

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 574**

21 Número de solicitud: 201631320

51 Int. Cl.:

A61K 36/33 (2006.01)
A61K 36/63 (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01)
A61K 31/205 (2006.01)
A61K 31/047 (2006.01)
A61K 8/97 (2007.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

13.10.2016

43 Fecha de publicación de la solicitud:

13.04.2018

71 Solicitantes:

LABORATORIOS CINFA, S.A. (100.0%)
Olaz Chipi, 10 Polígono Areta
31620 HUARTE (Navarra) ES

72 Inventor/es:

GARRE CONTRERAS, Aurora Del Carmen;
MEZQUITA REGUEIRO, Susana y
ELIZARI GALAR, Maialen

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

54 Título: **COMBINACIÓN CON FUNCIÓN REGENERATIVA DE LA FUNCIÓN BARRERA DE LA PIEL**

57 Resumen:

Combinación con función regenerativa de la función barrera de la piel.

La presente invención se refiere a una combinación de agentes activos que comprende una o más betaínas; uno o más polialcoholes; ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente o cosméticamente aceptable; extracto de hoja de Opuntia Ficus Indica; y extracto de hoja de olivo Olea Europea y a composiciones tópicas farmacéuticas o cosméticas que la contienen. La invención también se refiere a su uso farmacéutico para el tratamiento y/o prevención de afecciones cutáneas que cursan con una disrupción de la función barrera de la piel; y su uso cosmético como agentes para el cuidado de la piel.

ES 2 663 574 A1

Combinación con función regenerativa de la función barrera de la piel

DESCRIPCIÓN

5 La presente invención se refiere al campo técnico de la farmacia y la cosmética, en particular se refiere a una combinación de principios activos, a composiciones tópicas que la contienen, y a su uso farmacéutico para el tratamiento y/o prevención de afecciones cutáneas que cursan con una disrupción de la función barrera, y su uso cosmético como agente para el cuidado de la piel.

10

ESTADO DE LA TÉCNICA

La piel humana, con un área de superficie de 17.000 cm², aproximadamente, es uno de los órganos más grandes del cuerpo humano; su capa más externa está formada por un epitelio
15 estratificado, la epidermis. Es muy hidrófoba, relativamente impermeable y muy resistente. Al estar localizada en la interfaz entre el ambiente y los órganos vitales, la piel tiene la capacidad de mantener una barrera efectiva contra la pérdida de fluidos corporales y una protección contra el daño físico y químico.

20 Además de barrera física, la piel es una barrera inmunológica, cuyos principales constituyentes son: los péptidos antimicrobianos, que pueden ser inducidos tanto en lesiones inflamatorias como en ausencia de inflamación, receptores como los receptores tipo Toll (TLR) que participan en el reconocimiento de componentes microbianos por la subsecuente activación de vías de señalización que resultan en la expresión de citosinas pro
25 inflamatorias e interferones, y linfocitos T y B activados, representantes de la inmunidad adaptativa. Asimismo, la función de barrera de la piel también se ve complementada por la colonización de su superficie por parte de la microflora cutánea formada por un número limitado de especies, principalmente Gram positivas, residentes y transitorias. Las especies residentes se refieren a las especies que son viables y que se reproducen, por ejemplo,
30 Propionibacterias (*Propionibacterium acnes*, *P. avidum* y *P.granulosum*), estafilococo negativo para coagulasa (*Staphylococcus epidermidis*), micrococos, corinebacterias y acinetobacterias. Las especies transitorias se refieren a las especies contaminantes con poca o ninguna capacidad de crecimiento y reproducción, como lo son *Streptococcus*, *Staphylococcusaureus*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas spp*. La microflora cutánea se

encuentra en equilibrio y las especies residentes ocupan un espacio que evita la colonización por microorganismos patógenos.

En la piel sana, las agresiones químicas, microbiológicas y mecánicas a la piel no tienen en general consecuencias, ya que sus mecanismos protectores mencionados anteriormente son capaces de compensar fácilmente tales perturbaciones. Sin embargo, cuando por diversas causas, se deteriora el mecanismo de protección barrera en la superficie de la piel se origina una disrupción de dicha barrera. La disrupción de la barrera cutánea puede provocar además un deterioro de la inmunidad innata de la piel. Ambas condiciones, la disrupción de la barrera y el deterioro de la inmunidad, subyacen en la aparición de la mayoría de afecciones cutáneas.

Una afección de la piel que cursa con una disrupción cutánea son las quemaduras tanto aquellas que tienen un origen físico (como por ejemplo las causadas por los rayos solares) como las que tienen un origen químico (como por ejemplo las causadas por la exposición de la piel a compuestos químicos irritantes). Otra afección en la que se ve afectada la barrera cutánea son las úlceras dérmicas, como por ejemplo las úlceras superficiales causadas por tratamientos de radioterapia, peelings químicos o tratamientos con láser entre otros. De igual modo, las pieles patológicamente sensibles o las pieles con un exceso de grasa también presentan una disrupción en la función barrera de la piel. En concreto, las pieles patológicamente sensibles son pieles inestables que reaccionan de manera excesiva ante agresiones normalmente bien toleradas. Mientras que la disrupción de la función barrera en pieles con exceso de grasa contribuye a la proliferación del acné o la dermatitis seborreica causada por un desequilibrio de la microflora cutánea y/o infecciones secundarias. Otra afección muy común en la que se ve afectada la barrera cutánea es la dermatitis atópica. Cada vez más frecuente, los brotes de dermatitis atópica normalmente empiezan con una simple rojez en la piel que causa picor pero a continuación la piel se vuelve seca y rugosa y en ocasiones comienza a supurar antes de la formación de ampollas. Aquellos que están afectados por esta enfermedad tienen un sistema inmune muy reactivo el cual reacciona de manera exagerada provocando la aparición de los síntomas clínicos de la dermatitis atópica. Además, la piel atópica muestra una extrema sequedad constitucional.

Así, las principales consecuencias de la alteración de la función barrera de la piel son las siguientes: (a) el aumento de la permeabilidad de la capa córnea y la insuficiente protección

de la piel contra la pérdida de sustancias higroscópicas y agua; (b) el aumento del riesgo de infección secundarias; (c) la descamación anormal de los queratinocitos; (d) la aparición de inflamación; y (e) el enrojecimiento.

5 El tratamiento de las afecciones cutáneas anteriores, y otras asociadas, se basa principalmente en la aplicación de cremas y ungüentos humectantes cuya efectividad es relativa o, incluso, pobre en muchos casos. En particular, preparaciones a base de ácido hialurónico gozan de gran popularidad. El ácido hialurónico es capaz de retener el agua en un porcentaje equivalente a miles de veces su peso. Es por ello que se emplea con éxito
10 para la hidratación de la epidermis. Adicionalmente se ha descrito la capacidad del ácido hialurónico para reconstituir las fibras que sostienen los tejidos de la piel, dando una mejor forma a la piel. El hecho de que este compuesto ya se encuentra presente en cantidades importantes de forma natural en la piel contribuye a su buena fama como ingrediente dermo-cosmético en cremas hidratantes y reconstituyentes.

15 Sin embargo, la contribución de estos remedios a reparar de la función de barrera en las patologías o afecciones cutáneas arriba mencionadas no es del todo eficaz y, además, es muy limitada en el tiempo. Por eso es frecuente el uso de compuestos farmacéuticos activos como antibióticos (en el caso del acné, quemaduras y úlceras) o corticoides (en el caso de la
20 dermatitis atópica) cuyo uso continuado no es conveniente, lo que los hace poco recomendables para el tratamiento de las afecciones de interés. Es por ello que exista la necesidad de proporcionar agentes reparadores y/o regeneradores de la piel que procuren una mayor eficacia reparadora a corto y largo plazo.

25 EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

Los inventores han desarrollado una combinación de ingredientes activos con efecto reparador de la barrera cutánea que resulta efectiva en el tratamiento y/o prevención de afecciones cutáneas que cursan con una disrupción de la función barrera de la piel. Dicha
30 combinación comprende una o más betaínas; uno o más polialcoholes; ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente o cosméticamente aceptable; extracto de hoja de *Opuntia Ficus Indica*; y extracto de hoja de olivo *Olea Europea*.

En concreto, la combinación de ingredientes activos de la presente invención permite la formación de una barrera física aislante y protectora en forma de segunda piel que hidrata y regula la homeostasis para mantener un ambiente fisiológico adecuado que permite la regeneración de la función barrera y evita las posibles consecuencias de dicho daño como por ejemplo infecciones secundarias (sobreinfección), deshidratación, inflamación y enrojecimiento. Por otro lado, la formación de la barrera física aislante como segunda piel tras la aplicación de la combinación de la invención también permite la protección de las terminaciones nerviosas expuestas produciendo una sensación de alivio del dolor en la zona dañada.

Tal y como se demuestra en los ejemplos, la efectividad de la combinación de activos de la composición de la invención permite la regeneración y renovación celular de la piel a corto y largo plazo sin la necesidad de añadir otro tipo de ingredientes activos cuyo uso a largo plazo está desaconsejado. Esto permite que la combinación de la invención sea adecuada para utilizarse durante periodos prolongados de tiempo, incluso en poblaciones sensibles (por ejemplo ancianos, enfermos con diferentes patologías, niños, embarazadas y bebés) sin presentar contraindicaciones y efectos secundarios no deseados.

