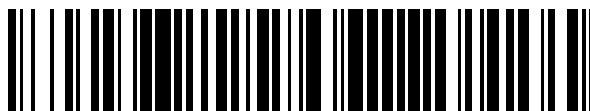


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 727 967**

51 Int. Cl.:

A61Q 19/00 (2006.01)

A61Q 17/00 (2006.01)

A61P 17/10 (2006.01)

A61K 8/27 (2006.01)

A61K 8/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.07.2013 PCT/EP2013/064391**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.01.2014 WO14009315**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2013 E 13734771 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019 EP 2874711**

54 Título: **Uso de sulfato de zinc coceth como agente antibacteriano contra Propionibacterium acnes**

30 Prioridad:
09.07.2012 FR 1256606

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.10.2019

73 Titular/es:
**PIERRE FABRE DERMO-COSMÉTIQUE (100.0%)
45, place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt, FR**

72 Inventor/es:
BACO, DAVID

74 Agente/Representante:
CURELL SUÑOL, S.L.P.

Observaciones:

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

ES 2 727 967 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

Uso de sulfato de zinc coceth como agente antibacteriano contra *Propionibacterium acnes*.

5 El campo de la presente invención se refiere principalmente a las nuevas propiedades antibacterianas del sulfato de zinc coceth contra la bacteria *Propionibacterium acnes*; y a sus aplicaciones en el campo de la cosmética y de la dermatología para el tratamiento del acné y de los trastornos de la piel relacionados con *Propionibacterium acnes*.

10 El sebo es la secreción por las glándulas sebáceas de la piel de una película lipídica que sirve para protegerla y, mezclado con el sudor, protege a la piel de la desecación.

15 El sebo permite la impermeabilización de la piel, participa en el desarrollo de la estructura epidérmica. La protege de los microbios al acidificarla (presencia de ácido láctico y de ácidos grasos) y asegura una cierta impermeabilidad. Permite que la piel sea flexible y participa en el desarrollo de la epidermis.

El sebo llega normalmente a la superficie de la piel por los poros de los folículos pilosos.

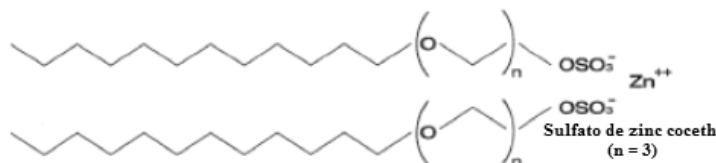
20 Durante el acné, el exceso de sebo en el infundíbulo del folículo piloso representa un ambiente propicio para la colonización de *Propionibacterium acnes*. La aparición de las lesiones en el acné depende de una respuesta pro-inflamatoria demasiado intensa, a través de los receptores de la inmunidad innata, con respecto a una densidad demasiado importante en *Propionibacterium acnes*.

25 Estas bacterias tienen, de hecho, la particularidad de metabolizar los triglicéridos del sebo liberando unos ácidos grasos que provocan la inflamación de los tejidos.

De manera inesperada y sorprendente, el solicitante ha demostrado que el sulfato de zinc coceth puede ser utilizado como agente antibacteriano contra *Propionibacterium acnes*.

30 El sulfato de zinc coceth (Zetesol Zn® de la compañía Zchimmer & Schwarz) es un tensioactivo aniónico cuya tolerancia es muy superior al lauriléter sulfato de sodio convencional debido a la segunda cadena láurica fijada en el metal. La presencia molecular del zinc le confiere una actividad muy interesante en los gérmenes de las pieles grasas y permite limitar en gran medida los agentes conservantes (concentración entre 2% y 7%).

35 El sulfato de cinc coceth es un agente tensioactivo de nueva generación, que asocia un alquilétersulfato con zinc (doble cadena lipófila de copra/zinc).



40 Los alquilétersulfatos son los tensioactivos utilizados más ampliamente en los productos cosméticos y de tocador. Asociados en mezclas binarias o ternarias, son unos espumantes apreciables (no afectados por el agua dura) y tienen un excelente poder de limpieza.

45 Ofrecen una buena tolerancia cutánea y ocular que puede mejorar más según el catión utilizado para neutralizarlos.

El estudio llevado a cabo en el sulfato de zinc coceth ha permitido demostrar no sólo que desarrollaba buenas propiedades tensioactivas asociadas a una excelente tolerancia local, sino que también estaba dotado de otras propiedades interesantes.

