

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 704**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2014 PCT/FR2014/050554**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14140475**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2014 E 14713552 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018 EP 2968197**

54 Título: **Composición filmógena y su uso para el tratamiento de afecciones cutáneas**

30 Prioridad:

14.03.2013 FR 1352269

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

26.04.2019

73 Titular/es:

**URGO RECHERCHE INNOVATION ET
DEVELOPPEMENT (100.0%)**

**42 rue de Longvic
21300 Chenôve, FR**

72 Inventor/es:

DESFORGES, SOPHIE

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

ES 2 710 704 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 filmógena y su uso para el tratamiento de afecciones cutáneas

5 Sector de la técnica

La presente invención se refiere a una composición líquida destinada a su aplicación sobre la piel, las faneras o las mucosas, que contiene al menos dos calidades de hidroxipropilcelulosa de las cuales al menos una presenta un peso molecular de al menos 800 000 y la otra presenta un peso molecular inferior a 400 000, al menos un agente plastificante, al menos un disolvente orgánico y al menos un disolvente inorgánico. Una vez aplicada sobre la piel, las faneras o las mucosas, los disolventes se evaporan y la composición forma una película sólida protectora sobre la piel, las faneras o las mucosas que se puede usar de forma ventajosa en el tratamiento de afecciones cutáneas, en particular el acné.

15 Estado de la técnica

Las composiciones filmógenas se pueden formular en fase acuosa o en fase disolvente. En general se presentan en forma de un fluido que se aplica sobre la piel, las faneras o las mucosas por medio de un aplicador apropiado, tal como un pulverizador, un pincel, un roll-on, una espátula, una paleta o una pluma. El agua o el disolvente que contienen se evapora por contacto con la piel, las faneras o las mucosas con el fin de formar una película sólida que protege la piel, las faneras o las mucosas cuyos componentes penetran de forma muy limitada en la piel, las faneras o las mucosas. Estas composiciones presentan la ventaja de proteger los tejidos al evitar las contaminaciones bacterianas a la vez que los dejan respirar.

Las composiciones filmógenas a base de hidroxipropilcelulosa que contienen un disolvente ya se han descrito en la técnica anterior. El documento WO2005/039499 desvelada en el ejemplo 29: una película tópica continua que está formada por al menos dos calidades de celulosa derivada, que comprende Methocel E5 (HPMC PM 140.000) y Klucel JF (HPC PM 140.000), sorbitol como agente plastificante, agua y etanol. Está presente al menos otra calidad de celulosa derivada (Methocel E50 PM 30.000).

El documento WO 2010086723 describe una composición filmógena tópica para el tratamiento de infecciones fúngica, que comprende, como polímero filmógeno, Klucel HF (HPC PM 850.000), etanol y agua y opcionalmente la adición de agentes plastificantes. Por lo tanto, el documento de patente US 5.081.158 describe una composición filmógena a base de hidroxipropilcelulosa (HPC), disolvente volátil y bajo contenido de ácido carboxílico. Esta composición está destinada, en particular, a las mucosas y se refiere más particularmente a un método de tratamiento de las aftas.

Sin embargo, las fórmulas que se describen en este documento de patente presentan varios inconvenientes. Su adherencia en el tiempo, en particular cuando se aplican sobre la piel no es satisfactoria. La película formada no es estética: presenta grietas muy rápidamente.

Además, la película formada no es flexible, no sigue las asperezas y los movimientos de la piel y por lo tanto provoca malestar.

45 Objeto de la invención

Por lo tanto la Solicitante ha deseado desarrollar una composición filmógena que pudiera revestir de forma satisfactoria una zona de piel, a la vez que se formaba una película continua, flexible, conformable y de grosor suficiente. El producto de la invención se puede aplicar de forma ventajosa sobre una zona de la piel sometida a movimientos, tensiones o estiramientos, en particular a nivel de la cara o de las articulaciones.

La Solicitante ha descubierto que al asociar al menos dos calidades de hidroxipropilcelulosa de las cuales al menos una presenta un peso molecular de al menos 800 000 y la otra presenta un peso molecular inferior a 400 000, al menos un agente plastificante, al menos un disolvente orgánico y al menos un disolvente inorgánico en proporciones particulares, se tiene una composición que forma una película homogénea sobre la piel que presenta un buen contenido en el tiempo, cuyo aspecto estético mejora. Además, al asociar el disolvente inorgánico con un disolvente orgánico, se obtiene una composición cuyo tiempo de secado para formar una película es rápido y que, cuando se aplica sobre una piel dañada, provoca un dolor que se puede considerar aceptable.

Por lo tanto la Solicitante ha elaborado una nueva base de composición filmógena dotada de una buena adherencia en el tiempo, una resistencia a los tratamientos satisfactoria. Las películas son además flexibles y proporcionan una comodidad suficiente al usuario en particular cuando la composición se aplica sobre una zona sometida a movimientos, tensiones o estiramientos.

