(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 668 302**

(51) Int. CI.:

A61K 8/49 (2006.01)
A61K 8/60 (2006.01)
A61Q 17/00 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.07.2013 PCT/FR2013/051856**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **13.02.2014 WO14023895**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2013 E 13756640 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 2882413**

(54) Título: **Inhibición de la adhesión de microorgamismos patógenos por un estearato de sacarosa en el tratamiento cosmético de la atopia cutánea**

(30) Prioridad:

07.08.2012 FR 1257681

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.05.2018

(73) Titular/es:

THOREL, JEAN-NOËL (100.0%)
3 Rue Larochelle
75014 Paris, FR

(72) Inventor/es:

THOREL, JEAN-NOËL y
GATTO, HUGUES

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibición de la adhesión de microorgamismos patógenos por un estearato de sacarosa en el tratamiento cosmético de la atopia cutánea

Campo de la invención

La invención tiene por objeto un procedimiento de tratamiento cosmético de la atopia cutánea mediante un revestimiento de la superficie cutánea por medio de una composición cosmética que forma una película sobre la piel. De acuerdo con la invención, esta película, debido a los constituyentes que contiene, permite a la vez inhibir la adhesión de microorganismos patógenos sobre la piel y reforzar la integridad de la barrera cutánea.

Más concretamente, la composición cosmética comprende un éster de sacarosa y/o un éster de sorbitán apto para impedir la adhesión sobre la piel y la mucosa nasal de *Staphylococcus aureus* y, por tanto, la proliferación de la flora patógena. Esta inhibición, además, tiene como efecto proteger la barrera cutánea limitando la degradación de los lípidos, en particular de las ceramidas, de la que es indirectamente responsable el *Staphylococcus aureus*.

Estado de la técnica

La atopia cutánea, o dermatitis atópica, es una dermatosis inflamatoria crónica pruriginosa asociada a una predisposición hereditaria del sistema inmunitario que viene acompañada de anomalías de la barrera cutánea. Clínicamente, esta predisposición hereditaria se manifiesta también, en particular, por una rinitis alérgica y asma.

La atopia cutánea se manifiesta por una hipersensibilidad a alérgenos del entorno que son tolerados normalmente en personas sanas.

El eccema durante la dermatitis atópica representa una forma de reacción de hipersensibilidad retardada que pone en juego linfocitos de tipo TH2 productores particularmente de IL-4 y de IL-5 y de células presentadoras de antígenos.

Como toda reacción inmunitaria asociada a los linfocitos T específicos de antígenos, la reacción inflamatoria del eccema de la dermatitis atópica consta de 3 fases.

La primera fase es una sensibilización asintomática. Esta fase de sensibilización es clínicamente asintomática y conduce a la generación de linfocitos T específicos. La sensibilización se produce normalmente durante la primera infancia por la penetración de alérgenos del entorno, captados por las células dendríticas.

En una segunda fase se produce el inicio de las lesiones eccematosas. Tras un nuevo contacto con los alérgenos, las células de Langerhans van a activar, tras migrar, los linfocitos TH2 específicos productores de citocinas las cuales, a su vez, van a activar diferentes tipos de células a nivel cutáneo. Este mecanismo contribuye al reclutamiento de linfocitos a nivel de la dermis y de la epidermis, siendo estos últimos los responsables de la producción de mediadores inflamatorios. Esta fase de una duración más o menos larga se caracteriza por las lesiones eccematosas. Viene acompañada en la mayoría de los pacientes por tasas elevadas de IgE específicas de alérgenos y de la expresión de las mismas en la superficie de las células de Langerhans.

Por último, en una tercera fase, se observa la resolución de las lesiones. El eccema de la dermatitis atópica evoluciona en brotes interrumpidos por remisiones espontáneas cuyos mecanismos de puesta en juego en la regulación de la inflamación siguen siendo muy mal conocidos.

La atopia cutánea afectaría a entre un 10 y un 30 % de la población, y estaría en constante aumento en los países industrializados e incluso se habría multiplicado por 2 o 3 en los últimos 20 años.

La atopia cutánea se caracteriza por brotes pruriginosos de eccema agudo, interrumpidos por periodos de remisión y afecta sobre todo a los niños. Se manifiesta unos meses después del nacimiento por lesiones en las mejillas y en las zonas de roce. Evoluciona después en crisis, entre el primer y el segundo año de vida, periodo durante el cual la piel se seca, apareciendo placas rojas que supuran, sobre todo en los pliegues de flexión. A partir de la edad de 5 años, las crisis tienen tendencia a desaparecer, aunque la piel sigue estando seca y sensible. En ciertos casos, la atopia cutánea puede persistir hasta la edad adulta.

La atopia cutánea mantiene dos fenómenos. Por una parte, se trata de la alteración de la barrera cutánea y, por otra, de la colonización de la piel por una flora de microorganismos patógenos.

En efecto, la función de barrera cutánea está asegurada en primer lugar por el estrato córneo, compuesto por células denominadas corneocitos y lípidos específicos como el colesterol, ácidos grasos libres, cerebrósidos y ceramidas. Estos lípidos desempeñan el papel de cemento intercelular, asegurando así la estanqueidad del estrato córneo.

Un análisis del estrato córneo de pacientes que padecen atopia cutánea muestra una deficiencia marcada de determinadas proteínas y determinados lípidos cutáneos. Se observa una deficiencia de filagrina, una proteína implicada en la agregación de los filamentos de queratina en los corneocitos y de involucrina, una proteína esencial en la constitución del esqueleto proteico de la envuelta córnea. Por lo que se refiere a los lípidos, se observa en particular un déficit de las ceramidas 1 y 3.