50 Al igual que los alquilétersulfatos, el sulfato de zinc coceth ha confirmado sus buenas propiedades de limpieza: poder espumante satisfactorio, obtención de una espuma suave y cremosa, agradable de utilizar.

55 Sin embargo, su compatibilidad con la piel ha parecido sorprendente, siendo su potencial de agresión cutánea muy inferior al de los alquilétersulfatos y probablemente asociado a su doble cadena lipófila.

Su poder limpiador ha resultado ser además indiferente a la dureza del agua.

El sulfato de cinc coceth tiene un pH ácido de 4.5, cercano al pH de la piel del orden de 5.5.

60 Por tanto, no agrede a la piel cuya acidez es una de las características importantes en el adulto, así como en niños pequeños.

El sulfato de zinc coceth ha demostrado carecer de cualquier potencial irritante y sensibilizante.

El sulfato de zinc coceth también ha demostrado su buena tolerancia sobre la mucosa.

5 Esto se ha demostrado con la ayuda de la prueba de Het Cam cuyo principio se basa en la observación de los efectos irritantes de un producto que pueden ocurrir en los cinco minutos siguientes a su depósito sobre la membrana corio-alantoidea de un huevo de gallina embrionado, el décimo día de incubación. El zinc coceth fue experimentado en solución al 1%.

10 El estudio bacteriológico se ha realizado en unas soluciones acuosas de sulfato de zinc coceth al 10% y 20% con un pH final comprendido entre 5 y 6.

15 El estudio bacteriológico se ha realizado en *Propionibacterium acnes*, bacteria responsable de las pieles acneicas: un estudio llevado a cabo en el laboratorio de microbiología ha demostrado esta eficacia de bactericida. Este estudio ha sido confirmado en el producto terminado.

20 Por lo tanto, la presente invención se refiere a una composición de higiene de la piel que comprende sulfato de zinc coceth como agente antibacteriano contra *Propionibacterium acnes* en asociación con el isetionato de lauroil metil sódico. Según otra característica de la invención, dicha composición es útil como agente antibacteriano contra *Propionibacterium acnes*. Más particularmente, dicha composición está destinada al tratamiento del acné.

25 Otro aspecto de la presente invención se refiere a la utilización no terapéutica de una composición que comprende sulfato de zinc coceth como agente antibacteriano contra *Propionibacterium acnes*.

Contrariamente a ciertas composiciones de limpieza de la piel de tipo análogo que recomiendan la presencia obligatoria de una sal o derivado adicional de ácido glicirrónico o de ácido glicirretínico, la composición objeto de la presente solicitud está expresamente desprovista de dichas sales o derivados adicionales.

30 Preferentemente, la utilización cosmética está destinada al tratamiento y/o a la higiene de las pieles acneicas y/o de las pieles grasas con tendencia acneica.

La higiene de las pieles acneica y/o de las pieles grasas con tendencia acneica necesita el uso de productos adaptados a la fragilidad tisular y a la flora microbiana que acompaña a la patología.

35 Preferentemente, en el marco del desarrollo de un producto de limpieza para las pieles acneicas y/o las pieles grasas con tendencia acneica, es necesario responder a varios criterios:

- 40 - Buen poder deslipidante de los cuerpos grasos sebáceos
- Buena tolerancia tensioactiva de manera que no estimule la glándula sebácea por efecto de rebote
- Regular la función sebácea
- Bloquear el crecimiento bacteriano asociado.

45 Otro objeto de la presente invención se refiere a una composición, preferentemente una composición limpiadora para las pieles acneicas y/o con tendencia acneica que comprende sulfato de zinc coceth como agente antibacteriano contra *Propionibacterium acnes* en asociación con

- el tensioactivo aniónico isetionato de lauroil metil sódico;
- 50 - y/u otro agente antibacteriano seleccionado de entre el extracto de mirto y más particularmente el extracto de mirto tal como se describe en EP 1 112 079, el monocaprilato de poligliceril-3, el caprato de glicerilo, el bromuro de cetrimonio,
- 55 - y/o un agente antiseborreico seleccionado de entre el laurato de glicerilo tal como se describe en el documento WO 2011/073370, extracto de sabal, aceite de semilla de calabaza, extracto de *urtica dioica*.

60 En una forma de realización particular de la invención, la base del excipiente de la composición según la invención asocia en mezcla sustancialmente binaria unos surfactantes aniónicos, incluyendo el sulfato de zinc coceth, eventualmente asociado con el isetionato de lauroil metil sódico; y unos surfactantes no iónicos en la proporción de 80/20 expresada en materia activa. La presencia de un anfótero a baja concentración permite además estabilizar la viscosidad final.