Por lo tanto la presente invención tiene como objeto una composición tópica filmógena que contiene al menos dos calidades de hidroxipropilcelulosa de las cuales al menos una presenta un peso molecular de al menos 800 000 y la

otra presenta un peso molecular inferior a 400 000, al menos un agente plastificante, al menos un disolvente orgánico y al menos un disolvente inorgánico, caracterizada por que:

- 5 (a) la hidroxipropilcelulosa que presenta un peso molecular de al menos 800 000 representa de un 0,2 a un 4 % en peso del peso total de la composición,
 (b) la hidroxipropilcelulosa que presenta un peso molecular inferior a 400 000 representa de un 0,2 a un 20 % en peso del peso total de la composición,
 (c) el agente plastificante representa de un 0,5 a un 10 % en peso del peso total de la composición,
 (d) el disolvente inorgánico representa de un 10 a un 60 % en peso del peso total de la composición,
 10 (e) el disolvente orgánico presenta de un 40 a un 80 % en peso del peso total de la composición.

Por « composición tópica » se hace referencia a una composición destinada a su aplicación sobre la piel, las faneras o las mucosas.

- 15 De preferencia, la hidroxipropilcelulosa que presenta un peso molecular superior a 800 000 está presente en un contenido que varía de un 1 a un 3 % en peso del peso total de la composición.

De preferencia incluso, la hidroxipropilcelulosa que presenta un peso molecular inferior a 400 000 está presente en un contenido que varía de un 2 a un 6 % en peso del peso total de la composición.

20

Polímero filmógeno

Además de las dos calidades de hidroxipropilcelulosa, la composición de acuerdo con la invención puede comprender otros polímeros filmógenos. De acuerdo con la presente invención, por "polímero filmógeno", se hace referencia a un polímero adecuado para formar por sí solo o en presencia de un agente auxiliar de formación de película, una película continua y adherentes sobre un soporte, en particular sobre la piel, las mucosas o las faneras.

25

Entre estos polímeros, se pueden mencionar, a modo de ejemplo, los polímeros sintéticos, de tipo radicalario o de tipo policondensado, los polímeros de origen natural y sus mezclas.

30

Los polímeros de origen natural pueden ser, por ejemplo, gomas de guar, gomas arábicas, alginatos, gomas de xantano, gelatina, quitosán, silicatos, sílices hidratadas, polímeros celulósicos distintos a la hidroxipropilcelulosa así como los derivados de estos polímeros.

35

Los polímeros celulósicos se pueden elegir entre hidroxipropilmetilcelulosa, éteres de celulosa, ésteres de celulosa, nitrocelulosas, acetato de celulosa, acetobutirato de celulosa, acetopropionato de celulosa, etil celulosa, los derivados celulósicos solubles o insolubles en agua, y sus mezclas.

40

Los polímeros filmógenos también se pueden elegir entre poliuretanos, poliésteres, poliésteres amidas, poliamidas, poliureas, polímeros vinílicos, polímeros acrílicos, polivinilbutirales, resinas alquídicas, resinas obtenidas a partir de los productos de condensación de aldehído tales como resinas de arilsulfonamida formaldehído, resinas de aril-sulfonamida epoxi, resinas de etiltosilamida, resinas de acetofenoma/formaldehído, copolímero de PoliVinilMetil éter y de Anhídrido Maleico (PVM/MA) y sus mezclas.

45

Los polímeros vinílicos pueden resultar de la homopolimerización o de la copolimerización de monómeros elegidos entre los ésteres vinílicos tales como acetato de vinilo, neodecanoato de vinilo, pivalato de vinilo, benzoato de vinilo y t-butil benzoato de vinilo y los monómeros estirénicos tales como estireno y alfa-metil estireno. Los polímeros acrílicos pueden ser homopolímeros del ácido acrílico, copolímeros del ácido acrílico, homopolímeros del ácido metacrílico o copolímeros del ácido metacrílico.

50

El agente plastificante

La composición filmógena de acuerdo con la invención comprende al menos un agente plastificante. En particular, se pueden mencionar, solos o en mezcla, los agentes plastificantes habituales, tales como:

55

- alcoholes grasos tales como octildodecanol, 2-butiloctanol, 2-hexil decanol, 2-undecilpentadecanol, alcohol oleico;
- glicoles y sus derivados, tales como glicerina, dietilen glicol etiléter, dietilen glicol metiléter, dietilen glicol butiléter o incluso dietilen glicol hexiléter, etilen glicol etiléter, etilen glicol butiléter, etilen glicol hexiléter;
- 60 - ácidos grasos tales como ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico;
- ésteres de glicol tales como triacetina (o triacetato de glicerilo);
- derivados de propilenglicol y en particular propilenglicol feniléter, diacetato de propilenglicol, dipropilenglicol etiléter, tripropilenglicol metiléter, propilenglicol butiléter;
- 65 - ésteres de ácidos, en particular carboxílicos, tales como citratos, ftalatos, adipatos, carbonatos, tartratos, fosfatos, sebacatos y en particular los ésteres de ácido monocarboxílico tales como isononanoato de isononilo, erucato de oleílo o neopentanoato de octil-2-docecilo;

5 - derivados oxietilenados, tales como aceites oxietilenados, en particular los aceites vegetales, tales como aceite de sésamo, aceite de ricino, aceite de almendra, aceite de canola, aceite de avellana, aceite de pistacho, aceite de lino, aceite de borraja, aceite de cáñamo, aceite de yoyoba, aceite de girasol, aceite de germen de trigo, aceite de maíz y/o germen de maíz, aceite de cacahuete, aceite de aguacate, aceite de cártamo, aceite de colza, aceite de oliva, aceite de argán, aceite de girasol, aceite de pepita de uva, aceite de soja, aceite de la nuez, aceite de semilla de calabaza, aceite de palma, aceite de copra, y sus mezclas. El aceite también puede ser un derivado de uno de los aceites vegetales que se han mencionado anteriormente. Se puede tratar de aceite hidrogenado o no, peroxidado o no;

10 y sus mezclas.

