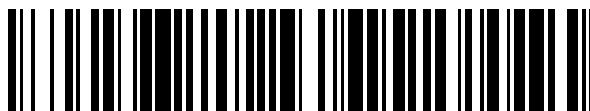


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 740**

51 Int. Cl.:

A61P 27/04	(2006.01) A61K 8/97	(2007.01)
A61P 17/00	(2006.01) A61K 8/49	(2006.01)
A61K 36/00	(2006.01) A61K 8/34	(2006.01)
A61Q 19/00	(2006.01) A61K 45/06	(2006.01)
A61K 31/7016	(2006.01) A61K 8/73	(2006.01)
A61K 31/728	(2006.01)	
A61K 31/07	(2006.01)	
A61K 31/70	(2006.01)	
A61K 31/4164	(2006.01)	
A61K 8/60	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.07.2011** **PCT/EP2011/062971**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.02.2012** **WO12013736**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2011** **E 11736108 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.07.2018** **EP 2598109**

54 Título: **Composición de uso tópico sin conservante que comprende ácido hialurónico**

30 Prioridad:

28.07.2010 FR 1056221

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

15.11.2018

73 Titular/es:

HORUS PHARMA (100.0%)
148 avenue Georges Guynemer, Cap Var
06700 Saint-Laurent-du-Var, FR

72 Inventor/es:

CLARET, CLAUDE;
CLARET, MARTINE y
GARD, CAROLE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

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

ES 2 689 740 T3

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

Composición de uso tópico sin conservante que comprende ácido hialurónico

La presente invención se refiere a composiciones de uso tópico que comprenden ácido hialurónico, sin conservantes, a sus usos y a un procedimiento para obtenerlas.

- 5 La composición puede destinarse muy especialmente a una aplicación tópica, en particular en pieles y/o mucosas frágiles, en particular las que protegen el ojo.

Las cejas, las pestañas y los párpados son elementos esenciales del sistema de protección del ojo. En particular, los párpados constituyen una barrera protectora de los globos oculares contra las agresiones externas. La piel que recubre los párpados es muy sensible, muy delgada y necesita estar relativamente bien hidratada.

- 10 La permeabilidad de la piel ha sido ampliamente estudiada en dermatología y depende de numerosos factores, entre ellos el grosor y el grado de hidratación. Por tanto, cualquier composición aplicada a los tejidos cercanos al globo ocular será susceptible de penetrar también en el ojo.

- 15 Esto se confirma por los escasos estudios relativos a la anestesia local de los párpados mediante crema EMLA, lidocaína y prilocaína, y la toxicidad ocular inducida, así como por las consecuencias oculares de la utilización de ciertos cosméticos para maquillaje, como khol, rímel, etc.

Por otra parte, la conjuntiva que forma parte del párpado, conjuntiva palpebral, y que recubre la parte anterior del ojo, es sensible a los efectos no deseados de los conservantes presentes en las composiciones, como BAK, Thiomersal. En efecto, éstos pueden conducir a diferentes efectos secundarios, como una hiperemia conjuntival y una reacción alérgica.

- 20 Por tanto es deseable disponer de composiciones carentes de, o que limiten, estos efectos secundarios mientras que permiten el uso tópico sobre la piel y/o las mucosas frágiles y/o dañadas.

El ácido hialurónico es un compuesto principal de la piel. Es útil particularmente en la reparación de pieles y mucosas dañadas.

- 25 Las composiciones de uso tópico existentes que comprenden ácido hialurónico presentan en general un contenido de éste relativamente bajo, ácidos hialurónicos de peso molecular insuficiente, viscosidad insatisfactoria, numerosos compuestos y agentes de textura, conservantes químicos y sustancias con propiedades antisépticas o tensioactivas eventualmente no compatibles o susceptibles de provocar efectos irritantes o secundarios con las mucosas y/o la piel, en particular ciertas pieles dañadas, tejidos oculares y sus anexos.

- 30 En particular, en el caso de un uso tópico de estas composiciones sobre pieles o mucosas frágiles, las composiciones de la técnica anterior pueden presentar el inconveniente de un lavado y/o una protección, por ejemplo de los párpados, insuficientes, de una prevención y/o de un tratamiento, en particular de sequedad ocular, insuficientes, y problemas de alergia, por ejemplo debido a la presencia de múltiples compuestos.