Así, el primer aspecto de la invención se refiere a una combinación de ingredientes activos que comprende: desde 0,7% hasta 5% en peso de una o más betaínas; desde 2% hasta 8% en peso de uno o más polialcoholes; desde 0,01% hasta 0,4% en peso de ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente o cosméticamente aceptable; desde 0,1% hasta 1,0% en peso de extracto de hoja de *Opuntia Ficus Indica*; y desde 0,1% hasta 1,0% en peso de extracto de hoja de olivo *Olea Europea*.

El término “porcentaje (%) en peso” se refiere al porcentaje de cada uno de los ingredientes de la combinación o alternativamente de la composición de la invención en relación con el peso total.

Betaína es un compuesto químico neutro que incluye en su estructura un grupo funcional catiónico cargado positivamente que no tiene ningún átomo de hidrógeno (tal como un amonio cuaternario o un catión de fosfonio) y un grupo funcional cargado negativamente (tal como un grupo carboxilato). Las betaínas son compuestos altamente higroscópicos y por ello pueden controlar el balance hídrico y proteger las células frente al estrés osmótico. Es

por esto que las betaínas se han utilizado por su capacidad de retener agua y acondicionador la piel. Además, diversos estudios han demostrado que las betaínas pueden mejorar la integridad de las uniones entre queratinocitos, lo cual previene la pérdida de agua trans-dérmica y la penetración de sustancias dañinas para la piel.

5

En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, la betaína que contiene la combinación de la invención se selecciona del grupo que consiste en trimetilglicina, alaninabetaína, prolinabetaína y mezcla de las mismas. En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, la betaína es trimetilglicina. Tal y como se ha mencionado arriba, la combinación de la invención comprende desde 0,7% hasta 5% en peso de una o más betaínas; preferiblemente la betaína es trimetilbetaína. En una realización particular, la combinación de la invención comprende un 1% de una o más betaínas; preferiblemente un 1% de trimetilbetaína.

15

Polialcohol es un compuesto hidrocarbonado que incluye uno o más grupos hidroxilo. Los polialcoholes tienen propiedades osmo-protectoras y además, impide el crecimiento bacteriano y promueve la curación de heridas. En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, el polialcohol se selecciona del grupo que consiste en xilitol, sorbitol, eritritol, manitol, lactitol, maltitol y mezclas de las mismas. En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, el polialcohol es xilitol. Tal y como se ha descrito antes, la combinación de la invención comprende desde 2% hasta 8% en peso de polialcohol; preferiblemente de xilitol. En una realización particular, la combinación de la invención comprende un 6% de uno o más polialcoholes; preferiblemente un 6% de xilitol.

20

25

El ácido hialurónico (HA: n° CAS: 9004-61-9) es una forma natural aniónico no sulfatado glicosaminoglicano distribuido ampliamente por todo el organismo, como por ejemplo el tejido conectivo, el tejido epitelial, y también los tejidos neuronales y parte de la matriz extracelular. Se compone de varias unidades repetidas de disacáridos de N-acetil-D-glucosamina y ácido D-glucurónico. El HA juega un papel importante en la reparación tisular por su efecto proliferativo y inmunomodulador e induce la reparación de tejidos promoviendo

30

la re-epitelización. Su incorporación a productos cosméticos y dermatológicos es conocida desde hace muchos años cumpliendo principalmente una función humectante en cremas y ungüentos de uso tópico.

5 En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, el ácido hialurónico es un ácido hialurónico de elevado peso molecular. El ácido hialurónico de elevado peso molecular se refiere a aquel ácido hialurónico que tiene un peso molecular igual o superior a 300 kDa como por ejemplo desde 300 kDa hasta 5000 kDa. El ácido hialurónico de alto peso
10 molecular forma películas visco elásticas semipermeables tipo gel que hidratan la piel. Cuanto mayor sea el tamaño molecular, mayor será la agregación y el entrelazamiento de las moléculas, y por lo tanto, mayor la película visco elástica asociado a la superficie de la piel. Debido a su alto peso molecular, este ácido hialurónico no penetra más profundo que las grietas entre las células de descamación de la piel. En una realización particular,
15 opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, el ácido hialurónico es un ácido hialurónico de elevado peso molecular que tiene un peso molecular comprendido desde 300 kDa hasta 5000 kDa; preferiblemente desde 500 kDa hasta 2000 kDa; más preferiblemente desde 1000 kDa hasta 2000 kDa.

20 En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, la combinación comprende una sal farmacéuticamente o cosméticamente aceptable del ácido hialurónico. No hay limitación en el tipo de la sal de ácido hialurónico que se puede utilizar, siempre que sean
25 farmacéuticamente o cosméticamente aceptables cuando se utiliza con fines terapéuticos. El ácido hialurónico y una sal del mismo pueden diferir en algunas propiedades físicas pero tal y como se demuestra en la presente invención son equivalentes para los fines de la presente invención y las propiedades beneficiosas para la piel del ácido hialurónico son extensibles a una sal farmacéuticamente o cosméticamente aceptable, en particular a su sal
30 sódica (o hialuronato sódico) y potásica (hialuronato potásico).

El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a la sal apropiada para su uso en la tecnología farmacéutica para la preparación de las composiciones con uso médico y, el término “sal cosméticamente aceptable” o “sal dermatológicamente aceptable” que se utiliza

indistintamente en el presente documento se refiere a la sal apropiada para su uso en contacto con la piel humana sin toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, respuesta alérgica inapropiadas, entre otros. En concreto, el término "sal farmacéutica o cosméticamente aceptables" abarca sales usadas comúnmente tales como, por ejemplo, sales de metales alcalinos. La preparación de sales farmacéuticamente aceptables de ácido hialurónico se puede llevar a cabo por métodos conocidos en la técnica. Ejemplos no limitantes de sales farmacéuticas o cosméticamente aceptables del ácido hialurónico apropiadas para la presente invención incluyen sales inorgánicas tales como hialuronato de sodio, hialuronato de magnesio, hialuronato de potasio, hialuronato de zinc y hialuronato de cobalto, así como sales orgánicas tales como tetrabutilamonio hialuronato. En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, la sal farmacéuticamente o cosméticamente aceptable del ácido hialurónico es una sal de un metal alcalino seleccionada de sal sódica (nº CAS: 9067-32-7) o sal potásica (nº. CAS: 31799-91-4).

Tal y como se ha descrito antes, la combinación de la invención comprende desde 0,01 % hasta 0,4% en peso de ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente o cosméticamente aceptable; preferiblemente el ácido hialurónico es ácido hialurónico de elevado peso molecular y particularmente la sal sódica o la sal potásica del ácido hialurónico de elevado peso molecular. En una realización particular, la combinación de la invención comprende un 0,1% de la sal sódica o potásica del ácido hialurónico de elevado peso molecular.

Para la presente invención, el término "extracto" se utiliza con su significado convencional para referirse a preparaciones concentradas de plantas obtenidas mediante la extracción de los principios activos de la planta mediante medios apropiados. Tales principios activos pueden obtenerse a partir de distintas partes de las plantas. Los medios apropiados para extraer los principios activos incluyen, por ejemplo, el uso de disolventes orgánicos, microondas o extracción con fluidos supercríticos. Los extractos de plantas contienen no solo uno sino varios constituyentes, muchos de ellos activos. A menudo, el efecto beneficioso deriva de la combinación de muchos de estos compuestos, incluso en algunos casos hay un compuesto en particular que es el principal responsable de la mayor parte de la actividad.

Para los propósitos de la invención, el extracto de hoja de *Opuntia Ficus Indica* (nombre

INCI, número CAS 90082-216) se refiere a un extracto de hoja de *Opuntia Ficus Indica* que principalmente está formado por polisacáridos con efecto mucoadesivo. En concreto, el contenido de polisacáridos en el extracto de *Opuntia Ficus Indica* está comprendido desde el 1% hasta el 70% en peso. Este extracto es obtenible mediante un procedimiento que comprende lavar y cortar en trozos de unos 10cm los cladodios de *Opuntia Ficus Indica*, después se comprimen mediante el uso de una prensa de forja hidráulica y el zumo obtenido se centrifuga durante 15 min a 5.000 g y el sobrenadante se ultrafiltra. De esta manera, se obtiene una solución acuosa enriquecida en la fracción de polisacáridos con alto peso molecular (superior a 10^4 Da). Esta solución acuosa se concentra a continuación a baja presión y a una temperatura entre 35°C y 40°C, y se seca posteriormente por Spray-secado o liofilización tal y como se describe en la solicitud de patente WO2011026606. Tal y como se ha descrito antes, la combinación de la invención comprende desde 0,1 % hasta 1,0 % en peso de extracto de hoja de *Opuntia Ficus Indica*. En una realización particular, la combinación de la invención comprende un 0,17 % de extracto de hoja de *Opuntia Ficus Indica*.

Finalmente, la combinación de la invención también comprende un extracto de hoja de *Olea Europea* (nombre INCI, número CAS 8001-25-0). Extracto de hoja de *Olea Europea* se refiere a un extracto obtenido de las hojas de *Olea Europea* que principalmente está formado por biofenoles con efecto cicatrizante de heridas y con un efecto lenitivo. En concreto, el contenido de biofenoles en el extracto está comprendido desde el 3.7% hasta el 4.3% en peso. En concreto, dicho extracto contiene: desde un 2 hasta un 40% en peso de flavonoides (apigenina, luteolina y sus derivados), desde un 0,5% hasta un 10% en peso de oleuropeína y desde un 1% hasta un 30% en peso de hidroxitirosol y derivados de éste. Este extracto se obtiene por un procedimiento que comprende secar y cortar las hojas de *Olea Europea* y su posterior extracción con una mezcla de etanol/agua 50:50 (v/v) a temperatura ambiente durante 12 horas. El proceso de extracción se lleva a cabo con un 1:5 (g/ml) relación de planta: disolvente. Cuando se completa la extracción, el extracto se retira y la hoja se somete a un segundo proceso de extracción hidroalcohólico en las mismas condiciones. Los extractos se mezclan y se elimina el disolvente por concentración a vacío a 40°C. Finalmente, para aumentar la concentración de biofenoles, el extracto es adsorbido en resinas estirénicas y posteriormente los biofenoles se eluyen con una solución etanol/agua 50:50 (v/v) tal y como se describe en la solicitud de patente WO2011026606. Tal y como se ha descrito antes, la combinación de la invención comprende desde 0,1% hasta 1,0% en

peso de extracto de hoja de *Olea Europea*. En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, la combinación de la invención comprende un 0,12 % de extracto de hoja de *Olea Europea*.