De acuerdo con un modo preferente de realización, el agente plastificante se elige entre los glicoles, en particular la glicerina. En efecto, la glicerina presenta la ventaja de suavizar la película, hidratar la piel (o la mucosa) y favorecer la difusión del (de los) agente activo(s) cuando la composición los contiene.

15 El contenido de agente plastificante puede variar de un 0,5 % a un 10 % en peso, y en particular de un 2 a un 5 % en peso, con respecto al peso total de la composición.

20 Los disolventes

Las composiciones la invención contienen al menos un disolvente orgánico y al menos un disolvente inorgánico.

Estos disolventes permiten solubilizar una parte o la totalidad de los ingredientes de la composición y participar en la formación de una película sobre la piel durante su aplicación.

25 Como disolvente orgánico que se puede usar en el contexto de la presente invención, se pueden mencionar:

- cetonas tales como metiletilcetona, metilisobutilcetona, diisobutilcetona, isoforona, ciclohexanona, acetona;
- alcoholes tales como etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, diacetona alcohol, 2-butoxietanol, ciclohexanol;
- 30 - éteres de propilenglicol tales como monometiléter de propilenglicol, acetato de monometil éter de propilenglicol, mono n-butil éter de dipropilenglicol;
- ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de propilo, acetato de n-butilo, acetato de isopentilo;
- éteres tales como dietiléter, dimetiléter o diclorodietiléter; y
- 35 - sus mezclas.

El disolvente orgánico presenta de un 40 a un 80 % en peso del peso total de la composición, preferentemente de un 50 a un 70 % en peso del peso total de la composición.

40 De acuerdo con un modo preferente la realización, el disolvente orgánico es volátil.

Por " disolvente orgánico volátil", se hace referencia a un disolvente orgánico susceptible de evaporarse al entrar en contacto con la piel en menos de una hora, a temperatura ambiente y presión atmosférica. El disolvente orgánico volátil es líquido a temperatura ambiente, presenta en particular una presión de vapor no nula a temperatura ambiente y presión atmosférica, en particular presenta una presión de vapor que varía de 0,13 Pa a 40 000 Pa (de 10^{-3} a 300 mm de Hg), y de preferencia que varía de 1,3 Pa a 8000 Pa (de 0,01 a 60 mm de Hg).

De acuerdo con un modo particularmente preferente de realización, el disolvente orgánico se elige entre los alcoholes líquidos a temperatura ambiente tales como etanol, isopropanol, diacetona alcohol, 2-butoxietanol, ciclohexanol y sus mezclas, y de preferencia etanol.

El disolvente inorgánico representa, con respecto al mismo, de un 10 a un 60 % en peso del peso total de la composición, preferentemente de un 20 a un 40 % en peso del peso total de la composición.

55 De forma ventajosa el disolvente inorgánico será el agua.

La Solicitante ha observado que de manera ventajosa, cuando se asociaban estos dos disolventes en tales proporciones, se obtenía una buena solución intermedia entre el tiempo de secado y el dolor percibidos durante la aplicación de la composición en la piel lesionada. En efecto, el etanol presenta la ventaja de volatilizarse rápidamente pero provoca dolor en el momento de su aplicación. Al añadir agua en esta proporción, se disminuye el dolor a la vez que se obtiene un tiempo de secado aceptable (en particular inferior a 120 segundos).

Los mejores resultados se obtienen cuando la proporción ponderal de disolvente orgánico/disolvente inorgánico está comprendido entre 0,7 y 8, de preferencia entre 1,5 y 4.

65 Otra ventaja del uso de una mezcla de disolvente orgánico y disolvente inorgánico es que se puede disolver un

número de compuestos más elevado, tales como por ejemplo agentes activos.

Aditivos

- 5 La composición de acuerdo con la invención puede comprender uno o varios aditivos farmacéuticamente aceptables, como por ejemplo perfumes, aromas, colorantes, pigmentos, agentes matificantes, agentes reológicos, conservantes, vitaminas, aceites esenciales y los agentes activos, en particular elegidos entre agentes antibacterianos, antisépticos, antivirales, antifúngicos, analgésicos, antiinflamatorios, agentes que favorecen la cicatrización, agentes hidratantes, agentes despigmentantes, agentes queratolíticos, agentes activos reestructurantes, anestésicos y filtros solares.