- 35 Las composiciones de la técnica anterior pueden comprender también un gran número de compuestos. Este gran número de compuestos puede conducir a "sinergias" no deseadas, a una citotoxicidad demasiado importante, en particular ligada a la presencia de conservantes, y compuestos antisépticos como los aceites esenciales pueden presentar riesgos de efectos secundarios. Este tipo de efecto secundario puede ser particularmente notable en ciertas partes de los tejidos cutáneos, como por ejemplo los tejidos faciales y de las manos, que con mayor frecuencia están expuestos a agresiones ambientales, o los tejidos de los párpados. El documento CN101627958 describe un procedimiento de preparación de una composición cosmética que comprende ácido hialurónico y conservantes. El documento KR20080082122 describe una composición terapéutica estéril, de uso tópico, carente de conservantes pero que comprende más del 10% de extracto vegetal.
- 40

Por tanto es deseable obtener una composición que presente una buena eficacia, en particular en los términos indicados anteriormente, por ejemplo de lavado, protección, prevención y/o tratamiento, mientras que tenga un mínimo de efectos secundarios, en particular como los mencionados anteriormente.

- 45 Por otra parte, los procedimientos que permiten esterilizar o descontaminar una formulación, como la esterilización química, mediante la utilización de agentes químicos y/o conservantes en la formulación, la esterilización ionizante o la esterilización por calentamiento presentan un cierto número de inconvenientes particularmente en el caso de la preparación de una composición que comprende ácido hialurónico, en particular cuando éste está presente en un contenido relativamente importante y/o tiene un alto peso molecular.

- 50 Por ejemplo, la esterilización química es poco, incluso nada, compatible con una utilización de la composición sobre tejidos o mucosas dañadas.

La esterilización ionizante puede, por su parte, conducir a una alteración parcial, incluso una destrucción total, de algunos de los productos utilizados en la composición, incluido el ácido hialurónico en particular.

Los procedimientos de descontaminación o de esterilización que comprenden una esterilización por calentamiento del producto a temperaturas superiores o iguales a 120°C, pueden afectar a la integridad del envase y/o propiedades de los ingredientes.

- 5 Finalmente, cuando se usan bajas temperaturas de descontaminación o de esterilización, en particular inferiores o iguales a 80°C, es generalmente necesario mantener después el producto en frío. En consecuencia, el producto obtenido presenta frecuentemente una vida útil corta.

- 10 Por tanto, la presente invención tiene por objeto resolver los problemas mencionados anteriormente en todo o en parte. En particular, la invención tiene por objeto proporcionar una composición que presente buena eficacia, sea fácil de obtener, tenga pocos o ningunos efectos secundarios, una duración y condiciones de conservación satisfactorios, en particular a temperatura ambiente, y un procedimiento simple para obtener tal composición.

Según un primer aspecto, la presente invención tiene por objeto una composición estéril y/o descontaminada con un recuento de flora aerobia inferior a 1 UFC (unidad formadora de colonias)/ml, para uso tópico que comprende, o que consiste en:

- ácido hialurónico de un contenido superior o igual a 0,1% en peso con relación al peso total de la composición, y
- 15 - al menos un agente de cicatrización de la piel seleccionado de alantoína, vitamina A, sucralfato y sulfato de sacarosa básico de aluminio;
- eventualmente un extracto de planta, que tiene en particular propiedades medicinales y/o farmacéuticas, en una cantidad inferior a 10% en peso y
- al menos un disolvente.

- 20 Por "descontaminada" se entiende en el sentido de la presente invención que los controles de limpieza microbiológica se llevan a cabo de acuerdo con los criterios de la norma ISO 21149, o sea, por recuento de la flora aerobia (inferior a 1 UFC/ml), ausencia de pseudomonas aeruginosa, ausencia de staphylococcus aureus y ausencia de candida albicans.

- 25 Por "estéril" se entiende en el sentido de la presente invención la ausencia de gérmenes de acuerdo con la Farmacopea Europea, 6ª edición – 2008.

El ácido hialurónico es un polímero de disacárido, formado por ácido D-glucurónico y una molécula de N-acetil-glucosamina.

- 30 Está presente de manera natural en numerosos tejidos, principalmente en la piel, en particular en la epidermis, así como en los tejidos conjuntivos y es uno de los principales constituyentes de la matriz extracelular. La longitud de la molécula varía según los tejidos, la especie y el estado del tejido.

El ácido hialurónico se puede obtener mediante extracción tisular a partir de tejidos animales o mediante fermentación bacteriana, en particular con streptococcus equi o bacillus subtilis.

- 35 La composición comprende ácido hialurónico de un contenido superior o igual a 0,1% en peso, incluso un contenido superior o igual a 0,2% en peso, especialmente de un contenido superior o igual a 0,3% en peso, en particular superior o igual a 0,4% en peso, incluso superior o igual a 0,5% en peso con relación al peso total de la composición.

Muy particularmente el contenido de ácido hialurónico varía de 0,1 a 2% en peso, en particular de 0,2 a 2% en peso, especialmente de 0,2 a 1% en peso, muy particularmente de 0,2 a 0,5% en peso, con relación al peso total de la composición.

- 40 Según un modo de realización particular, la composición comprende un contenido de ácido hialurónico que varía de 0,1 a 1% en peso, en particular de 0,1 a 0,5% en peso con relación al peso total de la composición.