5

En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, el extracto de hoja de *Opuntia Ficus Indica* y el extracto de hoja de *Olea Europea* se encuentran disponibles comercialmente. En concreto, se encuentran disponibles como Mucosave® CG (BIONAP) que comprende entre un 32% y un 35% en peso del extracto de hoja de *Opuntia Ficus Indica* y entre un 23% y un 25% en peso del extracto de hoja de *Olea Europea*. En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, la combinación de la invención comprende desde 0,1 hasta 2,5 % en peso de Mucosave® CG. En una realización particular, la combinación de la invención comprende un 0,5% de mucosave® CG.

15

En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, la combinación de la invención comprende 1% en peso de una o más betaínas;

20

6% en peso de uno o más polialcoholes;

0,1% en peso de ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente o cosméticamente aceptable;

0,17% en peso de extracto de hoja de *Opuntia Ficus Indica*; y

0,12% en peso de extracto de hoja de olivo *Olea Europea*.

25

En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, la combinación de la invención comprende:

30

desde 0,7% hasta 5% en peso de trimetilglicina;

desde 2% hasta 8% en peso de xilitol;

desde 0,01% hasta 0,4% en peso de la sal sódica o potásica de ácido hialurónico; preferiblemente ácido hialurónico de alto peso molecular;

desde 0,1% hasta 1,0% en peso de extracto de hoja de *Opuntia Ficus Indica*; y

desde 0,1% hasta 1,0% en peso de extracto de hoja de olivo *Olea Europea*.

En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, la combinación de la invención comprende:

1% en peso de trimetilglicina;

6% en peso de xilitol;

0,1% en peso de la sal sódica o potásica de ácido hialurónico; preferiblemente ácido hialurónico de alto peso molecular;

0,17% en peso de extracto acuosa de hoja de *Opuntia Ficus Indica*; y

0,12% en peso de extracto de hoja de olivo *Olea Europea*.

Un segundo aspecto de la invención se refiere a una composición tópica farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la combinación de ingredientes activos definida en el primer aspecto de la invención junto con uno o más excipientes y/o vehículos tópicos farmacéuticamente aceptables.

Para los propósitos de la invención, el término "tópica" se refiere a la aplicación local sobre la piel o las superficies de las mucosas del cuerpo, las superficies de la mucosa incluyen la cavidad nasal, cavidad bucal y la mucosa vaginal.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de la combinación de ingredientes activos de la invención que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar en cierta medida, uno o más de los síntomas de la enfermedad que se dirige. La dosis particular de la combinación administrada según esta invención se determinará por las circunstancias particulares que rodean el caso, incluyendo el compuesto administrado, la vía de administración, la afección particular a tratar, y las consideraciones similares.

El término "excipientes y/o vehículos tópicos farmacéuticamente aceptables" se refiere a los excipientes o portadores apropiados para su uso en contacto con la piel humana en la tecnología farmacéutica para la preparación de composiciones con uso médico

En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, la composición tópica farmacéutica se selecciona del grupo que consiste en un medicamento y un producto sanitario.

5

Para los propósitos de la invención, el término "medicamento" se refiere a una composición farmacéutica que actúa mediante un mecanismo bioquímico, inmunológico, y/o enzimático, es decir un mecanismo farmacológico. Y, el término "producto sanitario" se refiere a cualquier instrumento, dispositivo, equipo, programa informático, material u otro artículo, utilizado solo o en combinación, incluidos los programas informáticos destinados por su fabricante a finalidades específicas de diagnóstico y/o terapia y que intervengan en su buen funcionamiento, destinado por el fabricante a ser utilizado en seres humanos con fines de: 1º Diagnóstico, prevención, control, tratamiento o alivio de una enfermedad; 2º diagnóstico, control, tratamiento, alivio o compensación de una lesión o de una deficiencia; 3º investigación, sustitución o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico; 4º regulación de la concepción; y que no ejerza la acción principal que se desee obtener en el interior o en la superficie del cuerpo humano por medios farmacológicos, inmunológicos, ni metabólicos, pero a cuya función puedan contribuir tales medios.

Un tercer aspecto de la invención se refiere a una composición tópica cosmética que comprende una cantidad cosméticamente efectiva de la combinación de ingredientes activos definida en el primer aspecto de la invención junto con uno o más excipientes y/o vehículos tópicos cosméticamente aceptables.

El término "cantidad cosméticamente efectiva" y se refiere a la cantidad de la combinación de ingredientes activos de la invención que, cuando se administra sobre el cuerpo, es suficiente para mejorar su apariencia o su belleza, conservar, acondicionar, colorear o proteger la piel o las mucosa.

El término "excipientes y/o vehículos tópicos cosméticamente aceptables" o "excipientes y/o vehículos tópicos dermatológicamente aceptables" que se utiliza indistintamente en el presente documento se refiere a los excipientes o portadores apropiados para su uso en contacto con la piel sin toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, y respuesta alérgica inapropiadas, entre otros.

Las composiciones tópicas definidas arriba comprenden excipientes o portadores apropiados para la administración tópica que pueden ser excipientes farmacéuticos o cosméticos e incluyen, sin que suponga una limitación, agentes hidratantes, agentes estabilizantes, emolientes, emulsionantes, surfactantes, espesantes, humectantes, agentes reguladores del pH, antioxidantes, agentes conservantes, agentes de carga, un vehículo o sus mezclas. Los excipientes o portadores utilizados tienen afinidad por la piel, son bien tolerados, estables, y se utilizan en una cantidad apropiada para proporcionar la consistencia deseada y facilidad en la aplicación.

El término “agente emoliente” se refiere a un material que ablanda y suaviza la piel para corregir la sequedad y el descamado de la piel, lubricando la superficie de la piel, mejorando la retención de agua de la piel, y alterando las texturas del producto. Ejemplos de agentes emolientes tópicos apropiados incluyen, sin suponer una limitación, hidroxistearato de octilo, lanolina, triglicéridos de los ácidos caprílico/cáprico, palmitato de cetilo, dodecanol de octilo, alcohol cetílico, isoestearato de isopropilo, dilaurato de glicerilo, miristato de isopropilo, alcohol de palma, dimeticona, escualeno, aceite de semilla de plukenetia volubilis, manteca de butyrospermum parkii (manteca de karité), cocoato de sacarosa, o sus mezclas. Preferiblemente el emoliente se selecciona del grupo que consiste en dimeticona, escualeno, aceite de semilla de plukenetia volubilis, manteca de butyrospermum parkii, triglicéridos de los ácidos caprílico/cáprico, octildodecanol, o sus mezclas.

Los términos “agente emulsionante” o “emulsionante”, que en el presente documento se utilizan de manera indistinta, se refieren a un material que reduce la tensión superficial, promoviendo la formación de mezclas íntimas de líquidos no miscibles al alterar la tensión interfacial. El emulsionante estabiliza una emulsión al incrementar su estabilidad cinética. Los ejemplos de emulsionantes apropiados incluyen, sin suponer una limitación, trioleato de glicerilo, oleato de glicerilo, diestearato de acetilado de sacarosa, trioleato de sorbitán, monoestearato de polioxietileno, monooleato de glicerol, diestearato de sacarosa, monoestearato de polietilenglicol, octil fenoxipoli (etilenoxi) etanol, penta-isostearato de deacilerina, sesquioleato de sorbitán, lanolina hidroxilada, lecitina, lanolina, diisoestearato de triglicerilo, éter de polioxietilenoileilo, 2-lactilato de estearoilo y sodio, lactilato de lauroilo y sodio, lactilato de estearoilo y sodio, glucósido de cetearilo, sesquiestearato de metilglucósido, monopalmitato de sorbitán, copolímero de metoxi polietilenglicol-22/dodecil

glicol, copolímero de polietilenglicol-45/dodecil glicol, gliceril estearato y diestearato de polietilen glicol 400, ésteres de poliglicerilo-3 de candelilla/jojoba/arroz salvado, fosfato de cetilo, fosfato de cetilo y potasio, o sus mezclas. Preferiblemente, el emulsionante se selecciona del grupo que consiste en oleato de glicerilo, lecitina, lactilato de lauroilo y sodio, lactilato de estearoilo y sodio, estearato de glicerilo, ésteres de poliglicerilo-3 de candelilla/jojoba/arroz salvado y sus mezclas.