65 El isetionato de lauroil metil sódico (Iselux®, Innospec) es, en la clase de agentes tensioactivos aniónicos, uno de los mejor tolerados. Su uso en "dermopain" desde hace muchos años, confirma su excelente biocompatibilidad cutánea, tanto en el campo pediátrico, como en el de la atopía (concentración entre 5% y 10%).

En otra forma de realización preferida de la invención, se utilizará el sulfato de zinc coceth como agente antibacteriano contra *P. acnes* en asociación con otro activo:

- 5
- antibacteriano tal como el extracto de mirto y preferentemente el extracto de mirto descrito en EP 1 112 079, monocaprilato de poligliceril-3, el caprato de glicerilo, el bromuro de cetrimonio
 - o de acción complementaria en la patología del acné tal como el laurato de glicerilo, extracto de sabal, aceite de semilla de calabaza, extracto de *urtica dioica*.

10 Preferentemente, los tensioactivos aniónicos sulfato de zinc coceth e isetonato de lauroil metil sódico tal como el Iselux® estarán asociados en una composición limpiadora desinfectante de la piel.

Además, es conocido que los agentes de superficie no iónicos bipolares aportan una extrema suavidad al producto debido a su estructura molecular que asocia su cadena grasa con una cadena oxietilenada en forma de éter:

- 15
- el polisorbato 20 que asocia el sorbitol ciclizado con una cadena láurica etoxilada
 - el aceite de ricino etoxilado hidrogenado (40EO)
 - el cetareth-60 miristil glicol cuya cadena grasa asegura una protección cutánea de superficie.

20 Tamponada a pH=5 por el EDTA 2Na y el ácido cítrico, la fórmula está perfectamente adaptada al pH cutáneo de las pieles grasas. El pH ácido participa en la actividad antibacteriana y anti-5 α reductasa del laurato de glicerilo asociado con el gluconato de zinc antiinflamatorio.

Preferentemente, las composiciones según la invención serán administradas por vía tópica.

25 Más preferentemente, las composiciones según la invención se presentan en forma de gel limpiador líquido, de espumante o de aerosol.

30 Finalmente, otro objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento cosmético para sanear (y/o limpiar) las pieles acnéicas y/o las pieles grasas con tendencia acnéica caracterizado por que se aplica sobre dichas pieles una composición que comprende sulfato de zinc coceth.

La invención podrá ser mejor comprendida con la ayuda de los ejemplos no limitativos siguientes y que constituyen unas formas de realización particulares de las composiciones cosméticas y/o dermatológicas según la invención.

35 **Ejemplos de composición según la invención**

Ejemplo 1

- 40 Isetionato de lauroil metil sódico (Iselux®, Innospec) de 5 a 20%
 Sulfato de zinc coceth (Zetesol Zn®, Zchimmer & Schwarz) de 5 a 20%
 Cocoanfoacetato disódico de 3 a 10%
 Polisorbato 20 de 0.5 a 4%
 Cetareth-60 miristil glicol de 0.5 a 1.5%
 45 Aceite de ricino etoxilado hidrogenado de 0.5% a 2%
 Laurato de glicerilo de 0.1 a 1%
 Gluconato de zinc de 0.1 a 0.5%
 Ácido cítrico/EDTA 2Na csp pH = 5

50 Evaluación de la actividad bactericida de Zetesol Zn® contra *P. acnes*.

Se evalúa la reducción en el tiempo del log₁₀ del número de gérmenes con respecto al número de gérmenes inicial (parámetro log R).

55 La cepa probada es *Propionibacterium acnes* ATCC6919.

Zetesol Zn® se ensayó a la concentración de 20% (es decir, 5% de materia activa sulfato de zinc coceth).

Método

- 60
- Puesta en contacto del producto a ensayar con las suspensiones de *P. acnes* tituladas a aproximadamente 10⁶ UFC/ml durante 1, 5, 10 y 15 minutos.
 - Recuento después de cada tiempo de contacto mediante la inclusión de 1 ml de la muestra en una gelosa de cultivo (Columbia)
- 65

- Incubación durante 72 horas a 36°C en anaerobiosis
- Recuento de las bacterias residuales por recuento directo.

5 Cálculo de la caída de log10:

Se efectuó la numeración de las cajas de Petri y se aplicó este resultado a un número de UFC/ml.