El ácido hialurónico puede ser una mezcla de ácido hialurónico de bajo peso molecular y ácido hialurónico de alto peso molecular.

El ácido hialurónico de alto peso molecular puede tener un peso molecular que varía de 10 a 1200 kDa, especialmente de 10 a 1000 kDa, en particular de 10 a 800 kDa.

- 45 Muy particularmente, el ácido hialurónico de alto peso molecular tiene un peso molecular que varía de 600 a 1200 kDa, en particular de 800 a 1200 kDa.

El ácido hialurónico de bajo peso molecular puede tener un peso molecular que varía de 10 a 1000 kDa, en particular de 10 a 600 kDa.

Muy particularmente, el ácido hialurónico de bajo peso molecular tiene un peso molecular que varía de 400 a 1000 kDa, en particular de 600 a 1000 kDa.

Cuando la composición comprende a la vez ácido hialurónico de alto y bajo peso molecular, el ácido hialurónico de alto peso molecular tiene un peso molecular superior al peso molecular del ácido hialurónico de bajo peso molecular.

- 5 Cuando la composición comprende a la vez ácido hialurónico de alto y bajo peso molecular, la relación en peso de ácido hialurónico de alto peso molecular / ácido hialurónico de bajo peso molecular puede variar de 1000 a 1, especialmente de 500 a 2, en particular de 100 a 5, incluso de 50 a 10.

- 10 Según otro modo de realización, cuando la composición comprende a la vez ácido hialurónico de alto y bajo peso molecular, la relación en peso de ácido hialurónico de alto peso molecular / ácido hialurónico de bajo peso molecular varía de 10 a 0,1, especialmente de 5 a 0,2, en particular de 2 a 0,5, incluso es aproximadamente 1.

El peso molecular se puede medir mediante el método clásico de elución/exclusión por HPLC.

- 15 Según un modo de realización particular, la composición comprende como ácido hialurónico únicamente ácido hialurónico de alto peso molecular. Esto significa en particular que la relación en peso de ácido hialurónico de bajo peso molecular con relación al ácido hialurónico de alto peso molecular es inferior o igual a 0,1%, en particular inferior a 0,01%, incluso es 0.

En particular, la composición comprende un contenido de ácido hialurónico de alto peso molecular superior o igual a 0,1% en peso, especialmente superior o igual a 0,3% en peso, en particular superior o igual a 0,4% en peso, incluso superior o igual a 0,5% en peso con relación al peso total de la composición.

- 20 En este caso, el contenido de ácido hialurónico de alto peso molecular puede variar 0,1 a 2% en peso, en particular de 0,2 a 2% en peso, especialmente de 0,2 a 1%, muy particularmente de 0,2 a 0,5% en peso, con relación al peso total de la composición.

Según otra variante, el contenido de ácido hialurónico de alto peso molecular puede variar de 0,1 a 1% en peso, en particular de 0,1 a 0,5% en peso con relación al peso total de la composición.

- 25 La presente composición de uso tópico carece de conservantes, en particular químicos, usados solos o en combinación. En particular, dicha composición carece de conservantes seleccionados de la lista de los productos autorizados por las reglamentaciones, en particular seleccionados de:

- amonios cuaternarios, en particular cloruro de benzalconio, alquildimetilbencilamonio, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de benzododecinio, cloruro de benzotonio, cloruro de cetalconio
- conservantes mercuriales, como nitrato/acetato/borato fenilmercúrico, tiomersal,
- 30 - conservantes alcohólicos, como clorobutanol, alcohol bencílico, feniletanol, alcohol feniletílico,
- ácidos carboxílicos, tales como ácido sórbico,
- fenoles, en particular metil/propilparabeno, y/o
- amidinas, por ejemplo digluconato de clorhexidina.

- 35 La composición puede carecer también de EDTA como tal o también en asociación con al menos un conservante. Siendo EDTA un agente quelante que potencia la eficacia de los conservantes, en asociación con al menos un conservante.

Por "carente" se entiende en el sentido de la presente invención un contenido inferior o igual a 10 ppm, en particular inferior o igual a 1 ppm, incluso igual a 0 ppm.

- 40 La composición comprende al menos un agente de cicatrización, que es un compuesto químico que acelera la cicatrización de la piel y la regeneración de las células.

El agente de cicatrización se selecciona de alantoína, vitamina A, sucralfato, que es un disacárido polisulfatado, y/o sulfato de sacarosa básico de aluminio.

- 45 El agente de cicatrización puede estar presente con un contenido superior o igual a 0,01% en peso, especialmente con un contenido superior o igual a 0,1% en peso, en particular superior o igual a 0,2% en peso con relación al peso total de la composición.