El término “surfactante” se refiere a un material que disminuye la tensión superficial de un líquido y la tensión interfacial entre dos líquidos, permitiendo que se extiendan más fácilmente. Los surfactantes tienen una cabeza hidrófila que es atraída hacia las moléculas de agua y una cola hidrófoba que repele el agua y simultáneamente se une al aceite y la grasa de la suciedad. Estas fuerzas opuestas desincrustan la suciedad y la suspenden en el agua, presentando la capacidad de eliminarla de las superficies, como por ejemplo, la piel humana, los textiles y otros sólidos, cuando el surfactante se disuelve en agua. Ejemplos de agentes surfactantes apropiados incluyen, sin suponer una limitación, surfactantes no iónicos, iónicos (tanto aniónicos como catiónicos) o zwitteriónicos (o anfóteros donde la cabeza del surfactante contiene dos grupos cargados de manera opuesta). Ejemplos de surfactantes aniónicos incluyen, sin suponer una limitación, aquellos basados en aniones sulfato, sulfonato o carboxilato tales como perfluorooctanoato (PFOA o PFO), sulfonato de alquilbenceno, jabones, sales de ácidos grasos, o sales de sulfato de alquilo, como por ejemplo, perfluorooctanosulfonato (PFOS), dodecilsulfato de sodio (SDS), laurilsulfato de sodio, o laurilétersulfato de sodio (SLES). Ejemplos de surfactantes catiónicos incluyen, sin suponer una limitación, aquellos basados en cationes de amonio cuaternario como por ejemplo o alquiltrimetilamonio incluyendo bromuro de cetil trimetilamonio (CTAB) a.k.a., o bromuro de hexadecil trimetil amonio, cloruro de cetilpiridinio (CPC), polietoxietilamina (POEA), cloruro de benzalconio (BAC), o cloruro de bencetonio (BZT). Ejemplos de surfactantes zwitteriónicos incluyen, sin suponer una limitación, betaína de dodecilo, betaína de cocamidopropilo, o amfoglicinato de coco. Ejemplos de surfactantes no-iónicos incluyen, sin suponer una limitación, poli(óxido de etileno) de alquilo, poli(óxido de etileno) de alquilfenol, copolímeros de poli(óxido de etileno), poli(óxido de propileno) (comercialmente denominados Poloxámeros o Poloxaminas), poliglucósidos de alquilo incluyendo glucósido de alquilo y maltósido de decilo, ácidos grasos incluyendo, alcohol cetílico y alcohol oleico, cocamida MEA, cocamida DEA, o polisorbatos incluyendo tween 20, tween 80, o óxido de dimetilamina dodecilo. Preferiblemente, el surfactante es adecuado para la piel y la

espumación, incluyendo polisorbato 20 o 40, glucósido de coco, glucósido de laurilo, glucósido de decilo, laurilsulfatos como por ejemplo, amonio, sodio, magnesio, MEA, trimetilamina (TEA), o lauril sulfato de mipa, betaína de cocamidopropilo, o alquilsulfosuccinatos de sodio.

5

El término “agente humectante” se refiere a un material higroscópico que atrae moléculas de agua del medio que lo rodea tanto mediante absorción o adsorción, previniendo que la piel pierda humedad. Ejemplos de humectantes tópicos apropiados incluyen, sin suponer una limitación, glicerina, diglicerina, etilhexilglicerina, glucosa, miel, ácido láctico, polietilenglicol, propilenglicol, sorbitol, sacarosa, o trealosa. Preferiblemente, el humectante se selecciona del grupo que consiste en glicerina, diglicerina, etilhexilglicerina, y sus mezclas.

10

El término “agente de regulación del pH” se refiere a ácidos o bases que pueden utilizarse para ajustar el pH del producto acabado al nivel deseado sin afectar la estabilidad de la solución. Ejemplos de agentes tópicos reguladores del pH incluyen, pero sin suponer una limitación, ácido acético, ácido láctico, ácido cítrico, etanolamina, ácido fórmico, ácido oxálico, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, trietanolamina, o sus mezclas. Preferiblemente, el agente regulador del pH se selecciona del grupo que consiste en trietanolamina, hidróxido de sodio, ácido láctico, y ácido cítrico.

15

20

El término “antioxidante” se refiere a un material que frena o previene la oxidación de otras moléculas. Los antioxidantes incluyen secuestradores de radicales libres y agentes reductores. Ejemplos de antioxidantes apropiados incluyen, sin suponer una limitación, secuestradores de radicales libres o agentes reductores como por ejemplo, acetilcisteína, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxitolueno butilado, extracto de té verde, ácido cafeico, cisteína, tocoferol, ubiquinona, gallato de propilo, hidroxitolueno butilado (BHT), y sus mezclas. Preferiblemente, el agente antioxidante se selecciona del grupo que consiste en palmitato de ascorbilo y tocoferol.

25

El término “conservante” se refiere a un material que previene o reduce o frena el crecimiento microbiano sin afectar la estabilidad de la solución. Ejemplos de agentes conservantes apropiados incluyen, sin suponer una limitación, ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, metilparaben, ácido sórbico, sorbato de potasio, benzoato de sodio, fenoxietanol, triclosano, o sus mezclas. Preferiblemente, el agente

30

conservante se selecciona del grupo que consiste en sorbato de potasio, benzoato de sodio, y fenoxietanol.

El término “agente de carga” se refiere a un material que se encuentra en estado sólido que permite estabilizar los ingredientes activos, en concreto extractos, y facilita su incorporación en las formulaciones. Ejemplos de agentes de carga apropiados incluyen, sin suponer una limitación, sílice, polvo de nailon, maltodextrinas, talco o sus mezclas; preferiblemente, el agente de carga es maltodextrina.

El término “agente quelante” se refiere a aquel compuesto que es capaz de acomplejar uno o más iones metálicos como por ejemplo hierro, cobre y plomo. Ejemplos de agentes quelante apropiados incluyen, sin suponer una limitación, sales de ácido edético como edetato disódico, edetato cálcico disódico, edetato tetrasódico, edetato trisódico; trisuccinato etilen diamina o sus mezclas; preferiblemente, el agente quelante es trisodio ethilenediamine disuccinato.

El término “agente espesante” o “espesante” o “agente de viscosidad”, que en el presente documento se utilizan de manera indistinta, se refiere a un material que incrementa su viscosidad sin modificar sustancialmente sus otras propiedades. Ejemplos de agentes espesantes apropiados incluyen, sin suponer una limitación, celulosa o sus derivados como por ejemplo hiroxiropil metilcelulosa, polietilenglicol, celulosa microcristalina, alcohol de cetearilo, alginatos, polisacaridos ramificados, sílice pirogénico, goma xantana, carbómero, y poliacrilatos. Preferiblemente, el agente viscosante se selecciona del grupo que consiste en celulosa microcristalina, alcohol de cetearilo, celulosa, goma xantana, y carbómero.

Las composiciones mencionadas arriba también incluyen un vehículo. Ejemplos de vehículo incluyen, sin suponer una limitación, agua, propilenglicol, butilenglicol, etanol, isopropanol o siliconas. Preferiblemente, el vehículo es agua o etanol.

Las composiciones de la presente invención pueden contener otros ingredientes, como por ejemplo, fragancias, colorantes, agentes acondicionadores de la piel y otros componentes conocidos en el estado de técnica referente a formulaciones tópicas. Adicionalmente, las composiciones de la presente invención pueden contener otros ingredientes, como por ejemplo vitaminas, filtros solares, extractos vegetales adicionales, azúcares, lisados de

bacterias, péptidos, e ingredientes procedentes de biotecnología (como por ejemplo enzimas).

5 Las composiciones tópicas de la invención pueden formularse de varias maneras que incluyen, sin suponer una limitación, gel, crema, emulsión, loción, pomada, ungüento, parche, solución, mousse, y pasta.

10 En una realización, la composición tópica utilizada se formula en forma de emulsión. El término “emulsión” se refiere a un sistema dispersado que comprende al menos dos fases inmiscibles, una fase dispersada en la otra en forma de gotas. Los agentes emulsionantes mencionados arriba se incluyen para mejorar la estabilidad. Cuando la fase dispersada es agua y el aceite es el medio de dispersión, la emulsión se denomina emulsión de agua en aceite (w/o). Cuando es el aceite el que se dispersa como gotas en la fase acuosa, la emulsión se denomina aceite en agua (o/w). Otros tipos de emulsiones conocidas en el estado de la técnica son las emulsiones múltiples, tales como las emulsiones agua en aceite en agua (w/o/w), emulsiones GELTRAP, donde la fase acuosa interna está gelificada y está cubierta por la fase aceite, y emulsiones SWOP, también conocidas como emulsiones de inversión. Preferiblemente, las emulsiones utilizadas son emulsiones aceite en agua. Preferiblemente, las emulsiones para utilizar en la presente invención son compatibles con cremas y lociones.

25 En una realización, la composición tópica utilizada se formula en forma de solución. El término “solución” se refiere a una mezcla química y físicamente homogénea de dos o más sustancias. La solución puede comprender un sólido disperso en un medio líquido, sólido o semi-sólido. Preferiblemente, la solución comprende un sólido en un medio líquido.

30 Las composiciones tópicas de la presente invención pueden prepararse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Los excipientes y/o portadores apropiados, y sus cantidades, pueden ser fácilmente determinados por el experto en la materia según el tipo de formulación a preparar.

En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, la composición de la

invención es una emulsión que comprende los siguientes excipientes y ingredientes activos adicionales:

- 5 hasta el 30% en peso de aceites (vegetales o minerales), ceras, grasas (alcoholes de cadena larga y mezclas de las mismas;
- hasta el 20% de siliconas;
- hasta el 20% en peso de humectantes;
- hasta el 10% en peso de etanol;
- hasta el 5% en peso de agentes de carga (como por ejemplo talco, sílica y polvo de nailon);
- 10 hasta el 5% en peso de ingredientes activos adicionales como por ejemplo vitaminas y filtros solares como por ejemplo filtros ultravioleta;
- hasta el 5% en peso de emulsificantes y surfactantes (aniónicos, anfotéricos y no iónicos);
- hasta el 2% en peso de conservantes y antimicrobianos;
- hasta el 2% en peso de colorantes;
- 15 hasta el 1% en peso de perfume; y
- cantidad de agua suficiente para 100%.