Se realizó el cálculo en la caída de log10 del número de UFC/ml según la fórmula siguiente:

$$\text{Reducción logarítmica} = \text{LOG}_{10} (\text{número de UFC presentes a T0/número de UFC restantes a Tx})$$

Los resultados indicados en la tabla 1 son la media de dos ensayos independientes (a excepción del tiempo 10 min, donde se llevó a cabo sólo 1 ensayo). Véase asimismo la figura 1.

15 Tabla 1

Concentración del Zetesol® Zn	Reducción log en 1 minuto	Reducción log en 5 minutos	Reducción log en 10 minutos	Reducción log en 15 minutos
20%	0.63	2.06	3.65	> 5.04

Se observa una buena actividad bactericida desde el minuto 1 de contacto que está cerca del tiempo de utilización de un producto enjuagado. La actividad es óptima a los 15 minutos (umbral máximo visualizable alcanzado).

20 **Ejemplo 2**

Se sometió otro ejemplo de composición según la invención a la misma evaluación de la actividad bactericida de acuerdo con el mismo protocolo mencionado anteriormente.

Dicha composición ensayada responde a la formulación siguiente:

- Zetesol Zn (concentración al 20%, es decir, 5% de materia activa sulfato de zinc coceth)
- Iselux (concentración al 10%, es decir, 8% se realizó isetionato de lauroil metil sódico)
- Espesante cetearth-60 miristil glicol
- Tensioactivo anfótero cocoanfoacetato Na
- Capril glicol
- Ácido láctico
- NaOH
- Agua cs

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 2 siguiente:

40 Tabla 2

	Reducción log en 1 minuto	Reducción log en 5 minutos	Reducción log en 10 minutos	Reducción log en 15 minutos
Zetesol® Zn 20% + Iselux 10%	1.9	2.6	3.5	> 4.2

Se observa una reducción de 1,9 log en 1 minuto en las cepas de *Propionibacterium acnes* ATCC6919. Por lo tanto, parece que la adición de isetionato de lauroil metil sódico permitió mejorar significativamente la actividad bactericida del sulfato de zinc coceth contra *P. acnes*.

45 Evaluación de la actividad bactericida del producto formulado según el ejemplo 1 contra *P. acnes*.

Se utilizó el mismo protocolo que anteriormente.

50 Producto probado:

- composición según el ejemplo 1 diluida al 20% en agua destilada estéril = dilución de utilización de un producto enjuagado.

Las cepas probadas son

- *Propionibacterium acnes* ATCC6919.
- *Propionibacterium acnes* Sauvage (cepa resistente a eritromicina R)
- *Propionibacterium acnes* Sauvage (cepa sensible a eritromicina S)

Los resultados indicados en la tabla 3 siguiente son la media de 2 ensayos independientes. Véase asimismo la figura 2.

5 Tabla 3

Gérmenes	Reducción log en 1 minuto	Reducción log en 5 minutos	Reducción log en 15 minutos
<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC6919	2.35	3.85	5.25
<i>Propionibacterium acnes</i> Sauvage (eri R)	2.15	3.6	5
<i>Propionibacterium acnes</i> Sauvage (eri S)	4.75	> 5.6	> 5.6

Incluso diluida al 20%, la composición conserva buena actividad.

REIVINDICACIONES

5 1. Composición de higiene de la piel que comprende sulfato de zinc coceth como agente antibacteriano contra *Propionibacterium acnes* en asociación con el isetionato de lauroil metil sódico, no siendo dicha composición la composición siguiente (pH = 4,10):

Agua purificada	CSP 100%
Isetionato de lauroil metil sódico (puro al 85%)	4
Sulfato de zinc coceth (25% en el agua)	8
Glicerina	4
Glicirrizato dipotásico	0,25
Gluconato de zinc	0,20
PEG-200 palmitato de glicerilo hidrogenado y PEG-7 cocoato de glicerilo	0,30
PEG-75	2
Benzoato de sodio	0,20
EDTA disódico	0,10
Ácido cítrico	0,15

10 2. Composición de higiene de la piel según la reivindicación 1, caracterizada por que contiene además un agente antibacteriano seleccionado de entre el extracto de mirto, el monocaprilato de poliglicerilo-3, el caprato de glicerilo, el bromuro de cetrimonio.

15 3. Composición de higiene de la piel según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada por que contiene un agente antiseborreico seleccionado de entre el laurato de glicerilo, un extracto de sabal, un aceite de semilla de calabaza, un extracto de *Urtica dioica*.