En particular, los agentes activos que se pueden introducir en la composición de acuerdo con la invención se pueden elegir entre:

- 15 - agentes antibacterianos tales como Polimixina B, penicilinas (Amoxicilina), ácido clavulánico, tetraciclinas, Minociclina, clorotetraciclina, aminoglicósidos, Amikacina, Gentamicina, Neomicina, plata y sus sales (Sulfadiazina argéntica), probióticos;
- antisépticos tales como mercurotiolato de sodio, eosina, clorhexidina, borato de fenilmercurio, agua oxigenada, licor de Dakin, triclosán, biguanida, hexamidina, timol, Lugol, Povidona yodada, Merbromina, Cloruro de Benzalconio y Benzetonio, etanol, isopropanol;
- 20 - antivirales tales como Aciclovir, Famciclovir, Ritonavir;
- antifúngicos tales como polienos, Nistatina, Anfotericina B, Natamicina, imidazoles (Miconazol, Ketoconazol, Clotrimazol, Econazol, Bifonazol, Butoconazol, Fenticonazol, Isoconazol, Oxiconazol, Sertaconazol, Sulconazol, Tiabendazol, Tioconazol), triazoles (Fluconazol, Itraconazol, Ravuconazol, Posaconazol, Voriconazol), alilaminas, Terbinafina, Amorolfina, Naftifina, Butenafina;
- 25 - Flucitosina (antimetabolito), Griseofulvina, Caspofungina, Micafungina;
- analgésicos tales como Paracetamol, Codeína, Dextropropoxifeno, Tramadol, Morfina y sus derivados, Corticoides y sus derivados;
- antiinflamatorios tales como Glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroideos, Aspirina, Ibuprofeno, Ketoprofeno, Flurbiprofeno, Diclofenaco, Aceclofenaco, Ketorolac, Meloxicam, Piroxicam, Tenoxicam, Naproxeno, Indometacina, Naproxinod, Nimesulida, Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib, Fenilbutazona, ácido niflúmico, ácido mefenámico;
- 30 - agentes activos que favorecen la cicatrización tales como Retinol, Vitamina A, Vitamina E, N-acetilhidroxiprolina, extractos de *Centella Asiatica*, papaína, siliconas, aceites esenciales de tomillo, de niaouli, de romero, árbol del té y salvia, ácido hialurónico, oligosacáridos polisulfatados sintéticos que tienen de 1 a 4 unidades de osas tales como la sal de potasio de sacarosa octasulfatada, sal de plata de sacarosa octasulfatada o sucralfato, Alantoína;
- agentes hidratantes tales como ácido hialurónico, urea, glicerol, ácidos grasos, moduladores de acuaporinas, aceites vegetales, quitosán, ciertos azúcares entre ellos sorbitol, grasas y ceras;
- 40 - agentes despigmentantes tales como ácido kójico (KojicAcid SL® - Quimasso (Sino Lion)), Arbutina (Olevatin® - Quimasso (Sino Lion)), la mezcla de palmitoilpropil de sodio y extracto de nenúfares blanco (Sepicalm® - Seppic), undecilenoil fenilalanina (Sepiwhite® - Seppic), extracto de regaliz obtenido por fermentación de *Aspergillus* y etoxidiglicol (GatulineWhitening® - Gattefossé), ácido octadecenodioico (ODA White® - Sederma), alfa-arbutina (Alpha-arbutin®, SACI-CFPA (Pentapharm)), extracto acuoso de hojas de *Arctophylos Uva Ursi* (Melfade-J® -SACI-CFPA (Pentapharm)), la mezcla de planta compleja Gigawhite® (SACI-CFPA (Alpafloor)), diacetilboldina (Lumiskin® - Sederma), extracto de mandarina de Japón (Melaslow® - Sederma), la mezcla de extracto de limón enriquecido con ácido cítrico y extracto de pepino (Uninontan®U-34 - Unipex), la mezcla de extracto de *Rumex occidentalis* y de vitamina C (Tyrostat® 11
- 45
- 50 - Unipex), oligopéptidos (Melanostatina 5® - Unipex), dipalmitato kójico (KAD-15® - Quimasso (Sino Lion)), el complejo de origen natural Vegewhite® de LCW, extractos de germen de trigo (Clariskin® II - Silab), etildiaminetriacetato (EDTA);
- agentes queratolíticos tales como ácido salicílico, salicilato de cinc, ácido ascórbico, ácidos alfa hidroxilados (ácido glicólico, láctico, málico, cítrico, tartárico), extractos de Arce plateado, de Cerezo ácido, de Tamarindo, urea, retinoide tópico Kératoline® (Sederma), las proteasas obtenidas por fermentación de *Bacillus Subtilis*, el producto Linked-Papain® (SACI-CFPA), papaína (enzima proteolítica obtenida a partir del fruto de la papaya);
- agentes activos reestructurantes (por ejemplo reestructurantes de las faneras) tales como los derivados de sílice, vitamina E, camomila, calcio, extracto de cola de caballo, le Lipéster de soja;
- 60 - anestésicos tales como benzocaína, lidocaína, dibucaína, clorhidrato de pramoxina, bupivacaína, mepivacaína, prilocaína, etidocaína;
- filtros solares, tales como filtros químicos (Oxibenzona, Sulisobenzona, Dioxibenzona, Tinosorb S®, Avobenzona, p-metoxicinamato de 2-etoxietilo, Uvinul® A+, Mexoryl® XL, Metoxicinamato u octinoxato de octilo, Salicilato u octisalato de octilo, octil triazona o Uvinul® T 150, salicilato de metilo, meradimato, enzacameno, MBBT o Tinosorb® M, cianofenilcinamato de octilo o Parsol® 340, Ácido para-aminobenzoico, Ensulizol, Parsol® SLX o Polisiloxano-15 o Bencilidenmalonatopolisiloxano, salicilato de trietanolamina o salicilato de trolamina,
- 65

Mexoryl® SX o ácido tereftalilidendicanfosulfónico) y filtros minerales (óxidos de Cinc, dióxido de titanio, caolín, ichtiol).