En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, la composición de la

20 invención es una solución que comprende los siguientes excipientes y principios activos adicionales:

- hasta el 70% en peso de solubilizantes (como por ejemplo alcohol, alcohol desnaturalizado y agua);
- 25 hasta el 25% en peso de humectantes;
- hasta el 5% en peso de aceites (vegetales o minerales);
- hasta el 5% en peso de siliconas;
- hasta el 5% en peso de agentes de carga (como por ejemplo talco, sílica y polvo de nailon);
- hasta el 5% en peso de ingredientes activos adicionales como por ejemplo vitaminas y filtros
- 30 solares como por ejemplo filtros ultravioleta;
- hasta el 5% en peso de emulsificantes y surfactantes (aniónicos, anfotéricos y no iónicos);
- hasta el 2% en peso de espesantes;
- hasta el 2% en peso de conservantes y antimicrobianos;
- hasta el 1% en peso de colorantes;

hasta el 1,5% en peso de perfume; y
cantidad de agua suficiente para 100%.

El tercer aspecto de la invención se refiere al uso de la combinación del primer aspecto de la invención para la preparación de un medicamento o producto sanitario para el tratamiento y/o prevención de afecciones cutáneas que cursan con una disrupción de la función barrera de la piel. Este aspecto también puede formularse como la combinación del primer aspecto de la invención para su uso en el tratamiento y/o prevención de afecciones cutáneas que cursan con una disrupción de la función barrera de la piel. También se refiere a un método para la profilaxis y/o el tratamiento de una afección cutánea que cursa con una disrupción de la función barrera de la piel, donde dicho método comprende administrar una cantidad efectiva de la combinación del primer aspecto de la invención in combinación con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables a un sujeto que lo necesita, incluyendo un ser humano. Así, el efecto regenerador de la barrera cutánea de la combinación y la composición de la presente invención se muestra en los resultados de los ejemplos (cf. Apartado 2.4. de los ejemplos).

En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, la afección cutánea se selecciona del grupo que consiste en quemaduras, úlceras de la piel, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, acné, hipersensibilidad cutánea, rosácea, psoriasis, xerosis, eczema, eritrosis facial y cuperosis facial; preferiblemente la afección cutánea se selecciona del grupo que consiste en quemaduras y úlceras de la piel.

En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, la afección cutánea es una quemadura que se selecciona del grupo que consiste en quemaduras superficiales, quemaduras de primer grado y quemaduras de segundo grado, donde dichas quemaduras pueden tener tanto un origen físico como químico.

En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, la afección cutánea es una úlcera de la piel cuyo origen es tanto un origen físico como químico, como por ejemplo úlceras superficiales de origen térmico, o como consecuencia de un tratamiento de

radioterapia, peelings químicos o tratamiento con láser.

El cuarto aspecto de la invención se refiere al uso cosmético de la combinación del primer aspecto de la invención; o alternativamente de la composición cosmética según el segundo
5 aspecto de la invención, como agente para el cuidado de la piel, donde el cuidado de la piel comprende administrar una cantidad cosméticamente efectiva para aliviar al menos uno de los siguientes síntomas: aspereza, descamación, deshidratación, tirantez, agrietamiento, elasticidad, enrojecimiento y prurito de la piel. Estos síntomas generalmente están causados por microorganismos y otras sustancias que pueden penetrar fácilmente en la piel causando
10 irritaciones, alergias e inflamaciones, o por ciertas condiciones ambientales, incluyendo humedad, temperatura, estación del año (cambio estacional), y el contenido de humedad de la piel (nivel de hidratación).

La composición cosmética tópica de la presente invención está diseñada para ser aplicada
15 en el cuerpo para mejorar su apariencia o su belleza, conservar, acondicionar, colorear o proteger la piel, uñas, pelo y/o mucosas (cf. Academic press Dictionary of Science and Technology, 1992, pp. 531; A terminological Dictionary of the Pharmaceutical Sciences. 2007, pp.190). Por lo tanto, las composiciones cosméticas definidas arriba se utilizan para una aplicación no médica.

En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, la combinación del primer aspecto de la invención; o alternativamente de la composición cosmética según el segundo
25 aspecto de la invención, pueden utilizarse para la aplicación en la piel para restaurar/recuperar de la barrera cutánea ya que promueve la regeneración celular a corto y largo plazo, reduce los niveles de TEWL, y restaura la barrera lipídica de la piel. Así, el restablecimiento de los parámetros anteriores contribuye a la restauración de la función de barrera cutánea. Así, el efecto como recuperador de la función barrera se muestra en los resultados de los ejemplos (cf. Apartado 2.4. de los ejemplos); particularmente como agente
30 reparador de la piel.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Además, la palabra "comprende" incluye el caso "consiste en". Para los expertos en la materia, otros

objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención. Los signos numéricos relativos a los dibujos y colocados entre paréntesis en una reivindicación, son solamente para intentar aumentar la comprensión de la reivindicación, y no deben ser interpretados como limitantes del alcance de la protección de la reivindicación. Además, la presente invención cubre todas las posibles combinaciones de realizaciones particulares y preferidas aquí indicadas.

10 EXPOSICIÓN DETALLADA DE MODOS DE REALIZACIÓN

A pesar de que se han descrito aquí sólo algunas realizaciones y ejemplos particulares de la invención, el experto en la materia comprenderá que son posibles otras realizaciones alternativas y/o usos de la invención, así como modificaciones obvias y elementos equivalentes. Además, la presente invención abarca todas las posibles combinaciones de las realizaciones concretas que se han descrito. El alcance de la presente invención no debe limitarse a realizaciones concretas, sino que debe ser determinado únicamente por una lectura apropiada de las reivindicaciones adjuntas.

20 EJEMPLO 1: Composición tópica emulsión aceite-agua

1.1. La composición de la emulsión

La composición de una emulsión de la presente invención (composición 1) es el siguiente:

	Componentes	Cantidad % (p/p)
Fase Acuosa (Fase A)	Xilitol	6,0
	Trimetilbetaína	1,0
	Humectantes y formadores de películas	4,6
	emolientes	16,8
	Estabilizantes de la emulsión y espesantes	2,1

	antioxidantes	1,0
	Agua	62
	Hialuronato sódico	0,10
Fase Oleosa (Fase O)	Extracto de hoja de <i>Opuntia Ficus Indica</i>	0,17
	Extracto de hoja de <i>Olea Europea</i>	0,12
	Emolientes	3,0
	Estabilizantes de la emulsión y espesantes	2,5
	Agentes quelantes y antioxidantes	0,6
	solvente	0,5
	Otros componentes: agentes reguladores del pH, aromas, agentes acondicionadores de la piel y agentes de carga	0,5

Otra composición de la presente invención es la composición 2 que se muestra en la siguiente tabla:

Fase	Componente	función	Cantidad (%)
Fase acuosa (FA)	Xilitol	Ingrediente activo	1,0
	Glicerina	Ingrediente activo	3,6
	betaína	Ingrediente activo	3,9
	decil isostearato	emoliente	3,1
	butilen glicol dicaprilato/dicaprato	Emoliente	3,0
	Ciclopentasiloxano	Emoliente	1,1
	Glicéridos de soja	Emoliente	1,1
	Aceite de semilla de moringa oleífera	Emoliente	1,0
	isostearil isostearato	Emoliente	3,1
	Aceite de semilla limnanthes alba	Emoliente	1,7
	alcohol cetearil	Estabilizante de emulsión	0,8
	Niacinamida	Antioxidante	2,0
	Amonio acriloldimetiltaurato/vp copolímero	Emulsionante/espesa nte	1,0

	Hialuronato sódico	Ingrediente activo	0,5
	agua	Vehículo	60,4
Fase Oleosa (FO)	Extracto de hoja de <i>Opuntia Ficus Indica</i>	Ingrediente activo	0,05
	Extracto de hoja de <i>Olea Europea</i>	Ingrediente activo	2,05
	Manteca de karité	emoliente	1,5
	gliceril estearato	Estabilizante de la emulsión	0,9
	inulin lauril carbamato	Emulsionante	0,5
	1,2-hexanodiol	Solvente	0,5
	caprilil glicol	Emoliente	1,2
	Dimeticona	Emoliente	0,4
	Goma xantana	Espesante	1,0
	Malonato de dietil siringilideno	Antioxidante	0,2
	Maltodextrina	Agente aglutinante	0,2
	Aceite de zea mays	Emoliente	0,9
	ácido esteárico	Estabilizante de la emulsión	0,9
	Disuccionato trisódico de etilendiamina	Agente quelante	0,1
	Alantoina	Agente acondicionador de la piel	0,2
	stearil glicirretinato	fragancia	0,01
	pentaeritrito tetra-di-t-butilo hidroxihidrocinnamato	Antioxidante	0,1
	Extracto de caléndula officinalis	antioxidante	0,8
	Madecassosido (extracto de centella asiática)	Antioxidante	0,2
	Dimeticonol	emoliente	0,2
	Arginina	Regulador del pH	0,05
	ácido láctico	Regulador del pH	0,04
	Asiaticósido	Antioxidante	0,1
	triglicérido caprílico/cáprico	Emoliente	0,02

	tropolone	Antimicrobiano, acondicionador de la piel	0,006
--	-----------	---	-------

1.2. Procedimiento de preparación de la emulsión de la invención

A. Preparación de las Fases:

5

Fase Acuosa (Fase A)

En el recipiente principal, equipado con turbinas, cuchillas y sistema de calefacción, se disolvió en agua mediante el uso de agitación los ingredientes activos (xilitol, ácido hialurónico y la betaína) con los excipientes descritos en el apartado anterior hasta que se obtuvo una solución transparente y homogénea (si fuera necesario, se retirarían los residuos). A continuación, la solución obtenida se calentó a una temperatura entre 40°C y 45°C y se añadió poco a poco el resto de ingredientes hidrosolubles hasta obtener una mezcla homogénea. A continuación, la mezcla obtenida se calentó a una temperatura entre 70°C y 75°C mientras se mantuvo a agitación lenta.