La alantoína es un compuesto químico nitrogenado de origen orgánico o vegetal, producto de la oxidación del ácido úrico, presenta propiedades cicatrizantes y regeneradoras. La composición puede comprender un contenido de alantoína superior o igual a 0,01% en peso, especialmente un contenido superior o igual a 0,1% en peso, en particular superior o igual a 0,2% en peso con relación al peso total de la composición.

La vitamina A puede estar presente en forma de retinal, de ácido retinoico o de fosfato o palmitato de retinilo. La composición puede comprender un contenido de vitamina A superior o igual a 0,01% en peso, especialmente un contenido superior o igual a 0,1% en peso, en particular superior o igual a 0,2% en peso con relación al peso total de la composición.

- 5 Según un modo de realización particular, la composición comprende alantoína y vitamina A. En este caso, la relación en peso de alantoína / vitamina A puede variar de 10 a 1, especialmente de 2 a 1, en particular puede ser aproximadamente 1.

Según otro modo de realización particular, la composición comprende un sucralfato, disacárido polisulfatado, y/o sulfato de sacarosa básico de aluminio.

- 10 La composición puede comprender al menos un extracto de planta. Este puede en particular seleccionarse de extractos de alchemilla, hiedra, cola de caballo, regaliz, pepino, árnica, Ginkgo biloba, echinacea, pepitas de uva, aguacate, manzanilla, centella asiática, calendula officinalis, arnica Montana, lúpulo, romero, malva, vincapervinca, flor de naranjo, té verde, aloe vera y sus mezclas, y en particular de los extractos de centella asiática, calendula officinalis, arnica Montana y sus mezclas.

- 15 Los extractos de plantas se pueden seleccionar por sus propiedades anti-inflamatorias, cicatrizantes, sedantes, astringentes, relajantes, calmantes, antiedematosas, antioxidantes, regeneradoras, hidratantes, analgésicas, antisépticas, emolientes, protectoras, hemostáticas, anestésicas, bactericidas y/o inmunomoduladoras.

Los extractos de plantas pueden utilizarse solos o en asociación.

- 20 La composición puede comprender un contenido total de extracto vegetal superior o igual a 1% en peso, especialmente un contenido superior o igual a 2% en peso, en particular superior o igual a 3% en peso con relación al peso total de la composición.

La composición comprende un contenido total de extracto vegetal inferior a 10% en peso con relación al peso total de la composición.

La composición comprende un disolvente, éste comprende, incluso está constituido por, agua.

- 25 El agua utilizada es agua purificada o esterilizada, especialmente por filtración esterilizante, en particular mediante una filtración de 0,22 µm.

Según un modo de realización particular, la composición, estéril o descontaminada, con un recuento de flora aerobia inferior a 1 UFC/ml, de uso tópico comprende, incluso consiste en:

- 30 - ácido hialurónico con un contenido que varía de 0,1 a 2% en peso, en particular de 0,2 a 2% en peso o de 0,1 a 0,5% en peso, con relación al peso total de la composición,

- al menos un agente de cicatrización de la piel seleccionado de:

- alantoína, de un contenido superior o igual a 0,1% en peso con relación al peso total de la composición,
- vitamina A, de un contenido superior o igual a 0,01% en peso con relación al peso total de la composición,
- sucralfato, y/o

- 35 ○ sulfato de sacarosa básico de aluminio,

- eventualmente al menos un extracto de planta, en cantidad inferior a 10% en peso, y

- al menos un disolvente; estando dicha composición carente de conservantes.

- 40 Además del disolvente, ácido hialurónico, agente de cicatrización y extractos de planta, la composición puede comprender un número limitado de constituyentes suplementarios. En particular comprende solo 10, especialmente 8, en particular 6, incluso 4, aún más particularmente 2 constituyentes suplementarios.

Según una variante particular, no comprende ningún constituyente suplementario.

Los constituyentes suplementarios se seleccionan para no presentar un terreno favorable al crecimiento de microorganismos.

La disolución puede presentarse en forma de una disolución, una emulsión, un gel, o una disolución micelar.

- 45 Por "emulsión" se entiende una mezcla estable y homogénea de dos sustancias líquidas no miscibles, que se presenta en particular en forma de una emulsión de aceite en agua (emulsión AC/AG) o de una emulsión de agua en aceite (emulsión AG/AC).

Por "gel" se entiende una disolución que contiene en suspensión de partículas suficientemente pequeñas para que la mezcla sea homogénea, llamada también suspensión coloidal.

5 La evaluación de la sensibilidad de la formulación, o de la composición, a los gérmenes se lleva a cabo según el método de la Farmacopea Europea 6ª edición – 2008 (anexo 6.3) y la realización de una prueba de eficacia con el fin de verificar el crecimiento eventual de *Aspergillus Niger*, de las bacterias gram + *Staphylococcus Aureus*, de las levaduras *Candida Albicans* y de las bacterias gram - *Pseudomonas Aeruginosa*.