De manera preferente, cuando la composición se usa en el tratamiento del acné, ésta comprende un agente queratolítico, de preferencia ácido salicílico en asociación con un agente activo que favorece la cicatrización, de preferencia aceite esencial de árbol del té.

Como se ha indicado anteriormente, la composición de acuerdo con la presente invención se presenta en forma de un líquido destinado a su aplicación con la ayuda de un aplicador apropiado, tal como un pincel, una paleta, un pulverizador, un roll-on, una espátula o una pluma.

Uso de la composición

Las composiciones de acuerdo con la presente invención están destinadas a su aplicación sobre la piel, las faneras o las mucosas. De forma ventajosa se pueden usar sobre heridas o cicatrices, tanto si están relacionadas con un accidente, una enfermedad o los periodos posteriores a una intervención quirúrgica, quemaduras, ampollas, grietas o fisuras, en el tratamiento de las afecciones cutáneas tales como, a modo de ejemplo, acné, varicela, herpes zóster, cuperosis, quemaduras de primer grado, eccema, hiperpigmentación, radiodermatitis, vitíligo, xerosis, porfiria, estrías, psoriasis, picaduras de insectos, herpes, aftas.

Por lo tanto en mención tiene como objeto la composición tal como se ha definido anteriormente para su uso en la protección o el tratamiento de heridas, cicatrices, quemaduras, ampollas, micosis, grietas, fisuras, acné, varicela, herpes zóster, cuperosis, eccema, hiperpigmentación, radiodermatitis, vitíligo, xerosis, porfiria, estrías, psoriasis, picaduras de insectos, herpes, aftas.

En particular la invención tiene como objeto la composición tal como se ha definido anteriormente para su uso en un método de tratamiento del acné.

El acné es una dermatosis inflamatoria de los folículos pilosebáceos (glándulas que secretan sebo, en la raíz de los pelos) conformación de comedones.

El acné es una enfermedad de la piel y más precisamente de los folículos pilo-sebáceos. Durante esta afección, el canal piloso se encuentra obstruido con sebo y células muertas, dando lugar a diversas lesiones que siguen a la retención del sebo, a la inflamación o a la infección de los folículos pilo-sebáceos.

Propionibacterium acnes es una bacteria que vive normalmente, en todo el mundo, en los folículos. No provoca infección, pero agrava la inflamación del folículo cuando hay un exceso de sebo en el mismo, dando origen a granos de color rojo.

Entre los tratamientos conocidos, se pueden mencionar cremas o pomadas. Éstas están fabricadas esencialmente a base de peróxido de benzoílo y están disponibles en parafarmacia (sin prescripción médica). Son al menos tan eficaces como los antibióticos y parecen más activas que los retinoides locales dan en las formas inflamatorias. El peróxido de benzoílo puede ser irritante a concentraciones elevadas, estas últimas no siendo eficaces más que a concentraciones menores. Existen productos que atacan a la bacteria (*Propionibacterium acnes*), otros actúan sobre los mediadores de la inflamación, como la nicotinamida, una molécula presente naturalmente en numerosos alimentos. Por otra parte, el cinc permite reducir la secreción de sebo. Los retinoides locales son eficaces en las formas inflamatorias y en los comedones. Sin embargo son irritantes al inicio del tratamiento, en ocasiones con un eccema (en raras ocasiones), una fotosensibilidad. Son teratógenos (malformación posible de un feto antes del nacimiento) y necesitan la que una mujer use un anticonceptivo.

Al aplicar la composición de acuerdo con la invención sobre una erupción cutánea desde los primeros signos que anuncian la lesión, es posible limitar la formación de los comedones, pápulas, pústulas o nódulos. Cuando se aplica después de la formación de los comedones, la composición de acuerdo con la invención contribuye a limitar la formación de pápulas, pústulas o nódulos.

Por último, la película obtenida con las composiciones de invención también permite favorecer la cicatrización de los comedones, pápulas, pústulas o nódulos.

Método de tratamiento cosmético

La presente invención también se refiere a un método de tratamiento cosmético de la piel, que comprende al menos una aplicación de la composición de acuerdo con la presente invención sobre imperfecciones cutáneas cada 24 horas con el fin de mejorar el aspecto de la piel.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se ilustra con más detalles en los ejemplos no limitantes que se describen a continuación.