Las ceramidas desempeñan un papel particularmente importante en la regulación de la función de barrera de la piel, que permite limitar la evaporación del agua.

Estos déficits de proteínas y lípidos hacen que la cohesión de los corneocitos disminuya, lo que conlleva una pérdida de la cohesión y de la estanqueidad del estrato córneo. Esto se manifiesta en una sensible reducción del espesor del estrato córneo en los pacientes.

La atopia cutánea se manifiesta por una pérdida significativa de proteínas y lípidos cutáneos, tal como se ha visto anteriormente, seguida de una evaporación del agua contenida en la piel y, por tanto, de una sequedad cutánea. Esta es conocida, por otro lado, por favorecer la penetración de alérgenos a través de la piel.

La atopia cutánea, por tanto, crea un círculo vicioso: la evaporación del agua intracelular lleva a una deshidratación cutánea y a una sequedad de la piel y, por tanto, a un aumento de la permeabilidad cutánea. El aumento de la permeabilidad cutánea favorece la penetración de alérgenos a través de la piel lo que, a su vez, mantiene la reactividad cutánea.

La función de barrera de la piel está asegurada también por un ecosistema constituido por una flora bacteriana saprófita.

Así, la flora bacteriana saprófita es natural y permanente en la superficie de la piel. El número de bacterias en la superficie de la piel se estima entre 10^2 y $10^5/cm^2$. Las especies más representadas son los estafilococos, particularmente *Staphyloccocus epidermidis*, de coagulasa negativa y relacionada (*Micrococcus*) y los corineformes aerobios (*Corynebacterium*, *Brevibacterium*) o anaerobios (*Propionibacterium acnes*). Estas bacterias se establecen sobre el estrato córneo, o se adhieren a los corneocitos, formando una biopelícula protectora.

Esta flora bacteriana saprófita, por tanto, desempeña un papel de barrera ya que ocupa los sitios de adhesión de otros microorganismos, eventualmente patógenos, limitando así su proliferación.

No obstante, en el caso de una alteración de la piel, como en el caso de la atopia cutánea, la alteración de la barrera cutánea favorece la evaporación del agua creando un entorno de superficie propicio a infecciones bacterianas, virales o fúngicas de la piel. Este entorno propicio está reforzado por el aumento de la temperatura cutánea, que se produce durante la crisis.

Así es como se puede desarrollar, de modo transitorio, sobre la superficie de la piel, una flora bacteriana patógena. La mayor parte de estas bacterias se instalan en el entorno, como determinadas especies de los géneros *Pseudomonas* y *Acinetobacter* o, si no, pertenecen a la flora digestiva o bucal, como las enterobacterias, los estreptococos, o las bacterias del género *Clostridium*.

Estas bacterias normalmente son incapaces de proliferar en la superficie de una piel sana pero, sin embargo, pueden ser el origen de una infección en caso de una alteración de la barrera cutánea, como es el caso para la atopia cutánea, y pueden formar en particular una biopelícula bacteriana patógena.

Entre las bacterias de la flora patógena transitoria, el estafilococo dorado, o *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), es la especie potencialmente más patógena y más extendida del género *Staphylococcus* y se encuentra en de un 15 a un 30 % de los individuos sanos a nivel de las fosas nasales y de la garganta. Esta bacteria gram positiva coloniza la piel adhiriéndose a las células cutáneas.

Estudios recientes han demostrado que el 90 % de los pacientes que padecen atopia cutánea son objeto de una colonización de la piel por el patógeno *S. aureus*, mientras que solo se observa tal colonización en un 5 % de las personas sanas.

Además, y de manera considerable, la atopia cutánea es también un factor de riesgo demostrado de la colonización de *S. aureus* a nivel de la mucosa nasal, que constituye una reserva microbiana en el entorno de los pacientes atópicos (Pascolini *et al.*, 2011).

Determinados estudios muestran que las ceramidasas producidas por la flora bacteriana cutánea estarían activadas por la presencia de *S. aureus*. Las ceramidasas hidrolizan las ceramidas presentes en el estrato córneo, lo que sugiere que la colonización de la piel por el *S. aureus* es responsable en parte del déficit de ceramidas observado en la epidermis de pacientes atópicos (Kita *et al.*, 2002).

Por otro lado, el *S. aureus* es el causante de los superantígenos (toxinas proteicas) los cuales, en personas que padecen atopia cutánea, entran en interacción con las células del sistema inmunitario, amplifican la respuesta inflamatoria y favorecen así el inicio de las crisis.

Así pues, existe un vínculo tangible entre, por una parte, la proliferación de *S. aureus* en la superficie de la epidermis y, por otra, la degradación de la función barrera de la epidermis por un déficit de ceramidas particularmente en individuos atópicos, teniendo en cuenta que la función barrera participa en los fenómenos de sensibilización a los alérgenos del entorno y en el mantenimiento de la inflamación cutánea.

Por lo que se refiere a las infecciones virales, el HSV (virus del herpes simple) y el virus vacunal son los dos virus principales. Asimismo, se ha observado también una colonización por la levadura *Malassezia* en pacientes que padecen atopia cutánea.

Actualmente, los tratamientos de la atopia cutánea se basan en la lucha contra la inflamación o bien en la lucha contra la colonización bacteriana.