Según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto un sistema que comprende una composición según la invención que se envasa en un envase sellado.

10 Esto puede permitir en particular una conservación satisfactoria de la composición, en particular una conservación de larga duración y/o una conservación a temperatura ambiente.

Dicho envase puede también aislar la composición del medio exterior, y en particular aislar la composición de la luz.

15 La disolución puede envasarse mediante llenado en una zona de atmósfera controlada o contaminación reducida, o mediante llenado aséptico en medio estéril, en recipientes, en particular viales, de tipo una dosis o monodosis, en recipientes de tipo multidosis para proteger la disolución de cualquier contaminación durante la utilización, en particular tales como los descritos en los documentos siguientes WO 2008/015505, US 2009/0294347, US 2007/0210121, EP 2 085 068, FR 2 816 600, US 5.232.687 ou FR 2 873 358, o en cualquier otro recipiente, como viales, para la administración tópica de medicamentos, particularmente para evitar el uso de conservantes.

20 En particular, estos envases pueden estar dotados de sistemas de suministro para evitar una contaminación de la composición, en particular filtrando el aire ambiental susceptible de entrar en el envase durante la utilización, o funcionando sin dejar entrar el aire ambiental.

Muy particularmente, la composición puede colocarse en una bolsa flexible sobre la que se aplica presión, por ejemplo a través de un gas a presión, para suministrar la composición. Este tipo de sistema puede tener la ventaja de evitar cualquier entrada en el recipiente que comprende la composición y así limitar, incluso eliminar, los riesgos de contaminación.

25 La selección del envase se puede realizar en función de su baja permeabilidad al oxígeno, al nitrógeno y compuestos a base de nitrógeno tales como nitratos, nitritos, amoníaco así como fosfatos, es decir, productos susceptibles ya sea de oxidar la composición o de ser un nutriente de las bacterias residuales de la composición después del tratamiento.

30 En particular, las paredes que constituyen el envase pueden comprender materiales conocidos por su muy baja permeabilidad a los gases, en particular al oxígeno y al vapor de agua, como el aluminio o los polímeros de etileno-alcohol vinílico (EVOH), poli(cloruro de vinilideno) (PVDC), poli(acrilonitrilo) (PAN) o poliamida (PA).

Estos materiales se pueden usar solos, o en combinación con otros materiales como se propone, por ejemplo, en la patente DE 34 19 255.

35 La selección del envase también se puede determinar por su capacidad de mantener una impermeabilidad durante el tratamiento de esterilización con la temperatura.

Las composiciones según la invención están destinadas a una utilización tópica, generalmente para cualquier uso corporal, y en particular sobre los párpados y apéndices del ojo, las manos, los labios y la cara.

Se pueden destinar a:

- limpiar el borde palpebral, o el borde libre del párpado, o la cara,
- 40 - proteger la piel,
- mantener la hidratación de la piel,
- estimular la cicatrización, en particular la cicatrización en los cursos post-operatorios, y/o
- participar en la reducción de la inflamación.

45 De manera general, las composiciones según la invención pueden utilizarse en las pieles dañadas, en particular de la cara, de las manos, de los pies, de los labios o del cuerpo que han sufrido una destrucción de origen diverso, como una destrucción traumática, infecciosa, tumoral, vascular o iatrogénica, y que requiere una reparación correspondiente a la cicatrización. Muy particularmente las composiciones según la invención permiten acelerar ésta.

Según un modo de realización particular, las composiciones según la invención pueden utilizarse para la protección y/o limpieza de los párpados y de la cara, en particular

- 1) para eliminar las escamas y las costras de los párpados patológicos en pacientes con blefaritis,
- 2) como cicatrizante en los cursos post-quirúrgicos, como blefaroplastias, ectropión o lesiones, en particular cancerosas, y/o
- 3) para la prevención y/o tratamiento de la sequedad ocular, en particular consecutivos al mal estado general de los párpados como consecuencia de la utilización de tratamientos medicamentosos, químicos o como consecuencia de una cirugía.

Por tanto, la invención tiene por objeto el uso tópico de una composición según la invención, o una composición según la invención destinada a utilizarse como un agente de limpieza del borde palpebral o de la cara, agente protector de la piel, agente cicatrizante, en particular agente cicatrizante en los cursos post-operatorios, y/o agente anti-inflamatorio.

La invención tiene también por objeto el uso tópico de una composición según la invención, o una composición, en particular farmacéutica, según la invención destinada a utilizarse como:

- agente que permite la eliminación de escamas y costras de los párpados patológicos en pacientes con blefaritis,
- agente cicatrizante en los cursos post-quirúrgicos, como blefaroplastias, y ectropión, o lesiones, en particular cancerosas, y/o
- agente de prevención y/o tratamiento de la sequedad ocular, en particular consecutivos al mal estado general de los párpados como consecuencia de la utilización de tratamientos medicamentosos, químicos o como consecuencia de una cirugía.