Fase Oleosa (Fase O)

En un recipiente de mezcla separado, equipado con palas y sistema de calefacción, se añadieron los emolientes, agentes antioxidantes de la fase oleosa y la mezcla resultante se calentó a 75°C mientras se mezclaba hasta que se obtuvo una fase transparente.

B. Preparación de la emulsión

Se añadió lentamente la fase oleosa (Fase O) a la fase acuosa (Fase A) y se homogeneizó intensamente con turbina y la mezcla resultante se mantuvo a las mismas condiciones de agitación y temperatura durante 2-15 minutos.

Transcurrido este tiempo, la emulsión resultante se enfrió a 40°C mientras que se homogeneizaba, se añadieron de uno en uno hasta total disolución los agentes de carga, los agentes quelantes, el extracto de hoja de *Opuntia Ficus Indica*, el extracto de hoja de *Olea*

Europea, y el resto de componentes tal y como se describe en las Tablas del apartado anterior mientras se mantuvo la homogeneización y posteriormente, se enfrió a 25°C mientras se agitaba lentamente.

5 EJEMPLO 2: Estudios de eficacia in vivo

2.0. Muestra

Los estudios de efectividad se llevaron a cabo con la composición 1 de la presente invención
10 mencionados en el apartado 1.1. de la presente invención.

2.1. Estudios de renovación celular

Para determinar la renovación celular se utilizaron discos adhesivos transparentes aplicados
15 sobre la piel para recoger las células de descamadas de la capa córnea y posterior evaluación por colorimetría mediante Chromameter CR 400, Minolta.

La tasa de rotación de la piel se evaluó tanto a corto plazo como a largo plazo. La
evaluación a corto plazo se llevó a cabo mediante el descenso en la intensidad de la
mancha fluorescente (T5 días - T0) tras aplicar el producto durante 5 días en comparación
20 con el área de la piel que no había sido tratada.

Respecto a la evaluación a largo plazo, se llevó a cabo midiendo el número de días
requeridos para inducir la desaparición de la mancha fluorescente en la zona tratada
respecto a la zona de la piel no tratada.

Por último, también se evaluó la cantidad de corneocitos descamados por análisis
25 colorimétrico mediante D- Squames - L * parámetro en el área tratada en comparación con
la zona de la piel no tratada en el día 0 (T0) y en el día que finalizaba la prueba (TF). En
este caso, D - Squames se aplicó en las áreas seleccionadas durante 30 segundos y
después fue eliminado, cada disco se presiona sobre la tarjeta de negro y con el fin de
analizar colorimétricamente para cuantificar los corneocitos que se adhieren en el disco.

30 2.2. Estudio de eficacia calmante y restauración de la función barrera

Para determinar la eficacia calmante y la restauración de la función barrera ante estímulos químicos (mediante la aplicación de lauril sulfato sódico) y físicos (mediante aplicación de radiación UV emitida de una Multiport 601-300 que es una lámpara de arco de Xenón con un espectro continuo entre 290nm y 400 nm con 6 luces independientes) se realizó una valoración instrumental mediante la medición de la pérdida trans-epidérmica de agua (TEWL) empleando Tewameter TM 210, Courage & Khazaka y la evaluación de las rojeces a través del Chromameter CR-400, Minolta.

TEWL es la cantidad de agua que se evapora por hora, y centímetro cuadrado de piel, y este parámetro se utiliza para identificar el estado de la barrera cutánea. Una TEWL incrementada significa que existe un cierto nivel de daño en la barrera debido a una falta de sustancias de barrera, y, como consecuencia, la piel se seca debido a la pérdida de humedad.

2.3. Estudio del efecto hidratante

El efecto hidratante inmediato ha sido testado tras una única aplicación de la composición de la invención y posterior evaluación instrumental mediante Corneometer CM 825 realizándose una cinética de hidratación a los 30, 60, 120 y 180 minutos después de dicha aplicación.

2.4. Resultados

Los resultados de los estudios realizados en los apartados 2.1-2.3 demuestran la eficacia de la composición tópica de la invención que comprende la combinación de una o más betaínas; uno o más polialcoholes; ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente o cosméticamente aceptable; extracto de hoja de *Opuntia Ficus Indica* y extracto de hoja de olivo *Olea Europea* para el tratamiento y/o prevención de afecciones cutáneas que cursan con una disrupción de la función barrera de la piel; así como su uso como agente reparador de la piel.

A. Recuperación de la piel -DAÑO QUÍMICO (SLS)

Tal y como se observa en la Tabla 1, la composición de la invención induce una recuperación más rápida de la piel y de la función barrera después de daño químico por exposición a lauril sulfato sódico.

En las tablas 1A-1C se expresa el valor de TEWL (expresado en $\text{g/h}\cdot\text{m}^2$) a distintos tiempo (expresado en horas), donde T0 se refiere al valor de TEWL basal, TsIs se refiere al valor de TEWL en el momento de exposición al agente químico (LSL, laurilsulfato sódico), y T24, T48 y T72 se refiere al valor de TEWL a 24h, 48h y 72h.

Tabla 1A. Medianas y desviaciones estándar

TEWL	T0	TSLS	T24	T48	T72
ZONA TRATADA	5,8±1,3	18,8±3,8	13,6±4,2	11,4±3,5	9,0±2,3
ZONA NO TRATADA	5,9±1,6	18,3±5,8	17,0±7,2	13,3±4,9	11,6±3,8

Tabla 1B. Variaciones medias

TEWL	TSLS-T0 (%)	T24-T0 (%)	T48-T0 (%)	T72-T0 (%)
ZONA TRATADA	+13,0	+7,8	+5,6	3,2
ZONA NO TRATADA	+12,4	+11,1	+7,4	+5,7

Tabla 1C. Comparación estadística entre los tiempos control (test Bonferroni)

TEWL	T0 vs TSLS	T0 vs T24	T0 vs T48	T0 vs T72
ZONA TRATADA	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
ZONA NO TRATADA	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001

B. Enrojecimiento de la piel – DAÑO QUÍMICO (SLS)/ DAÑO FÍSICO (UVA-UVB)

En las tablas 2A-2C se expresa el valor del parámetro a^* a distintos tiempo (expresado en horas), donde T0 es el valor basal, y TsIs se refiere al valor en el momento de exposición al agente químico (laurilsulfato sódico), y T24, T48 y T72 se refiere al valor de 24h, 48h y 72h.

5

Tabla 2A. Medianas y desviaciones estándar

parámetro a^*	T0	TSLS	T24	T48	T72
ZONA TRATADA	7,93±1,71	11,94±2,12	12,03±2,07	11,10±1,61	10,23±1,76
ZONA NO TRATADA	7,99±1,58	11,96±2,11	12,13±2,40	11,08±1,90	10,29±1,51

Tabla 2B. Variaciones medias

parámetro a^*	TSLS-T0 (%)	T24-T0 (%)	T48-T0 (%)	T72-T0 (%)
ZONA TRATADA	+4,01	+4,10	+3,17	+2,30
ZONA NO TRATADA	+3,97	+4,14	+3,09	+2,30

10

Tabla 2C. Comparación estadística entre los tiempos control (test Bonferroni)

parámetro a^*	T0 vs TSLS	T0 vs T24	T0 vs T48	T0 vs T72
ZONA TRATADA	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
ZONA NO TRATADA	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001

DAÑO FÍSICO (UVA-UVB)

En las tablas 2D-2F se expresa el valor del parámetro a^* a distintos tiempo (expresado en horas), donde T0 es el valor basal, y T24, T48, T72 y T96 se refiere al valor de parámetro a^* a 24h, 48h y 72h.

15

Tabla 2D. Medianas y desviaciones estándar

parámetro a*	T0	T24	T48	T72	T96
ZONA TRATADA	7,82±1,73	13,38±2,22	11,29±2,02	10,46±2,07	10,04±1,64
ZONA NO TRATADA	8,05±1,83	13,72±2,63	12,58±2,33	11,60±1,97	11,24±1,65

Tabla 2E. Variaciones medias

parámetro a*	T24-T0 (%)	T48-T0 (%)	T72-T0 (%)	T96-T0 (%)
ZONA TRATADA	+5,56	+3,47	+2,64	+2,22
ZONA NO TRATADA	+5,67	+4,53	+3,55	+3,19

Tabla 2F. Comparación estadística entre los tiempos control (test Bonferroni)

parámetro a*	T0 vs T24	T0 vs T48	T0 vs T72	T0 vs T96
ZONA TRATADA	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
ZONA NO TRATADA	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001

Los resultados que se muestran en las Tablas 2A-2F demuestran que la aplicación de la composición de la invención disminuye el enrojecimiento de la piel tanto cuando el enrojecimiento tiene un origen químico como físico.

C. hidratación de la piel

Los resultados que se muestran a continuación indican que una única aplicación de la composición de la invención permite aumentar la hidratación de la piel de forma significativa. En concreto, se ha observado un aumento de la hidratación desde 30 minutos hasta 180 minutos después de la aplicación.