Se ha descrito ya la administración de glucocorticoides e inhibidores de la calcineurina, tales como pimecrolimus y tacrolimus, para tratar la inflamación. Se recomienda asociar emolientes a estos tratamientos.

La lucha contra la infección bacteriana se ha documentado abundantemente, y se ha llevado a cabo particularmente mediante la administración de antibióticos de amplio espectro o la administración de soluciones antisépticas. El primer tratamiento se está convirtiendo en un problema debido a los fenómenos de resistencia de las cepas bacterianas a los antibióticos. Además, los dos tipos de tratamientos pretenden matar las bacterias patógenas presentes sobre la piel, si bien eliminan al mismo tiempo las bacterias saprófitas.

Estos tratamientos, por tanto, tienen como principal inconveniente la eliminación de un componente necesario para la función de barrera de la piel, es decir, la flora bacteriana saprófita.

Estudios recientes han demostrado que la aplicación tópica de composiciones que contienen ciertos azúcares contribuye a disminuir la adhesión de bacterias patógenas sobre la piel.

El documento WO 2006/106220 describe que determinados azúcares como mono- y oligosacáridos, tales como la ramnosa, la galactosa, la manosa y el lauril glucósido, desempeñan un papel negativo sobre la adhesión de bacterias, particularmente del género *Staphylococcus* (*S. intermedius*), sobre corneocitos de perros atópicos.

El documento WO 96/23479 sugiere, por su parte, el uso de determinados azúcares como agentes que inhiben la adhesión de ciertos microorganismos. Se citan en particular monosacáridos, como por ejemplo la rafinosa, la manosa, la ramnosa, disacáridos, oligosacáridos, azúcares aminados y ésteres de azúcar, en particular de ésteres de glucosa como, por ejemplo, el cetearil glucósido, el capril glucósido, el decil glucósido. Estos diferentes azúcares se pueden introducir, en forma de una mezcla, en la composición de preparaciones cosméticas o dermatológicas, como agentes de inhibición de la adhesión de las bacterias, como por ejemplo, *S. aureus*, y/o para el tratamiento de la atopia cutánea.

El documento EP0875239A2 enumera diferentes ésteres de azúcar entre los cuales están los ésteres de sacarosa por su actividad frente a un cierto número de bacterias gram positivas tales como *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium* o incluso *Propionibacterium*, implicadas en una lista de patologías entre las que figura la dermatitis atópica. Los ésteres enumerados son los diésteres palmitato/estearato, los diésteres estearato, el monoéster laurato, el monoéster miristato, los triésteres estearatos y los tetraésteres. Sin embargo, en los ejemplos de D1 se usa un estearato de sacarosa que contiene solamente un 70 % en peso de monoésteres.

El documento EP1340486A1 enumera diferentes ésteres de azúcar entre los cuales están los ésteres de sacarosa, de fructosa, de glucosa y de tetrahalosa. Solo se ensayan los ésteres de fructosa, de glucosa y de tetrahalosa por su capacidad para inhibir el crecimiento de *Staphylococcus aureus*. Los ésteres de sacarosa no se han ensayado para tal fin. El único representante de esta familia, en este caso el estearato de sacarosa, se ha ensayado solamente por sus propiedades blanqueantes (véase la tabla 7). Por último, este documento no se refiere a la dermatitis atópica.

El documento EP0815841A1 describe una composición para luchar contra las rojeces de la piel, debidas al roce de los pañales en lactantes. No se trata del tratamiento de la dermatitis atópica tal como se describe anteriormente. Este documento describe el efecto inhibidor del crecimiento de *Staphylococcus aureus* y de *Staphylococcus epidermidis* de una mezcla de monoésteres de sacarosa con ácido palmítico y con ácido esteárico o de una mezcla de monoésteres con ácido palmítico y con ácido láurico.

El documento EP2210588A1 describe composiciones de espuma que contienen polisorbato 80, es decir, un éster de sorbitán. El polisorbato 80 se usa habitualmente como agente emulsionante.

El documento Mintel con número de identificación 1766174 describe una composición hidratante que contiene estearato de sacarosa.

El documento WO4/037225A2 describe composiciones sin alcohol y sin propilenglicol que sirven de vehículo para aerosoles de espuma. La dermatitis atópica se describe entre diversas patologías que se pueden tratar con el aerosol después de haberle añadido un principio activo específico. Por tanto, el estearato de sacarosa y el polisorbato 80 que figuran en los ejemplos se usan convencionalmente como agentes tensioactivos.

El documento FR2798591A1 describe el uso de aceite vegetal específico para aumentar la síntesis de lípidos cutáneos, en particular para el tratamiento de la dermatitis atópica. El diestearato de sacarosa y el triestearato de sorbitán se usan convencionalmente como agentes tensioactivos.

El documento MERCK Chimie SAS 548.01.02.10 con título "Un coup de frais contre les rides" describe una composición antiarrugas que comprende estearato de sacarosa.

El documento EP1639989A1 describe la fabricación de microemulsiones que comprenden ésteres de azúcar o de sorbitán usados como agentes tensioactivos.

El documento US2005/158348A1 describe en sus ejemplos 5 y 8, composiciones que comprenden respectivamente polisorbato 80 o, incluso, un éster de sacarosa. Las composiciones se destinan al tratamiento del dolor y de la inflamación. Se usan como excipientes éster de sorbitán y éster de sacarosa.