Ejemplos 1 a 19 de composiciones de acuerdo con la invención y comparativos

Las formulaciones de los ejemplos 1 a 19 se realizaron siguiendo el siguiente protocolo:

- 5 Los agentes activos (ejemplo 19) se añaden en etanol con agitación mantenida durante 15 min. A continuación, se añade agua y glicerina (siempre con agitación).

- 10 La hidroxipropilcelulosa de peso molecular inferior a 400 000 (Klucel GF, JF o LF) se añade en forma de lluvia a la mezcla y a continuación se deja con agitación durante aproximadamente una hora (ejemplos 2 a 5, 7 a 17).

- 10 Una vez que esta calidad de hidroxipropilcelulosa está bien incorporada, se añade la hidroxipropilcelulosa de alto peso molecular (Klucel MF) en forma de lluvia y a continuación se deja con agitación durante aproximadamente dos horas.

- 15 La agitación se detiene a continuación y después se deja en reposo durante aproximadamente 12 horas con el fin de permitir que la hidroxipropilcelulosa acabe de hincharse antes del envasado del producto final.

Ejemplos 1 a 7 comparativos									
			Ej. Comp.1	Ej. Comp.2	Ej. Comp.3	Ej. Comp.4	Ej. Comp.5	Ej. Comp.6	Ej. Comp.7
Nombre comercial	Fabricante /Proveedor	Nombre INCI	% másico						
Klucel MF	HERCULES	HPC (*)	5	2	2	2	2	6	
Klucel GF	HERCULES	HPC (*)			3				
Klucel JF	HERCULES	HPC (*)				3			
Klucel LF	HERCULES	HPC (*)					3		6
Glicerina 4810	Sigma-Aldrich	glicerol	0	0	0	0	0	0	0
Etanol absoluto	Charbonneau Brabant	Alcohol	70	72	70	70	70	69	69
Agua			25	26	25	25	25	25	25

* HPC = Hidroxipropil-celulosa

Ensayo de adherencia en el tiempo de las composiciones filmógenas

Un panel de 10 personas hizo una prueba con las composiciones de los ejemplos comparativos 1 a 7 de acuerdo con los siguientes criterios:

- 5
- Formación de una película y sensación de protección después del secado
 - Adherencia de la película a 1 h, 2 h, 4 h y 8 h

10 Los panelistas se convocan por la mañana, aplican sobre sus mejillas con una espátula de silicona las fórmulas 1 a 7 (1, 3, 5 y 6 sobre la mejilla derecha y 2 y 4 y 7 sobre la mejilla izquierda).

Tiempo de evaluación	Pregunta	Ejemplos 1 y 6 comparativos	Ejemplo 2 comparativo	Ejemplos 3 a 5 comparativos	Ejemplo 7 comparativo
Justo después de secado	Formación y aspecto de la película	Fórmulas difíciles de aplicar, demasiado viscosas no se secan	Un 90 % de las personas no percibe película después del secado	Un 100 % de las personas percibe una película después del secado. Película discreta	Un 100 % de las personas encuentra la fórmula difícil de aplicar debido a su viscosidad muy baja. No hay suficiente producto depositado para percibir una película después de su aplicación
1 h después	Presencia de la película	-	100 % No	De un 50 a un 70 % Si de un 30 a un 50 % del panel retiró la película ya que había un desprendimiento demasiado importante.	-
	Aspecto de la película	-	Ausencia	La película está todavía presente pero hay desprendimiento sobre los bordes y presencia de grietas	-
2 h después	Presencia de la película	-	-	De un 80 a un 90 % No De un 10 a un 20 % Si	-
	Aspecto de la película	-	-	Las películas o se han desprendidos solas o se han retirado por estar demasiado despegadas o demasiado agrietadas con aspecto no estético. La película que permanece está realmente muy agrietada	-
4 h después	Presencia de la película	-	-	Todas las películas se desprendieron o se retiraron	-
	Aspecto de la película	-	-	-	-
8 h después	Presencia de la película	-	-	-	-
	Aspecto de la película	-	-	-	-

ES 2 710 704 T3

Por lo tanto las fórmulas comparativas obtenidas con un solo polímero son, o bien demasiado viscosas como para permitir una aplicación aceptable (ejemplo 1 y 6), o bien no dejan una película suficientemente gruesa como para su percepción (ejemplo 2 y 7).

- 5 La mezcla de dos Klucel de calidades diferentes (ejemplos 3 a 5) permite formar una película física perceptible por el panelista pero que no se mantiene suficientemente durante un largo periodo de tiempo ya que se agrieta y se desprende sobre los bordes produciendo una retirada espontánea por parte de los panelistas.