En las tablas 3A-3C se expresa el valor de hidratación expresado en unidades corneométricas como unidades de c.u a distintos tiempo (expresado en minutos), donde T0 representa el valor basal y T30, T60, T120 y T180 representa la medición a 30, 60, 120 y 180 minutos desde la aplicación.

5

Tabla 3A. Medianas y desviaciones estándar

c.u.	T0	T30	T60	T120	T180
ZONA TRATADA	34,9±5,0	57,8±7,5	59,0±5,6	57.6 ±7.3	56,2±8,3
ZONA NO TRATADA	35,2±5,3	34,4±4,6	34,8±4,4	34.1 ±3.6	34,1±4,1

Tabla 3B. Variaciones medias

c.u.	T30-T0 (%)	T60-T0 (%)	T120-T0 (%)	T180-T0 (%)
ZONA TRATADA	+22,9 (+65,6%)	+24,1 (+69,1%)	+22,7 (+65,0%)	+21,3 (+61,0%)
ZONA NO TRATADA	-0,8 (-2,3%)	-0,4 (-1,1%)	-1,1 (-3,1%)	-1,1 (-3,1%)

10

Tabla 3C. Comparación estadística entre los tiempos control (test Bonferroni)

c.u.	T0 vs T30	T0 vs T60	T0 vs T120	T0 vs T180
ZONA TRATADA	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
ZONA NO TRATADA	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

D. Tasa de renovación celular

La aplicación de la composición que comprende la combinación de la invención induce una tasa de renovación más rápida a corto plazo. En concreto, induce un aumento del 10% de la

15

tasa de renovación en comparación con la zona no tratada. Dicha evaluación de la renovación celular se llevó a cabo mediante la medida de la disminución de la intensidad de tinción de fluorescencia después de 5 días de tratamiento en comparación con la zona no tratada.

- 5 En la tabla 4 se expresa la disminución de la intensidad de tinción de fluorescencia, donde T0 se refiere a la intensidad basal de la tinción de fluorescencia, T5 se refiere a la intensidad de la tinción de fluorescencia después de 5 días de tratamiento, T5-T0 se refiere a la variación de la intensidad entre la intensidad basal y la intensidad a 5 días y nivel-p se refiere a la ratio de la variación de la zona tratada respecto a la variación de la zona no
10 tratada.

Tabla 4

	T0	T5días	variación T5días-T0	Nivel-p
ZONA TRATADA	5,0	3,5±0,5	-1.5 (-30%)	p<0,01
ZONA NO TRATADA	5,0	4,0	-1.0 (-20%)	

- Además, a largo plazo, la aplicación de la composición de la invención induce una tasa de renovación más rápida respecto a la zona no tratada. En concreto, induce un 24% de la tasa
15 de renovación en comparación con la zona no tratada. Dicha evaluación de la renovación celular se llevó a cabo mediante la medida del número de días requerido para inducir la desaparición de la tinción de fluorescencia en la zona tratada en comparación con la zona no tratada.

- En la tabla 5 se expresa el número de días necesarios para inducir la desaparición de la
20 tinción de fluorescencia de la zona de la piel tratada con la composición de la invención en comparación con la zona de la piel no tratada, donde T0 se refiere a la intensidad basal de la tinción de fluorescencia, T5 se refiere a la intensidad de la tinción de fluorescencia después de 5 días de tratamiento, T5-T0 se refiere a la variación de la intensidad entre la intensidad basal y la intensidad a 5 días y nivel-p se refiere a la ratio de la variación de la
25 zona tratada respecto a la variación de la zona no tratada.

Tabla 5

	Número de días necesarios para la desaparición de la tinción de fluorescencia	variación T5días-T0	Nivel-p
ZONA TRATADA	12,9±1,7	4,2 (Tasa de regeneración celular 24,5%)	p<0,001
ZONA NO TRATADA	17,1±1,8		

E. descamación de la piel

La aplicación de la composición de la invención induce una disminución significativa en la cantidad de corneocitos descamados en comparación con la zona no tratada. En concreto, induce una disminución de la cantidad de corneocitos descamados de más del 10 % que se considera una disminución estadísticamente significativa.

Dicha evaluación se llevó a cabo mediante la medición de los valores colorimétrico del parámetro L*. Los valores colorimétrico del parámetro L* se incrementan linealmente con la cantidad de corneocitos que se adhiere a la superficie D-Squame. Mientras que una disminución en los valores de L* expresa una menor cantidad de corneocitos superficiales, lo que significa una tasa de renovación celular más rápido y más eficiente. La eficacia de la composición de la invención en la mejora de la tasa de renovación celular se pone de manifiesto por una disminución en los valores de los parámetros L* al final de la prueba.

En la Tabla 6 se expresa la cantidad de corneocitos descamados medidos mediante el análisis de calorimetría mediante D-Squame, T0 se refiere a la cantidad de corneocitos descamados basal, TF se refiere al número de corneocitos descamados después de 5 días, TF-T0 se refiere a la variación del número de corneocitos descamados entre T0 y TF; y nivel-p se refiere al ratio de la variación de la zona tratada respecto a la variación de la zona no tratada.

Tabla 6

	T0	TF	TF-T0	(TF vs T0) Nivel-p	(tratado vs no tratado)
--	----	----	-------	-----------------------	-------------------------

					Nivel-p
ZONA TRATADA	35,69±2,35	31,84±2,90	-3,85 (-10,8%)	p<0,0001	p<0,0001
ZONA NO TRATADA	35,84±2,12	35,74±2,02	-0,10 (-0,3%)	p>0,05	

2.5. Conclusión

Los resultados mostrados en los apartados anteriores demuestran que la composición de la invención que comprende la combinación del primer aspecto de la invención no es citotóxica, ni sensibilizante de la piel y tampoco irritante, lo que la hacen adecuada para su aplicación sobre piel tanto sana como dañada.

Además, dicha composición es adecuada para el tratamiento de afecciones de la piel que cursan con una disrupción de la función barrera, ya que la aplicación de la composición de la invención permite una recuperación más rápida de la barrera de la piel, concretamente en el tratamiento de quemaduras y úlceras cutáneas.

Los resultados descritos arriba también muestran que la composición de la invención también permite una disminución del enrojecimiento de la piel y una mejora de la hidratación de la zona dañada tanto para alteraciones de la piel originadas por una agente físico (como los rayos ultravioleta) como por un agente químico (como SLS). Y, también induce un aumento de la renovación celular a corto y largo plazo reduciendo también el número de corneocitos descamados.

REIVINDICACIONES

1. Combinación de ingredientes activos que comprende:
desde 0,7% hasta 5% en peso de una o más betaínas;
5 desde 2% hasta 8% en peso de uno o más polialcoholes;
desde 0,01% hasta 0,4% en peso de ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente o
cosméticamente aceptable;
desde 0,1% hasta 1,0% en peso de extracto de hoja de *Opuntia Ficus Indica*; y
desde 0,1% hasta 1,0% en peso de extracto de hoja de olivo *Olea Europea*.
- 10
2. Combinación según la reivindicación 1 que comprende:
1% en peso de una o más betaínas;
6% en peso de uno o más polialcoholes;
0,1% en peso de ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente o cosméticamente
15 aceptable;
0,17% en peso de extracto de hoja de *Opuntia Ficus Indica*; y
0,12% en peso de extracto de hoja de olivo *Olea Europea*.
3. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde el ácido hialurónico es
20 ácido hialurónico de elevado peso molecular.
4. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el ácido hialurónico es
la sal sódica o potásica del ácido hialurónico.
- 25 5. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde la betaína se
selecciona del grupo que consiste en trimetilglicina, alaninabetaína, prolinabetaína y
mezclas de las mismas.
- 30 6. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el polialcohol se
selecciona del grupo que consiste en xilitol, sorbitol, eritritol, manitol, lactitol, maltitol y
mezclas de los mismos.

7. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde la betaína es trimetilglicina, el polialcohol es xilitol y el ácido hialurónico es la sal sódica del ácido hialurónico de elevado peso molecular.
- 5 8. Composición tópica farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la combinación de ingredientes activos definida en cualquiera de las reivindicaciones 1-7 junto con uno o más excipientes y/o vehículos tópicos farmacéuticamente aceptables.
9. Composición tópica cosmética que comprende una cantidad cosméticamente efectiva de
10 la combinación de ingredientes activos definida en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, junto con uno o más excipientes y/o vehículos tópicos cosméticamente aceptables
10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 8-9, que además comprende uno o más ingredientes activos adicionales.
- 15 11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 8-10, que se encuentra en una forma seleccionada del grupo que consiste en gel, crema, emulsión, loción, pomada, ungüento, parche, solución, mousse y pasta.
- 20 12. Uso de la combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para la preparación de un medicamento o producto sanitario para el tratamiento y/o prevención de afecciones cutáneas que cursan con una disrupción de la función barrera de la piel.
13. Uso según la reivindicación 12, donde la afección cutánea se selecciona del grupo que
25 consiste en quemaduras y úlceras de la piel.
14. Uso cosmético de la combinación definida en cualquiera de las reivindicaciones 1-7 como agente de cuidado de la piel, donde el cuidado de la piel comprende administrar una cantidad cosméticamente efectiva de la combinación para mejorar al menos uno de los
30 siguientes síntomas: aspereza, descamación, deshidratación, tirantez, agrietamiento, elasticidad, enrojecimiento y prurito de la piel.
15. Uso de acuerdo con la reivindicación 14, donde el agente de cuidado de la piel es un agente reparador de la barrera cutánea.