El documento US2010/080768A1 describe la presencia de diferentes ceramidas y esfingolípidos en composiciones destinadas al tratamiento de diferentes patologías, entre ellas la dermatitis atópica.

El documento US2011/101135 describe el uso de monocaprilato de sorbitán como agente de conservación en una composición cosmética. Se ensayan diferentes cepas bacterianas, entre ellas la de *Staphylococcus aureus*.

Existe, sin embargo, la necesidad de encontrar alternativas más eficaces a los diferentes tratamientos propuestos hasta el momento para luchar contra la atopia cutánea.

En este contexto, el solicitante ha descubierto, de forma sorprendente e inesperada, que determinados ésteres de azúcar, como los ésteres de sacarosa y los ésteres de sorbitán, presentan una fuerte inhibición de la adhesión de microorganismos patógenos sobre la piel y la mucosa nasal.

La disminución de la adhesión de *S. aureus* a la superficie de la piel evita así la proliferación de microorganismos patógenos, y esto incluso en ausencia de un antibiótico o un antiséptico tópico.

Una de las ventajas de la disminución de la adhesión de microorganismos patógenos a la superficie de la piel, en particular *S. aureus*, es el mantenimiento de una flora bacteriana saprófita, y el refuerzo de la barrera cutánea, limitando la degradación de los lípidos que esta contiene.

Los ésteres de azúcar se pueden combinar ventajosamente con lípidos presentes de forma natural en la epidermis a fin de formar de este modo una película que permite luchar más aún contra la degradación de la barrera epidérmica y la colonización de la piel por los patógenos.

Otros fines y aspectos ventajosos de la invención serán evidentes con la lectura de la descripción detallada que sigue, dada a título indicativo y en absoluto limitante.

Descripción detallada de la invención

Un primer aspecto de la invención tiene por objeto una composición cosmética para aplicación tópica que comprende al menos un éster de sacarosa como agente inhibidor de la adhesión de *Staphylococcus aureus* sobre la piel y la mucosa nasal humana.

Más concretamente, la invención se refiere a una composición para aplicación tópica que comprende al menos un éster de sacarosa para su uso en el tratamiento terapéutico de la atopia cutánea, como agente inhibidor de la adhesión de *Staphylococcus aureus* sobre la piel y la mucosa nasal humana.

Los ésteres de azúcar están constituidos por un azúcar, al menos una función alcohol libre del cual está esterificada con una cadena de ácido graso.

Entre los ésteres de azúcar, se han descrito varias familias. Se trata específicamente de ésteres de glucosa, ésteres de sacarosa y ésteres de sorbitán (Piccicuto *et al.*, 2001). Tienen la ventaja de ser no tóxicos y no irritantes y se usan, por tanto, extensamente en la industria alimentaria, farmacéutica y cosmética, en gran parte por sus propiedades tensioactivas.

Entre estas 3 familias diferentes, los ésteres de sacarosa son el objeto de la presente invención.

Son, por tanto, tensioactivos no iónicos, que poseen un grupo hidrófilo constituido por la sacarosa, unido al menos por al menos un enlace éster a un grupo hidrófobo, constituido por un ácido graso. Las propiedades tensioactivas de estos ésteres permiten, además, combinarlos fácilmente con lípidos en las formulaciones cosméticas de tipo emulsión, en particular.

El α-D-glucopiranosil-β-D-fructofuranósido, o sacarosa, o incluso sucrosa, posee 8 funciones alcohol libres y se puede esterificar, por tanto, con hasta un máximo de ocho moléculas de ácido graso.

Las cadenas carbonadas de los ácidos grasos pueden ser más o menos largas. Por ejemplo, se puede citar el ácido laúrico, el ácido mirístico, el ácido palmítico y el ácido esteárico, de cadena carbonada C_{12}, C_{14}, C_{16} y C_{18}, respectivamente. El ácido graso se selecciona también entre los ácidos grasos saturados y los ácidos grasos insaturados tal como, por ejemplo, el ácido oleico (de cadena carbonada C_{18}).

Así, según otra característica de la invención, la composición cosmética comprende sacarosa al menos una función alcohol de la cual está esterificada con un ácido graso seleccionado entre el grupo de ácidos grasos que tienen una cadena carbonada comprendida entre C_{12} y C_{22}, ventajosamente entre C_{12} y C_{18}.

En función de la cantidad de ácidos grasos con relación a la sacarosa, la esterificación puede llevar a la formación de un monoéster, un diéster, un triéster o un poliéster (hasta un máximo de un octaéster), así como a una mezcla de todas estas formas.

Según la presente solicitud, la composición cosmética comprende sacarosa todas o parte de las funciones alcohol de la cual están esterificadas con un ácido graso idéntico.

En este caso, y de manera ventajosa, el éster de sacarosa se seleccionará entre el grupo que comprende laurato de sacarosa, miristato de sacarosa, palmitato de sacarosa, estearato de sacarosa.

En una realización ventajosa, el éster de sacarosa es un estearato de sacarosa que comprende al menos un 70 %, ventajosamente al menos un 75 % en peso de monoésteres de sacarosa y de ácido esteárico, estando compuesto el resto por di-, tri-, poliésteres de sacarosa y de ácido esteárico.

Según la presente solicitud, la composición cosmética se puede poner en práctica con sacarosa todas o parte de las funciones alcohol de la cual están esterificadas con al menos dos ácidos grasos diferentes.