- 10 Se han preparado nuevas composiciones de acuerdo con la invención y comparativas, de acuerdo con el método que se ha descrito anteriormente:

Ejemplos 8 a 13									
			Ejemplo 8 comparativo	Ejemplo 9 Inv.	Ejemplo 10 Inv.	Ejemplo 11 Inv.	Ejemplo 12 comparativo	Ejemplo 13 comparativo	
Nombre comercial	Fabricante Proveedor	Nombre INCI	% másico	% másico	% másico	% másico	% másico	% másico	% másico
Klucel MF	HERCULES	HPC (*)	2	1	1	1	1	1	1
Klucel GF	HERCULES	HPC (*)		5					
Klucel JF	HERCULES	HPC (*)			5				
Klucel LF	HERCULES	HPC (*)				5	5	5	5
Glicerina 4810	Sigma-Aldrich	glicerol	3	3	3	3	15	0,3	
Etanol absoluto	Charbonneau Brabant	Alcohol	70	67	67	67	58	69	
Agua			25	24	24	24	21	24,7	

* HPC = Hidroxipropil-celulosa

Ensayo de adherencia en el tiempo de las composiciones filmógenas

Un panel de 10 personas hizo una prueba con las composiciones de los ejemplos 8 a 13 de acuerdo con los siguientes criterios:

- 5
- Formación de una película y sensación de protección después del secado
 - Adherencia de la película a 1 h, 2 h, 4 h y 8 h
- 10
- Aspecto de la película formada

Los panelistas se convocan por la mañana, aplican sobre sus mejillas con una espátula de silicona las fórmulas 8 a 13 (8, 10 y 12 sobre la mejilla derecha y 9, 11 y 13 sobre la mejilla izquierda).

Tiempo de evaluación	Pregunta	Ejemplo 8 comparativo	Ejemplos 9 a 11 Invención	Ejemplo 12 comparativo	Ejemplo 13 comparativo
Justo después de secado	Formación y aspecto de la película	Sin sensación de presencia de una película	Formación de una película flexible y muy discreta	La película no se seca y permanece pegajosa. Retirada	Formación de una película discreta después de secado
1 h después	Presencia de la película	-	100 % de película todavía presente	-	90 % de película presente un 10 % de película retirada por que está demasiado despegada
	Aspecto de la película	-	Película discreta, flexible y cómoda	-	Películas agrietadas y despegadas sobre los bordes
2 h después	Presencia de la película	-	100 % de película todavía presente	-	90 % de película retirada ya que no es estética o está demasiado despegada
	Aspecto de la película	-	Película discreta, flexible y cómoda	-	Película agrietada, color blanco, despegada sobre una gran superficie
4 h después	Presencia de la película	-	De un 100 a un 90 % de película todavía presente	-	100 % de películas ausente
	Aspecto de la película	-	Película discreta, flexible y cómoda	-	-
8 h después	Presencia de la película	-	De un 80 a un 70 % de película todavía presente	-	-
	Aspecto de la película	-	Película discreta, flexible y cómoda.	-	-

15

Las fórmulas que contienen glicerina permiten una mejor adherencia en el tiempo de las películas formadas (ejemplos 9 a 11).

ES 2 710 704 T3

La glicerina con una sola calidad de hidroxipropilcelulosa no permite la formación de una película protectora (ejemplo 8).

5 Una concentración elevada de glicerina impide que la película se seque, permanece adherida (ejemplo 12).

Una concentración demasiado baja de glicerina no permite hacer que la película sea flexible, ésta se agrieta y se cae rápidamente (ejemplo 13).

10 Se han preparado nuevas composiciones de acuerdo con la invención y comparativas, de acuerdo con el método que se ha descrito anteriormente:

Ejemplos 14 a 18							
			Ejemplo 14 comparativo	Ejemplo 15 inv.	Ejemplo 16 inv.	Ejemplo 17 comparativo	Ejemplo 18 inv.
Nombre comercial	Fabricante Proveedor	Denominación INCI	% másico	% másico	% másico	% másico	% másico
KluceI MF	HERCULES	HPC (*)	1	1	1	1	1
KluceI GF	HERCULES	HPC (*)					
KluceI JF	HERCULES	HPC (*)					
KluceI LF	HERCULES	HPC (*)	5	5	5	5	5
Glicerina 4810	Sigma-Aldrich	glicerol	3	3	3	3	3
Etanol absoluto	Charbonneau Brabant	Alcohol	24	40	80	90	60
Agua			67	51	11	1	31

* HPC = Hidroxipropil-celulosa

Ensayo de tiempo de secado de las composiciones filmógenas y de dolor en el momento de la aplicación

Un panel de 6 personas que presentan la piel de las manos irritada por el frío hizo una prueba con las composiciones de los ejemplos 14 a 18 con los siguientes criterios:

- 5
- Tiempo de secado de la película
 - Dolor en el momento de la aplicación

10 Los panelistas se convocan por la mañana, aplican sobre sus manos con una espátula de silicona las fórmulas 14 a 18 (14, 16 y 18 sobre la mano derecha y 15 y 17 sobre la mano izquierda).

Los resultados se presentan en la siguiente tabla:

Evaluación		Ejemplo 14 comparativo	Ejemplo 15 Inv.	Ejemplo 16 Inv.	Ejemplo 17 Comparativo	Ejemplo 18 Inv.
Tiempo de secado	> 5 min	6/6	1/6			
	2 min - 5 min		4/6	1/6		1/6
	< 2 min			5/6	6/6	5/6
Dolor en el momento de la aplicación	Dolor inaceptable			2/6	4/6	
	Dolor vivo pero aceptable		4/6	3/6	2/6	4/6
	Dolor aceptable	6/6	2/6	1/6		2/6
	Ningún dolor					

15 Un contenido de agua demasiado elevado asociado a un contenido de etanol demasiado bajo impide el secado de la película. Un tiempo de secado > a 5 min no es aceptable (ejemplo 14).