La invención tiene también por objeto el uso tópico de una composición según la invención, o una composición, en particular farmacéutica, según la invención destinada a utilizarse como agente:

- destinado a la protección de las manos que presentan grietas, en particular estimulando la cicatrización,
- destinado a la protección de los labios muy secos y escamosos que presentan grietas, en particular estimulando la hidratación y/o la cicatrización,
- destinado a la hidratación y a la protección de las pieles dañadas o irritadas, en particular por una patología, un tratamiento medicamentoso, por ejemplo por la isotretinoína, físico, por ejemplo la dermoabrasión, y/o químico, como la exfoliación, y/o
- destinado a proteger, hidratar y/o aliviar los párpados después de episodios inflamatorios, como el eccema.

La invención tiene también por objeto una composición farmacéutica o un medicamento que comprende, o que consiste en, una composición según la invención, en particular tal como se ha definido anteriormente, y muy particularmente destinada a prevenir y/o tratar una o varias de las indicaciones definidas anteriormente. La composición según la invención, dicho medicamento o dicha composición farmacéutica se pueden destinar a prevenir y/o tratar las indicaciones mencionadas anteriormente, en particular la sequedad ocular y párpados patológicos, o destinarse también para permitir y/o acelerar la cicatrización, en particular en los cursos post-quirúrgicos, como blefaroplastias, ectropión o lesiones, en particular cancerosas.

Según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto un procedimiento para preparar una composición carente de conservantes que comprende ácido hialurónico, en particular de un contenido superior o igual a 0,1% en peso con relación al peso total de la composición, descontaminada y/o estéril, en un envase sellado, que comprende, incluso que consiste en, las etapas siguientes:

- a) esterilizar los artículos de envase, en particular por tratamiento ionizante u óxido de etileno,
- b) purificar el(los) disolvente(s), en particular cuando comprende, o consiste en, agua, por ejemplo por filtración, en particular por filtración sobre filtro de 0,22 μm ,
- c) cuando al menos un extracto de planta está presente, descontaminarlo, especialmente mediante un tratamiento ionizante, en particular mediante un tratamiento ionizante de un valor de al menos 5 kGy,
- d) mezclar los componentes de la composición, en particular ácido hialurónico, eventualmente al menos un extracto de planta y/o un compuesto que tenga una acción cicatrizante, en al menos un disolvente,
- e) envasar en un ambiente de contaminación controlada o estéril la composición en un envase sellado,
- f) calentar la composición en su envase sellado, en particular mediante calor seco, en un horno a una temperatura que varía de 65 a 85°C, durante al menos un periodo de al menos 1 h, seguido por un enfriamiento al menos a temperatura ambiente,

g) repetir la etapa f), al menos una vez, en particular al menos el día siguiente, incluso los 2 días siguientes, incluso los 3 días siguientes, y

h) recuperar el envase sellado que comprende la composición descontaminada y/o estéril.

5 Dicho procedimiento puede permitir obtener una composición en un recipiente sellado que comprende ácido hialurónico, especialmente tal como se ha descrito anteriormente, en particular en las cantidades y proporción descritas anteriormente.

Según un modo de realización particular, el procedimiento permite obtener una composición según la invención.

10 El procedimiento permite en particular la obtención de una composición que presenta una larga vida útil sin necesidad de utilizar conservantes y/o EDTA, en particular como los descritos anteriormente, mientras que no es destructivo para el ácido hialurónico.

En particular este procedimiento tiene poco o ningún efecto sobre las propiedades de dicho ácido hialurónico, en particular con respecto a su peso molecular.

Los compuestos hidrófilos como ácido hialurónico, alantoina y extractos de plantas se pueden incorporar en el disolvente hasta hidratación total.

15 Los compuestos hidrófobos se pueden incorporar en la disolución en forma de emulsiones de aceite en agua, liposomas, micelas, dendrímeros u otra suspensión.

El tamaño de los glóbulos incorporados en la disolución es variable, sin embargo, en el caso en que la disolución que comprende las emulsiones de aceite en agua deba ser filtrada el tamaño máximo de los glóbulos puede ser inferior o igual a 220 nm, en particular inferior o igual a 160 nm.

20 En el caso de una filtración de carácter esterilizante, los glóbulos de la emulsión deben poder pasar a través de un filtro de 0,22 μm . Glóbulos de un tamaño superior a 220 nm pueden pasar a través de un filtro de 0,22 μm modificando temporalmente su forma, ralentizando sin embargo el proceso de filtración.

La temperatura de calentamiento de la etapa f) puede variar de 65 a 85°C, incluso variar de 68 a 80°C.

25 El periodo de calentamiento de la etapa f) puede variar de 1 a 3 h, especialmente de 1 a 2 h, en particular de 1 a 1,5 h, incluso puede ser de 1 h.