En este caso, y de manera ventajosa, el éster de sacarosa se seleccionará entre el grupo que comprende el palmitato estearato de sacarosa o el tetraestearato triacetato de sacarosa.

Según una realización preferente, el éster de sacarosa en la composición cosmética de acuerdo con la invención es el estearato de sacarosa, es decir, una molécula de sacarosa esterificada con al menos una molécula de ácido esteárico (ácido graso de C_{18}).

Es conocido por el experto en la materia que, para una longitud de cadena carbonada del ácido graso, la proporción de monoésteres en la mezcla influye en las propiedades hidrófilas/lipófilas del éster de azúcar.

Estas propiedades se caracterizan mediante la escala denominada "HLB" por "*Hydrophily/Lipophily Balance*", o equilibrio hidrófilo/lipófilo. Un valor comprendido entre 1 y 10 indica un éster de azúcar de tendencia lipófila, lo que corresponde a una proporción relativa de monoésteres baja y, por tanto, una proporción de poliésteres elevada. Por el contrario, un valor comprendido entre 11 y 20 indica un éster de azúcar de tendencia hidrófila, lo que corresponde a una proporción de monoésteres elevada y, por tanto, una proporción de poliésteres baja.

En una realización particular de la invención, el estearato de sacarosa posee un valor HLB de 16, lo que corresponde a una proporción relativa de monoésteres de sacarosa y de ácido esteárico comprendida entre un 75 y un 80 %. Este producto se denomina en adelante monoestearato de sacarosa.

Preferentemente, el éster de sacarosa representa de un 0,1 % a un 5 % en peso de la composición, ventajosamente entre un 1 y un 3 %.

De manera ventajosa, la composición cosmética comprende además lípidos aptos para restaurar la barrera cutánea, respectivamente:

- al menos un lípido exógeno de la piel, ventajosamente un aceite; y/o
- una mezcla de constituyentes presentes de forma natural en la piel, que comprenden ceramidas 1, 3, 6, colesterol, ácidos grasos libres y fitoesfingosina.

En efecto, un aporte de ciertos lípidos específicos permite restaurar la capa lipídica entre los corneocitos de la piel, es decir, el cemento intracelular y, por tanto, permite al final la restauración de la barrera cutánea. Esto conlleva una disminución de la evaporación del agua cutánea y, por tanto, una disminución de los riesgos de adhesiones y de proliferaciones de *S. aureus* en la superficie de la piel. Esta acción se combina con las de los ésteres de la invención, los cuales, al inhibir la adhesión de *S. aureus*, impiden la hidrólisis de las ceramidas del estrato córneo.

Los lípidos exógenos de la piel, tal como aceites, permiten una hidratación de la piel a corto plazo. Se seleccionan ventajosamente entre el grupo que comprende aceite de girasol, aceite de colza (denominado también aceite de canola), debido a su riqueza en ácidos grasos esenciales de la serie de los omega-6 y los omega-3.

En una realización particular de la invención, la composición cosmética comprende lípidos exógenos de la piel, respectivamente aceite de girasol que representa entre el 3 y el 15 % en peso de la composición, y aceite de colza (o canola) que representa entre el 0,05 y el 10 % en peso de la composición.

Un aporte de lípidos presentes de forma natural en la piel permite subsanar el déficit de ciertos lípidos en el estrato córneo de la piel afectada por la atopia cutánea. Estos contribuyen así a restaurar una barrera cutánea funcional a largo plazo, y esto en combinación, como ya se ha comentado, con el efecto de los ésteres previamente mencionados.

En una realización particular, la mezcla de constituyentes presentes de forma natural en la piel se presenta en forma de una composición lipídica, que responde al nombre INCI: Agua, Ceramida 3, Ceramida 6II, Ceramida 1, Fitoesfingosina, Colesterol, Lauroil lactilato de sodio, Carbómero, Goma de xantano. Esta composición lipídica se suministra ventajosamente en forma del producto comercial SK Influx V® (Evonik Industries).

Preferentemente, la composición lipídica representa de un 0,01 a un 5 % en peso de la composición.

De acuerdo con la presente descripción, la composición cosmética comprende además al menos un compuesto polihidroxilado adicional seleccionado entre el grupo que comprende la ramnosa, el xilitol y el manitol.

Estos compuestos polihidroxilados adicionales, como la ramnosa y el xilitol, contribuyen a reducir la adhesión de bacterias patógenas, tal como *S. aureus*, sobre la piel y la mucosa nasal humana. Por lo que se refiere al manitol, este posee una actividad antirradicalaria.

En una realización, la composición cosmética comprende una mezcla de tres compuestos polihidroxilados adicionales mencionados anteriormente.

De acuerdo con la presente descripción, la ramnosa representa entre un 0,01 y un 1 % en peso de la composición, el xilitol representa entre un 0,05 y un 2 % en peso de la composición y el manitol representa entre un 0,005 y un 1 % en peso de la composición.

La composición puede comprender además al menos un agente antipruriginoso seleccionado entre el grupo que comprende específicamente:

- la palmitoil etanolamida, con número CAS 544-31-0;
- el hidroxi-α-sanshool, con número CAS 83883-10-7, incluido en la composición de Zanthalène®;
- un lipo-dipéptido a base de tirosil-arginina, incluido en la composición de Calmosensine®;
- el ictiol o ictosulfonato de amonio, con número CAS 8029-68-3.

La composición cosmética puede comprender adicionalmente al menos un agente antiinflamatorio, seleccionado preferentemente entre el grupo que comprende:

- el beta-sitosterol, con número CAS 83-46-5;
- la enoxolona, o ácido glicirretínico, con número CAS 471-53-4.