20 Un contenido de agua demasiado bajo asociado a un contenido de etanol demasiado elevado juega a favor del tiempo de secado. Sin embargo su aumento puede ser desfavorable con respecto al dolor que se siente (ejemplo 17).

25 Por lo tanto habrá que encontrar una solución intermedia aceptable con el fin de unir las dos expectativas. Los ejemplos 15, 16 y 18 proponen de ese modo una solución intermedia mejor, con el ejemplo 18 proporcionando los mejores resultados entre todas las fórmulas sometidas a ensayo.

Ejemplo 19			
Nombre comercial	Fabricante/ Proveedor	Denominación INCI	% másico
Klucel MF	HERCULES	hidroxipropilcelulosa	1,5
Klucel LF	HERCULES	hidroxipropilcelulosa	4
Glicerina 4810	Sigma - Aldrich	glicerol	3
Etanol absoluto	Charbonneau Brabant	Alcohol	60,5
Agua			30,7
Ácido salicílico	Rhodia	Salicilicacid	0,15
Aceite esencial de árbol del té		TeatreeoilAustralia	0,15

ES 2 710 704 T3

La mezcla de los dos agentes activos: ácido salicílico a un 0,15 % y aceite esencial de árbol del té a un 0,15 % mostró una eficacia interesante en la cepa *Propionobacter acnes* de acuerdo con la norma NF EN 1040 de abril de 2006 que tiene como agente neutralizante:

Polisorbato 80	30,0 g
Saponina	30,0 g
L- Histidina	1,0 g
Lecitina	3,0 g
Tiosulfato sódico	5,0 g
Cloruro sódico	8,5 g
Triptona	1,0 g
Agua destilada	1000,0 ml

5

Esterilizada en autoclave a una temperatura de 121-0/+3 °C durante al menos 15 minutos.

El Inóculo usado es 2,2.108 UFC/ml de una cepa de *Propionibacterium acnes* CIP 53.117T.

10

La incorporación de esta mezcla en las fórmulas sometidas a ensayo precedentemente por sus propiedades de formación de película, adherencia en el tiempo, secado rápido y aplicación poco dolorosa sobre la piel estropeada presenta un interés particular en el tratamiento de los granos de acné.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición tópica filmógena que comprende al menos dos calidades de hidroxipropilcelulosa de las cuales al menos una presenta un peso molecular de al menos 800 000 y la otra presenta un peso molecular inferior a 400 000, al menos un agente plastificante, al menos un disolvente orgánico y al menos un disolvente inorgánico, **caracterizada por que:**
- 10 (a) la hidroxipropilcelulosa que presenta un peso molecular de al menos 800 000 representa de un 0,2 a un 4 % en peso del peso total de la composición,
 (b) la hidroxipropilcelulosa que presenta un peso molecular inferior a 400 000 representa de un 0,2 a un 20 % en peso del peso total de la composición,
 (c) el agente plastificante representa de un 0,5 a un 10 % en peso del peso total de la composición,
 (d) el disolvente inorgánico representa de un 10 a un 60 % en peso del peso total de la composición,
 15 (e) el disolvente orgánico representa de un 40 a un 80 % en peso del peso total de la composición.
- 20 2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** la hidroxipropilcelulosa que presenta un peso molecular de al menos 800 000 está presente en un contenido que varía de un 1 a un 3 % en peso, y la hidroxipropilcelulosa que presenta un peso molecular inferior a 400 000 en peso está presente en un contenido que varía de un 2 a un 6 % en peso con respecto al peso total de la composición.
- 25 3. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizada por que** el agente plastificante se elige entre los glicoles, en particular la glicerina.
- 30 4. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por que** el disolvente orgánico representa de un 50 a un 70 % en peso del peso total de la composición.
- 35 5. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por que** el disolvente inorgánico representa de un 20 a un 40 % en peso del peso total de la composición.
- 40 6. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por que** el disolvente orgánico se elige entre los alcoholes líquidos a temperatura ambiente tales como etanol, isopropanol, diacetona alcohol, 2-butoxietanol, ciclohexanol y sus mezclas, y de preferencia etanol.
- 45 7. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por que** comprende aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como perfumes, aromas, colorantes, pigmentos, agentes matificantes, agentes reológicos, conservantes, vitaminas, aceites esenciales, agentes antibacterianos, antisépticos, antivirales, antifúngicos, analgésicos, antiinflamatorios, agentes que favorecen la cicatrización, agentes hidratantes, agentes despigmentantes, agentes queratolíticos, agentes activos reestructurantes, anestésicos y filtros solares.
8. Composición de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizada por que** comprende como aditivo un agente queratolítico, de preferencia ácido salicílico en asociación con un agente activo que favorece la cicatrización, de preferencia aceite esencial de árbol del té.
9. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para su uso en un método para tratamiento del acné.
10. Método de tratamiento cosmético de la piel que comprende al menos una aplicación de la composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8 sobre imperfecciones cutáneas cada 24 horas con el fin de mejorar el aspecto de la piel.