Los periodos de calentamiento están separados por periodos denominados "TA" en los que la composición está a temperatura ambiente o inferior, por ejemplo 0°C o menos. Dichos periodos TA pueden variar de 5 a 40 h, en particular de 10 a 30 h, incluso de 20 a 25 h.

30 Muy particularmente, el calentamiento de la etapa f) se lleva a cabo durante periodos separados por al menos 5 horas, en particular al menos 10 h, incluso 24 h.

La etapa g) puede comprender, o consistir en, una a cinco repeticiones del calentamiento de la etapa f), en particular 2 a 4 repeticiones, incluso dos repeticiones.

Según otro aspecto, la invención tiene también por objeto una composición susceptible de obtenerse por el procedimiento tal como se define en la presente descripción.

35 En particular, la etapa c) de descontaminación se lleva a cabo mediante un tratamiento por rayos gamma o beta de una dosis inferior o igual a 50 kGy, incluso una dosis inferior o igual a 25 kGy, incluso una dosis igual a 5 kGy, con el fin de reducir la carga microbiana inicial de los extractos de plantas, sin alterar sus propiedades.

Convenientemente, el procedimiento permite obtener una composición estéril mientras que afecta mínimamente al ácido hialurónico de partida, en particular con respecto a su peso molecular y/o su organización química.

40 En particular el procedimiento reduce el peso molecular del ácido hialurónico en menos del 20%, especialmente en menos del 10%, en particular en menos del 5%.

La selección del peso molecular del ácido hialurónico de partida, o de la combinación de ácidos hialurónicos de diferentes pesos moleculares se llevará a cabo a fin de obtener tras el tratamiento por calentamiento de la etapa f)-g) el peso molecular deseado, o la combinación de pesos moleculares deseados.

45 También según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto una composición susceptible de obtenerse, incluso obtenerse directamente, mediante un procedimiento como se ha definido anteriormente.

Por supuesto, las diferentes características expuestas en la presente descripción se pueden combinar entre sí.

Los ejemplos siguientes se dan a modo ilustrativo de la invención.

Ejemplos**Ejemplo 1**

Una composición 1 y una composición 2 que comprenden 200 mg de ácido hialurónico, de aproximadamente 800 kDa y aproximadamente 500 kDa respectivamente, en 100 ml de agua se someten a los tratamientos térmicos descritos en la tabla 1.

Los ácidos hialurónicos utilizados para estas composiciones pueden ser proporcionados por ejemplo por FIDIA Farmaceutici S.p.A. bajo las referencias HYALOFITIL, HA 1 000 000 Da o HA 500 000 Da, o HTL Biotechnology, fabricado en función del peso molecular deseado.

Tabla 1

Muestra	Tratamiento	Peso molecular (Da)
Composición 1	Sin	871 400
Composición 1	75°C, 15 min	844 900
Composición 1	75°C, 19 min	856 800
Composición 1	80°C, 10 min	851 200
Composición 2	Sin	565 000
Composición 2	75°C, 15 min	553 000
Composición 2	80°C, 10 min	574 000

De estas pruebas se desprende que el peso molecular del ácido hialurónico presente en estas composiciones se reduce en menos del 20%.

Ejemplo 2

Se han preparado tres composiciones

- composición A que contiene una concentración de 0,2% de ácido hialurónico de 2 pesos moleculares diferentes, uno comprendido entre 700 y 750 kDa, el otro comprendido entre 750 y 800 kDa, en una proporción de 1:1 en 100 ml de agua,

- composición B que contiene una concentración de 0,5% de ácido hialurónico de peso molecular comprendido entre 700 y 750 kDa en 100 ml, y

- composición C que contiene una concentración de 0,5% de ácido hialurónico de otro peso molecular que varía de 750 a 800 kDa en 100 ml de agua.

Las 3 composiciones han sido objeto de 3 diferentes tratamientos con la temperatura:

- un tratamiento a 70°C durante 1 h seguido por un enfriamiento, repetido 1 vez al día durante 3 días,

- un tratamiento a 100°C durante 1 h seguido por un enfriamiento, y

- un tratamiento a 121°C durante 20 min seguido por un enfriamiento.