- ②① N.º solicitud: 201631320
②② Fecha de presentación de la solicitud: 13.10.2016
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
Y	FR 2940059 A1 (LVMH RECHERCHE) 25.06.2010, páginas 2, 3; página 4, líneas, 1-13; página 4, línea 24-pág. 5, línea 3; página 5, líneas 30-34; pág. 7, líneas 9-33; pág. 12	1-7, 9-11, 14, 15
Y	ES 2443574 T3 (BIONAP S. R. L.) 19.02.2014, página 3, líneas, 15-60; página 5, líneas 10-60; pág. 6; página 7, Ejemplo 1, 2. Geles; página 8, 2. Ungüentos; página 10, líneas 41-53	1, 2, 8, 10, 12, 13
Y	JP 2012121871 A (SHISEIDO CO LTD) 28.06.2012, (resumen) [en línea] [recuperado el 07.03.2017] Recuperado de EPOQUE WPI Database. Número de acceso 2012-H52066	3, 4, 12-15
Y	KR 20160014199 A (SAMYANG GENEX CORP) 11.02.2016, (resumen) [en línea] [recuperado el 07.03.2017] Recuperado de EPOQUE WPI Database. Número de acceso 2016-114202	5-7, 9
Y	MX 2013010936 A (UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO) 24.03.2015, página 1; página 5, líneas, 13-21; página 6, líneas 19-22; página 7, línea 5-página 9, línea 2; página 9, líneas 10-21; reivindicaciones 1, 4-8	8, 11

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
09.03.2017

Examinador
A. Sukhwani

Página
1/5

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K36/33 (2006.01)
A61K36/63 (2006.01)
A61K31/728 (2006.01)
A61K31/205 (2006.01)
A61K31/047 (2006.01)
A61K8/97 (2017.01)
A61P17/02 (2006.01)
A61Q19/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P, A61Q

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, X-FULL, NPL

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 09.03.2017

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1 - 15	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1 - 15	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	FR 2940059 A1 (LVMH RECHERCHE)	25.06.2010
D02	ES 2443574 T3 (BIONAP S. R. L.)	19.02.2014
D03	JP 2012121871 A (SHISEIDO CO LTD)	28.06.2012
D04	KR 20160014199 A (SAMYANG GENEX CORP)	11.02.2016
D05	MX 2013010936 A (UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO)	24.03.2015

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**NOVEDAD**

Los documentos citados se refieren a composiciones con dos o más de los ingredientes activos de la combinación, así:

- **D01** divulga una composición cosmética que contiene al menos dos osmolitos con efecto hidratante que puede ser la betaína o trimetilglicina y un polialcohol como el mioinositol (páginas 2, 3; página 4, líneas 1-13), la composición comprende, además, activos cosméticos como extractos de plantas y ácido hialurónico ((página 4, línea 24-pág. 5, línea 3), entre los extractos divulga el de nopal (*Opuntia ficus indica*) que regula la descamación (página 5, líneas 30-34), y se presenta como gel, crema, emulsión, etc. (página 7, líneas 9-33; pág. 12), si bien comprende cuatro de los ingredientes activos (betaína, polialcohol, ácido hialurónico y extracto de *Opuntia*) de la combinación reivindicada, no divulga en la composición el extracto de hoja de olivo *Olea europaea*, por lo que no anticipa la invención.

- **D02** se refiere a una composición dermatológica que comprende polisacáridos del extracto de cladodios de nopal (*Opuntia ficus indica*) en combinación con el extracto de hoja de olivo con acción antioxidante y/o antiinflamatoria que actúan sinérgicamente y que pueden ser aplicadas tópicamente (página 3, líneas, 15-60; página 5, líneas 10-60; pág. 6; página 7, Ejemplo 1, 2. Geles; página 8, 4. Ungüentos; página 10, líneas 41-53). Este documento divulga los dos extractos reivindicados y la sinergia entre ellos, pero no comprende los otros tres componentes (betaína, polialcohol y ácido hialurónico) reivindicados en la solicitud en estudio, por lo que tampoco anticipa.

- **D03** se refiere a agentes para mejorar la función de la barrera cutánea que comprenden extracto de cactus del género *Opuntia*, ácido hialurónico y polialcohol que pueden ser utilizados tanto farmacéutica como cosméticamente de forma oral o tópica (resumen) pero no hace alusión al extracto de olivo.

- **D04** se refiere a una composición cosmética que comprende extracto de fruta o extracto vegetal y polialcoholes como los reivindicados maltitol, inositol, sorbitol, xilitol, eritritol, además, de betaína y ácido hialurónico (resumen), si bien, no especifica que los extractos sean los de *Opuntia* y hoja de olivo reivindicados.

- **D05** se refiere al uso del mucílago de nopal *Opuntia ficus indica* en combinación con agentes humectantes como ingredientes activos en composiciones cosméticas y/o dermatológicas; en una larga lista de agentes humectantes cita los glicosaminoglicanos (ácido hialurónico) y varios polialcoholes, como el lactitol, maltitol, xilitol, siendo el preferido el sorbitol (página 1; página 5, líneas, 13-21; página 6, líneas 19-22; página 7, línea 5-página 9, línea 2; página 9, líneas 10-21; reivindicaciones 1, 4-8), tampoco divulga el extracto de hoja de olivo.

Ninguno de los documentos citados comprende los cinco componentes (betaínas, polialcoholes, ácido hialurónico, extracto de hoja de *Opuntia ficus indica* y extracto de hoja de olivo) reivindicados, por lo que no anticipan la invención.

Por ello, a la vista de los documentos D01-D05, se puede concluir que las reivindicaciones **1 - 15** son nuevas de acuerdo con el Artículo 6 LP 11/86.

ACTIVIDAD INVENTIVA

La combinación de ingredientes activos, objeto de la invención, que comprende betaínas (0,7 a 5%), polialcoholes (2 a 8%), ácido hialurónico o su sal (0,01 a 0,4%), extracto de hoja de *Opuntia ficus indica* (0,1 a 1%) y extracto de hoja de olivo *Olea europaea* (0,1 a 1%), resulta evidente para el experto en la técnica a la vista de los documentos citados **D01** a **D05**, siendo el más relevante **D01**. En efecto,

- **D01** divulga cuatro de los cinco componentes reivindicados, la betaína y los polialcoholes que actúan sinérgicamente en márgenes amplios que comprenden los reivindicados (página 4, líneas 1-13), además de otros dos ingredientes ácido hialurónico y extracto de *Opuntia ficus indica* (página 4, línea 24-pág. 5, línea 3; página 5, líneas 30-34; página 7, líneas 9-33), pero no divulga que esté el extracto de hoja de olivo en la combinación, extracto que sí está en **D02**.

- **D02** divulga la sinergia del extracto de *Opuntia ficus indica* con el extracto de hoja de olivo en proporciones dentro del rango reivindicado (página 7, Ejemplo 1, 2. Geles) en composiciones farmacéuticas.

Por lo que la combinación de estos dos documentos afecta a la actividad inventiva de las reivindicaciones 1, 2, 10.

Además, **D01** afecta a la actividad inventiva de las reivindicaciones 3-7 y las referidas a la composición cosmética 9-11, y a sus usos de reivindicaciones 14, 15, junto con los documentos **D03** y **D04**. En efecto:

- **D03** divulga que las composiciones de *Opuntia* con ácido hialurónico o su sal y polialcoholes se utilizan para mejorar la función de la barrera cutánea (resumen), afectando junto con **D01** a las reivindicaciones 3, 4, y a las reivindicaciones 14, 15 de uso cosmético para reparar la barrera cutánea.

- **D04** se refiere a los extractos de frutos y plantas, en general, junto con los polialcoholes (maltitol, sorbitol, manitol, xilitol, eritritol) reivindicados, además, de betaína y ácido hialurónico como componentes habituales en las composiciones cosméticas (resumen), y afecta a las reivindicaciones 5-7, 9, junto con **D01**.

A su vez, **D02** afecta a las reivindicaciones 8, 12, 13 de composición farmacéutica y sus usos, junto con los documentos **D03** y **D05**. Así,

- **D03** se refiere a mejorar la función de barrera cutánea con *Opuntia*, ácido hialurónico y polialcoholes, afectando junto con **D02** a las reivindicaciones 12, 13 de uso farmacéutico.

Por su parte:

- **D05** cita los polialcoholes reivindicados y la sinergia de éstos con el extracto de *Opuntia ficus indica* (nopal) en composiciones dermatológicas en las proporciones de 0,1% -10% de nopal y 1 a 50% de sorbitol (página 8, líneas 20-pág. 9, línea 15), que abarca los márgenes reivindicados, por lo que afecta a la reivindicación 8 combinado con **D02** (farmacéutico) y a la reivindicación 11 combinado con **D01**.

En resumen, todos los componentes de la combinación están divulgados ampliamente en el estado de la técnica así como varios de los rangos de los ingredientes reivindicados como cosmético y/o dermatológico (**D01-D05**) y, también, como reparador y/o mejorador de la barrera cutánea (**D03**). Por todo ello, se considera que la combinación de ingredientes activos, la composición tópica farmacéutica, la composición cosmética y los usos reivindicados, resultan obvios para el experto en la materia.

Por otra parte, la variación de porcentajes de los ingredientes activos es habitual en este sector de la técnica, y el solicitante no explica por qué utilizar un porcentaje concreto, dentro del rango reivindicado, mejora la actividad de la combinación.

Por ello, a la vista de los documentos **D01-D05**, se puede concluir que las reivindicaciones **1 - 15** carecen de actividad inventiva según el Artículo 8 LP 11/86.