La composición cosmética comprende adicionalmente vitamina PP, conocida por estimular la síntesis de lípidos de la capa córnea, tales como ceramidas, ácidos grasos libres y colesterol. La vitamina PP actúa estimulando la actividad de la serina palmitoil transferasa, una enzima clave de la síntesis de la esfingosina, molécula precursora de las ceramidas.

Otro aspecto de la invención tiene por objeto una composición cosmética para el tratamiento cosmético de la atopia cutánea.

La presente solicitud tiene también por objeto un procedimiento de tratamiento cosmético de la atopia cutánea que consiste en formar sobre la piel una película protectora de la epidermis mediante la composición previamente descrita en el presente documento.

Así, el procedimiento de tratamiento consiste en aplicar sobre la piel una composición filmógena que comprende específicamente un éster de sacarosa, que inhibe los sitios de adhesión de *S. aureus* a la superficie cutánea, y lípidos, por ejemplo, ácidos grasos, ceramidas y colesterol, que refuerzan las capacidades de defensa de la piel frente a las agresiones de microorganismos y, en particular, contra las enzimas secretadas por estos microorganismos y que hidrolizan los compuestos del estrato córneo.

Esta película se puede aplicar en función del avance de la patología para:

- limitar la evolución;
- actuar durante el episodio de crisis de la enfermedad;
- prevenir la recidiva.

La composición usada para limitar la evolución comprende, en porcentaje en peso de la composición:

- entre un 1 y un 5 % de monoestearato de sacarosa;
- entre un 3 y un 25 % de una mezcla de aceite;
- entre un 0,01 y un 5 % de SK Influx V®;
- entre un 0,06 y un 4 % de una mezcla de ramnosa, xilitol, manitol.

La composición usada para tratar el episodio de crisis comprende, en porcentaje en peso de la composición:

- entre un 1 y un 5 % de monoestearato de sacarosa;
- entre un 3 y un 25 % de una mezcla de aceite;
- entre un 0,01 y un 5 % de SK Influx V®;
- entre un 0,06 y un 4 % de una mezcla de ramnosa, xilitol, manitol;
- entre un 0,01 y un 1 % de un agente antipruriginoso;
- entre un 0,05 y un 1 % de un agente antiinflamatorio;

La composición usada específicamente para prevenir la recidiva comprende, en porcentaje en peso de la composición:

- entre un 1 y un 5 % de monoestearato de sacarosa;
- entre un 3 y un 25 % de una mezcla de aceite;
- entre un 0,01 y un 5 % de SK Influx V®;
- entre un 0,06 y un 3 % de una mezcla de ramnosa, xilitol, manitol;
- entre un 0,01 y un 1 % de un agente antipruriginoso;
- entre un 0,01 y un 2 % de vitamina PP.

Estas diferentes composiciones tienen un carácter filmógeno, es decir, son aptas para formar una película protectora, sobre la superficie de la piel, frente a las agresiones de microorganismos patógenos.

Otras ventajas se revelarán, por tanto, durante la lectura de la invención:

- la disminución de la adhesión de *S. aureus* sobre una piel afectada por la atopia cutánea permite, por tanto, evitar la proliferación de una flora de microorganismos patógenos, manteniendo al mismo tiempo la flora bacteriana saprófita;
- se sabe que la formación de una biopelícula bacteriana sobre la superficie de la piel se realiza en varias etapas, entre ellas particularmente la adhesión de las bacterias, seguida del crecimiento, maduración y dispersión de la biopelícula; así, la inhibición de la adhesión de *S. aureus* sobre la piel del paciente que padece atopia cutánea conduce a la inhibición de la formación de una biopelícula patógena;
- el uso de un éster de sacarosa, no tóxico y no irritante, permite limitar el empleo de agentes antimicrobianos, como los antibióticos y los antisépticos tópicos;
- la presencia de lípidos exógenos de la piel permite restaurar la función de barrera y limitar, por tanto, la evaporación del agua contenida en la epidermis;
- la complementariedad entre el éster de sacarosa y los lípidos permite la disminución de la distribución de *S. aureus* por el tratamiento antiadhesión más la restauración de la función de barrera del estrato córneo;
- el éster de sacarosa y los lípidos constituyen sobre la epidermis, por tanto, una película protectora frente a las agresiones de microorganismos patógenos a fin de reducir las degradaciones de la función de barrera.

Ejemplos

1/ Efecto del estearato de sucrosa sobre la inhibición *in vitro* de la adhesión de *Staphylococcus aureus* sobre un soporte sólido

1) Método

Se implementa el protocolo siguiente:

- Se efectúa un precultivo de *S. aureus* obtenido del laboratorio de bacteriología clínica del hospital de la Timone (CIP 65-8) en un medio "Nutrient Broth N° 2" (Oxoid), durante 12 h, a 37 °C;
- El cultivo se centrifuga a 9000 g durante 10 min y el sedimento de bacterias se vuelve a poner en suspensión en un tampón fosfato (PBS);
- A partir de esta suspensión, se efectúa una dilución a 1/50 en una solución acuosa o una solución acuosa que contiene el compuesto polihidroxilado que se va a ensayar. Este es o bien xilitol, o bien estearato de sacarosa HLB 16 (SURFHOPE® C1816);
- Las bacterias se preincuban en presencia del compuesto polihidroxilado que se va a ensayar durante 45 min, a 37 °C;
- La mezcla (100 µl) se deposita a continuación en un pocillo de un portaobjetos citológico de vidrio, de superficie fija (0,8 cm^2) y limitado por paredes, es decir, un portaobjetos adaptado al cultivo celular (Chamber Slide System, Labtek);
- Los cultivos bacterianos se incuban después a 37 °C durante 60 min y posteriormente se lavan delicadamente con agua ultrapura, lo que permite eliminar las bacterias que no se han adherido a la superficie del pocillo del portaobjetos;
- Las bacterias que se han adherido a cada pocillo se colorean seguidamente con cristal violeta durante 10 segundos, y después se lavan y se secan durante 12 h, a 25 °C;
- Finalmente las bacterias se observan utilizando un microscopio óptico, por ampliación x 1000, en inmersión, siendo los campos perfectamente homogéneos;
- Se realiza por último un recuento automático de las bacterias en cada pocillo utilizando un programa de software apropiado.

2) Resultados

Según este protocolo, se analizó el efecto de los compuestos polihidroxilados para determinar la actividad de inhibición de la adhesión de *S. aureus* sobre el soporte sólido. Se ensayaron el xilitol con una concentración final de un 0,5 % y el estearato de sacarosa HLB 16 (monoestearato de sacarosa, SURFHOPE C18-C16) con una concentración final de un 1 %.

Tabla 1: Efectos del xilitol (0,5 %) y del estearato de sacarosa HLB 16 (1 %) sobre la adhesión de *S. aureus* a la superficie de portaobjetos de vidrio. Los resultados se corresponden con una media del recuento de tres campos, que se presenta con la desviación típica correspondiente.

Condición	Número de células por campo	Inhibición de la adhesión (% con relación al testigo de agua
Agua (testigo)	99 ± 11	0 %
Xilitol (0,5 %)	91 ± 6	8 %
Estearato de sacarosa HLB 16 (1 %)	12 ± 1	88 %

3) Conclusión

Se observa una fuerte inhibición de la adhesión de *S. aureus* a la superficie de portaobjetos de vidrio en presencia de un 1 % de estearato de sacarosa HLB 16.

2/ Efecto de los ésteres de la invención sobre la inhibición *ex vivo* de la adhesión de *S. aureus* sobre corneocitos humanos

A fin de corroborar los resultados obtenidos *in vitro*, se desarrolló un ensayo de adhesión *ex vivo* sobre corneocitos humanos según el método realizado en perros (McEwan *et al.*, 2005).

1) Cepa bacteriana

La cepa clínica de *S. aureus* (CIP 65-8) se extrajo de un paciente, en un laboratorio de bacteriología clínica del hospital de la Timone de Marsella.

2) Protocolo experimental

La cepa de *S. aureus* se inocula en 10 ml de medio "Nutrient Broth N° 2" (Oxoid) y se incubó con agitación a 37 °C durante 12 horas. Las bacterias se recogen mediante centrifugación y el sedimento de bacterias se vuelve a poner en suspensión en un tampón fosfato PBS. La población bacteriana se ajusta aproximadamente a 10^6 UFC/ml con agua osmotizada.

Se delimitan zonas objetivo sobre cada brazo de un voluntario humano. Para cada zona, se eliminan los restos cutáneos gracias a 5 "pre-raspados" sucesivos con los discos Sellotape® Original (diámetro de 22 mm). Los corneocitos se recogen después sobre cada zona objetivo utilizando discos adhesivos D-Squame® (diámetro de 22 mm) y un aplicador de disco D-Squame ajustado a una presión de 150 g/cm^2.

Los discos se colocan posteriormente en cajas de Petri, con un diámetro de 35 mm. Los discos se recubren después con 0,5 ml de agua o 0,5 ml de la solución de *S. aureus* de 10^6 UFC/ml, que contiene el compuesto polihidroxilado que se va a ensayar, a razón de tres zonas por cada una de ellos.

Los compuestos polihidroxilados ensayados con este protocolo experimental son:

- xilitol, con una concentración final de un 0,5 %;
- estearato de sacarosa HLB 16 (monoestearato de sacarosa, SURFHOPE C1816) con una concentración final de un 1 %,
- monoéster laurato de sacarosa (SURFHOPE C1216), con una concentración final de un 0,1 %,

Todas las soluciones se preparan en agua y se ponen en contacto con *S. aureus* a temperatura ambiente 45 min antes del inicio del experimento de adhesión. Las cajas se incuban a continuación a 37 °C durante 60 min. Los discos se lavan después con agua osmotizada, lo que permite eliminar las bacterias que no se han adherido a los corneocitos. Las bacterias que se han adherido a los corneocitos humanos se tiñen entonces con cristal de violeta oxalato durante 10 segundos. Los discos se lavan finalmente con agua osmotizada, se colocan sobre un portaobjetos de microscopio y se secan al aire libre durante 24 h.

3) Adquisición de imágenes y recuento de bacterias

Las imágenes de las bacterias adherentes se adquieren utilizando un microscopio Olympus BX 53 acoplado a una cámara digital. Las imágenes recogidas se analizan posteriormente mediante el programa de software UTHSCSA Image Tool (Reindeer Graphics Inc.). Se calcula el número de bacterias por disco mediante una media aritmética de 10 a 12 imágenes, lo que corresponde a la superficie de 100 corneocitos. Las comparaciones entre diferentes medias se efectúan con el programa de software Statgraphics Plus (Manugistics Inc.).