Tabla 2

Muestra	Tratamiento	Peso molecular (Da)
Composición A	Sin	758 000
Composición A	70°C, 1 h 3x/24 h	741 000
Composición A	100°C, 1 h, 1x	615 000
Composición A	121°C, 20 min, 1x	204 000
Composición B	Sin	731 000
Composición B	70°C, 1 h, 3x/24 h	696 000
Composición B	100°C, 1 h, 1x	398 000
Composición B	121°C, 20 min, 1x	291 000
Composición C	Sin	750 000
Composición C	70°C, 1 h 3x/24 h	761 000
Composición C	100°C, 1 h, 1x	692 000
Composición C	121°C, 20 min, 1x	400 000

- 5 Los tratamientos a 100°C durante 1 h y 121°C durante 20 min conducen a una degradación significativa del peso molecular del ácido hialurónico, mientras que el tratamiento a 70°C durante 1 h seguido por un enfriamiento a temperatura ambiente realizado 3 veces con 24 h de intervalo no ha conducido a una modificación significativa del peso molecular del ácido hialurónico. Por otra parte, en todas las muestras que se han sometido a un tratamiento térmico, el nivel de limpieza microbiológica se ha evaluado como conforme (< 1 ufc/g) y además estéril en el sentido de la Farmacopea Europea.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar una composición carente de conservantes que comprende ácido hialurónico descontaminada y/o estéril en un envase sellado, que comprende las siguientes etapas que consisten en

- 5 a) esterilizar los artículos de envasado,
b) purificar el(los) disolvente(s),
c) cuando está presente al menos un extracto de planta, descontaminar éste,
d) mezclar los componentes de la composición en al menos un disolvente,
e) envasar, en un ambiente de contaminación controlada y/o estéril, la composición en un envase sellado,
- 10 f) calentar la composición, en su envase sellado, en un horno a una temperatura que varía de 65 a 85°C durante al menos un periodo de al menos 1 h, seguido por un enfriamiento a temperatura ambiente,
g) repetir la etapa f) al menos una vez, en particular al menos el día siguiente, incluso los 2 días siguientes, incluso los 3 días siguientes, y
h) recuperar el envase sellado que comprende la composición descontaminada y/o estéril.
- 15 2. Procedimiento según la reivindicación 1 en el que la etapa f) se realiza a una temperatura que varía de 68°C a 80°C.
3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 en el que el calentamiento de la etapa f) se realiza durante un periodo que varía de 1 a 3 horas.
4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que el enfriamiento a temperatura ambiente de la etapa f) se realiza durante un periodo que varía de 5 a 40 horas.
- 20 5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que la etapa g) consiste en una a cinco repeticiones de la etapa f).
6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que la composición comprende:
 - ácido hialurónico de un contenido superior o igual a 0,1% en peso con relación al peso total de la composición;
 - 25 - al menos un agente de cicatrización de la piel seleccionado de alantoína, vitamina A, sucralfato y sulfato de sacarosa básico de aluminio;
 - eventualmente al menos un extracto de planta, y
 - al menos un disolvente.
7. Composición de uso tópico estéril y/o descontaminada, con un recuento de flora aerobia inferior a 1 UFC/ml, ausencia de pseudomonas aeruginosa, ausencia de staphylococcus aureus, ausencia de candida albicans y ausencia de germen, susceptible de ser obtenida por el procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la que la composición comprende:
 - ácido hialurónico de un contenido superior o igual a 0,1% en peso con relación al peso total de la composición;
 - al menos un agente de cicatrización de la piel seleccionado de alantoína, vitamina A, sucralfato y sulfato de
 - 35 sacarosa básico de aluminio;
 - eventualmente al menos un extracto de planta, en una cantidad inferior a 10% en peso y
 - al menos un disolvente;estando dicha composición carente de conservantes.
8. Composición de uso tópico según la reivindicación 7 que comprende ácido hialurónico de alto peso molecular y ácido hialurónico de bajo peso molecular, teniendo dicho ácido hialurónico de alto peso molecular un peso molecular que varía de 800 a 1200 kDa, y teniendo el ácido hialurónico de bajo peso molecular un peso molecular que varía de 10 a 600 kDa, en particular en una relación en peso que varía de 1000 a 1.
9. Composición de uso tópico según la reivindicación 7 que comprende únicamente ácido hialurónico que tiene un peso molecular que varía de 800 a 1200 kDa.

- 5 10. Composición de uso tópico según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, que comprende al menos un extracto de planta seleccionado de extractos de alchemilla, hiedra, cola de caballo, regaliz, pepino, árnica, Ginkgo biloba, echinacea, pepitas de uva, aguacate, manzanilla, centella asiática, calendula officinalis, arnica Montana, lúpulo, romero, malva, vincapervinca, flor de naranjo, té verde, aloe vera y sus mezclas, y en particular de extractos de centella asiática, calendula officinalis, arnica Montana y sus mezclas.
11. Composición de uso tópico según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10 para su utilización como agente cicatrizante, y/o agente anti-inflamatorio.
12. Sistema que comprende una composición de uso tópico según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11 que se envasa en un envase sellado por el procedimiento definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
- 10 13. Uso tópico cosmético no terapéutico de una composición como se define según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, como agente de limpieza del borde palpebral o de la cara, agente protector de la piel, agente hidratante y/o agente destinado a la protección de las manos o de los labios muy secos y escamosos, que presentan grietas.

15