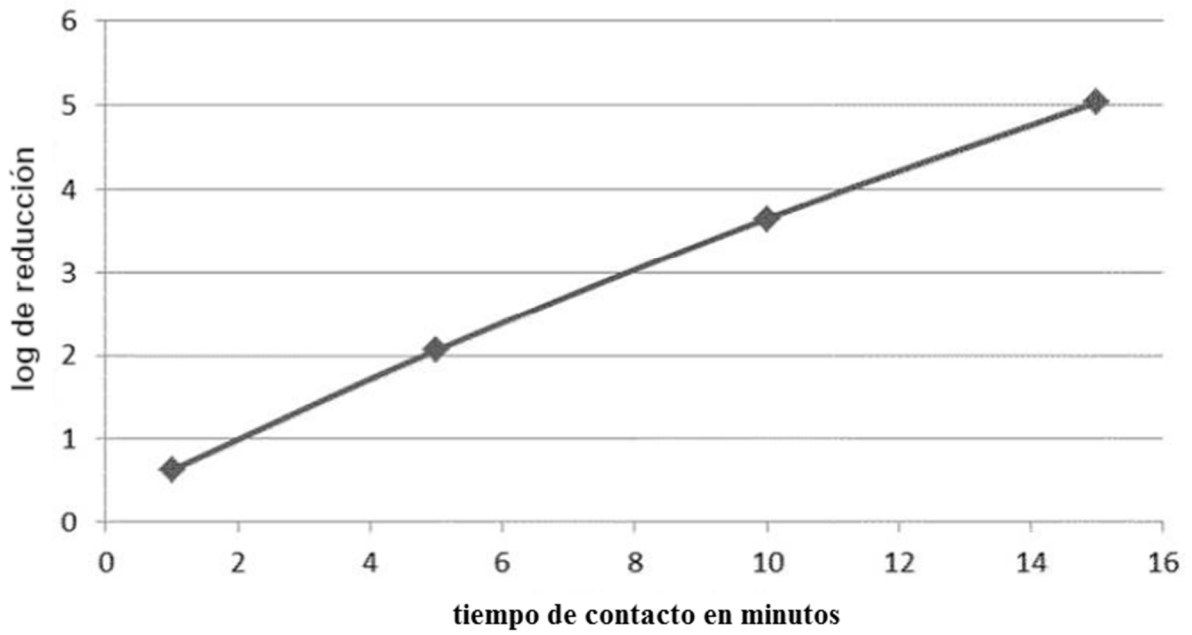


Figura 1

Actividad antimicrobiana de gel limpiador Cleanance probado al 20%

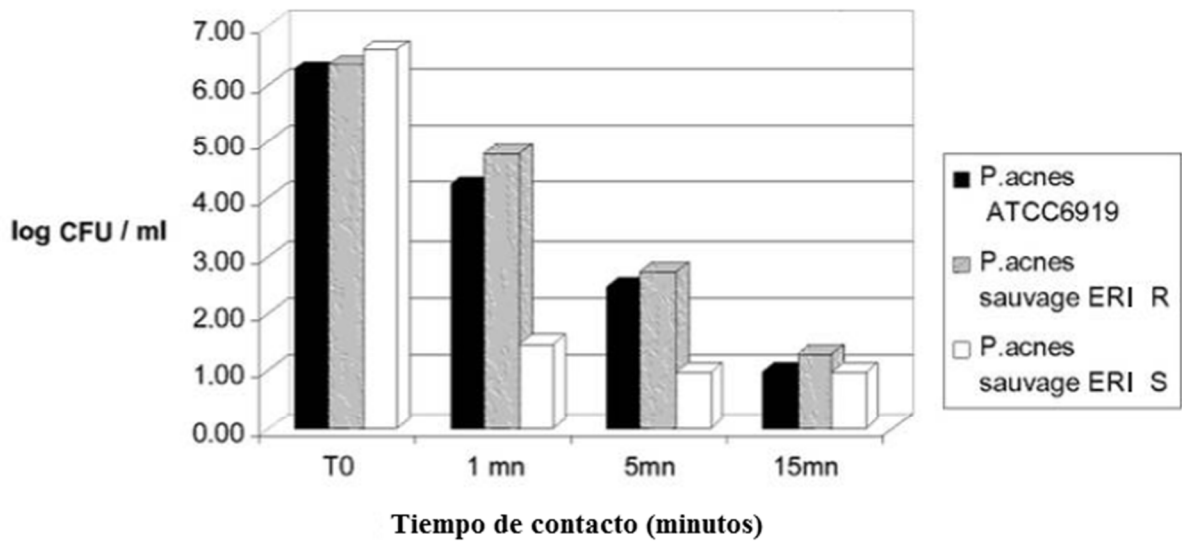


Figura 2