4) Resultados y conclusión

Los resultados de estos ensayos de inhibición de la adhesión de *S. aureus* muestran que el xilitol tiene un efecto inhibidor sobre la adhesión de *S. aureus* sobre los corneocitos de aproximadamente un 20 % (Tabla 2). Se obtiene una muy fuerte actividad inhibidora, superior o aproximadamente igual al 50 % para el estearato de sacarosa de HLB igual a 16, usados a una concentración final del 1 % (Tabla 2). En cambio, los resultados muestran que el monoéster laurato de sacarosa conlleva por el contrario un aumento significativo de la adhesión.

Tabla 2: Efecto del xilitol y azúcares de la invención sobre la inhibición de la adhesión de *S. aureus* sobre corneocitos humanos.

	Inhibición de la adhesión de *S. aureus* (%)	
Compuesto polihidroxilado (concentración final)	Ensayo 1	Ensayo 2
Xilitol (0,5 %)	21,0	20,2
Estearato de sacarosa HLB 16 (1 %)	57,0	49,6
Laurato de sacarosa (0,1 %)	-22,8	

Cada azúcar se ensayó en dos ensayos independientes para xilitol y estearato de sacarosa (1 %).

Estos resultados *ex vivo* confirman, por tanto, los resultados obtenidos *in vitro*, es decir, que la presencia de estearato de sacarosa HLB 16 en el medio de *S. aureus* tiene una acción inhibidora sobre su adhesión, tanto a nivel de un soporte sólido, tal como un portaobjetos citológico, como sobre corneocitos humanos.

3/ Ejemplos de composiciones tópicas

ATODERM® STOP EVOLUTIVE

Producto	% en peso de la composición
Estearato de sacarosa HLB 16 (SURFHOPE C1816)	2,0
Fase lipídica	11,0
Otros compuestos polihidroxilados	0,61
Agua	c.s.p. 100

ATODERM® STOP CRISE

Producto	% en peso de la composición
Estearato de sacarosa HLB 16 (SURFHOPE C181)6	2,0
Fase lipídica	11,0
Otros compuestos polihidroxilados	0,61
Agente antipruriginoso	0,3
Agente antiinflamatorio	0,5
Agua	c.s.p. 100

ATODERM® STOP RECIDIVE

Producto	% en peso de la composición
Estearato de sacarosa HLB16 (SURFHOPE C1816)	2,0
Fase lipídica	11,0
Otros compuestos polihidroxilados	1,1
Agente antipruriginoso	0,3
Vitamina PP	0,3
Agua	c.s.p. 100

Referencias

Kita K., Sueyoshi N., Okino N., Inagaki M., Ishida H., Kiso M., Imayama S., Nakamura T., Ito M. 2002. "Activation of bacterial ceramidase by anionic glycerophospholipids: possible involvement in ceramide hydrolysis on atopie skin by *Pseudomonas ceramidase*". *Biochem J.*, 362, págs. 619-626.

McEwan N.A., Kalna G. y Mellor D. 2005. "A comparison of adherence by four strains of Staphylococcus intermedius and Staphylococcus hominis to canine comeocytes collected from normal dogs and dogs suffering from atopie dermatitis." *Research in Veterinary Science*, Vol. 78, págs. 193-198.

Piccicuto S., Blecker C., Brohée J.C., Mbampara A., Lognay G., Deroanne C., Paquot M. y Marlier M. 2001. "Les esters de sucres : voies de synthèse et potentialités d'utilisation". *Biotechnol. Agron. Soc. Environ*., Vol. 5(4), págs. 209-219.

Pascolini C., Sinagra J., Pecetta S., Bordignon V., De Santis A., Cilli L., Cafiso V., Prignano G., Capitanio B., Passariello C., Stéfani S., Cordiali-Fei P., Ensoli F. 2011. "Molecular and immunological characterization of *Staphylococcus aureus* in pédiatrie atopie dermatitis: implications for prophylaxis and clinical management." *Clin Dev Immunol*. 2011 Oct 27 (Epub).

REIVINDICACIONES

1. Composición para aplicación tópica que comprende:

- al menos un estearato de sacarosa que comprende al menos un 75 % en peso de monoésteres de sacarosa y de ácido esteárico, estando compuesto el resto por di-, tri-, poliésteres de sacarosa y de ácido esteárico y presentando un HLB de 16 (monoestearato de sacarosa),

para su uso en el tratamiento terapéutico de la atopia cutánea como agente inhibidor de la adhesión de *Staphylococcus aureus* sobre la piel y la mucosa nasal humana.

2. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que el estearato de sacarosa representa de un 0,1 a un 5 % en peso de la composición, ventajosamente entre un 1 y un 3 %.

3. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que comprende adicionalmente lípidos aptos para restaurar la barrera cutánea, respectivamente:

- al menos un lípido exógeno de la piel, ventajosamente un aceite; y/o
- una mezcla de constituyentes presentes de forma natural en la piel, que comprenden ceramidas 1, 3, 6, colesterol, ácidos grasos libres y fitoesfingosina.

4. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada por que la mezcla de constituyentes presentes de forma natural en la piel se presenta en forma de una composición lipídica, que responde al nombre INCI: Agua, Ceramida 3, Ceramida 6II, Ceramida 1, Fitoesfingosina, Colesterol, Lauroil lactilato de sodio, Carbómero, Goma de xantano, y representa entre un 0,01 y un 5 % en peso de la composición.