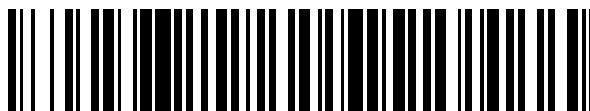


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 731 250**

51 Int. Cl.:

A61K 31/164	(2006.01)	A61P 17/16	(2006.01)
A61K 31/575	(2006.01)	A61K 8/36	(2006.01)
A61K 31/20	(2006.01)	A61K 8/63	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)	A61K 8/68	(2006.01)
A61K 47/12	(2006.01)	A61Q 19/08	(2006.01)
A61K 47/18	(2007.01)	A61Q 19/10	(2006.01)
A61K 47/20	(2006.01)		
A61K 47/28	(2006.01)		
A61K 9/107	(2006.01)		
A61K 47/26	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.04.2015 PCT/IB2015/052389**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.10.2015 WO15151040**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2015 E 15718629 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2019 EP 3125865**

54 Título: **Asociación de ingredientes activos para el uso tópico en la reestructuración de la barrera cutánea alterada tras una enfermedad cutánea**

30 Prioridad:
04.04.2014 IT MI20140623

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.11.2019

73 Titular/es:
**UNIFARCO S.P.A. (100.0%)
Via Cal Longa 62
32035 Santa Giustina (BL), IT**

72 Inventor/es:
BARATTO, GIOVANNI

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

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

ES 2 731 250 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

Asociación de ingredientes activos para el uso tópico en la reestructuración de la barrera cutánea alterada tras una enfermedad cutánea

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una asociación de ingredientes activos para uso tópico en la reestructuración de la barrera cutánea alterada tras una enfermedad de la piel como la psoriasis.

10 Antecedentes de la técnica

Las formulaciones emolientes/hidratantes o protectoras tópicas actuales que están disponibles comercialmente, cuando se aplican en la piel alterada debido a enfermedades de la piel, ejercen en la mayoría de los casos su actividad emoliente, creando una capa relativamente impermeable en la superficie de la piel sobre la cual se aplican, teniendo un efecto más o menos oclusivo comparable al efecto de una película plástica aplicada sobre la superficie de la piel a ser protegida y tratada. Además, esta capa que es difícilmente absorbible por la piel, se puede eliminar fácilmente mediante el uso de detergentes comunes, así como por acción mecánica inadvertida.

20 Una mejora de tales formulaciones está representada por las formulaciones de temas tópicos descritas en la patente IT 1363475 concedida al solicitante.

Las formulaciones tópicas descritas en dicha patente, que se caracterizan por que contienen ceramida, colesterol, ácidos grasos de longitud de cadena desconocida y para los cuales no se especifica si son ácidos grasos saturados o si contienen una o más insaturaciones, penetran más profundamente y así puede complementar la cantidad de lípidos de la epidermis cuya barrera ha sido dañada. Sin embargo, tales formulaciones, aunque han sido capaces de penetrar más profundamente en las capas de la piel, no pueden actuar sobre la matriz extracelular y en particular sobre algunos tipos de proteínas, como por ejemplo la filagrina. La filagrina pertenece a la llamada clase de proteínas de tipo fusionado S100. La profilagrina, la tricohialina, la hornerina, la tricohialina tipo 1, la repetina, la cornulina y la filagrina 2 pertenecen a esta clase. La filagrina desempeña un papel clave en el proceso de corneificación. La filagrina se produce por la proteólisis postraduccional del precursor profilagrina, promoviendo la agregación de los filamentos de queratina. La filagrina 2, caracterizada recientemente, ha sido detectada en la capa granular así como en la capa corneal del epitelio normalmente estratificado, que es la vía común de distribución de la filagrina. Recientemente se ha observado que tanto la filagrina 2 como la filagrina están presentes en niveles bajos en pacientes con dermatitis atópica, psoriasis vulgar e ictiosis vulgar (T. Makino et al "Expression of filaggrin-2 protein in the epidermis of human skin diseases: A comparative analysis with filaggrin" Biochem. and Biophys. Research Communications 449 (2014) 100-106). Estos hallazgos se confirman por el hecho de que la expresión de la podoplanina, una glucoproteína anclada en la membrana y asociada a la linfangiogénesis, agregación plaquetaria y motilidad/invasión celular, es inversamente proporcional a la formación de filagrina en la capa granular de la epidermis psoriásica. (M. Honma et al "Podoplanin expression is inversely correlated with granular layer filaggrin formation in Psoriatic epidermis" Letters to Editor; Asociación Japonesa de Dermatología páginas 296-297).

El documento WO94/00127 describe un método para tratar la epidermis de un mamífero terrestre que padece una afección caracterizada por una alteración de la función de la barrera epidérmica, que comprende la administración tópica de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende los lípidos:

- 50 (a) colesterol,
(b) una acil ceramida y
(c) al menos un ácido graso de 12 a 20 átomos de carbono de longitud en una relación molar específica entre sí.

En esta referencia, no solo está ausente la evidencia experimental que desvela la supuesta eficacia de la composición descrita en la misma en el tratamiento de la psoriasis, sino que incluso resulta que la composición divulgada en la misma contiene los componentes (a), (b) y (c) no puede reestructurar la piel.

55 El documento WO00/45786 divulga que el sulfato de colesterol, cuando se aplica tópicamente, es efectivo porque mejora la cohesión del estrato córneo, lo que tiene como resultado una retención más prolongada del estrato córneo.

Sumario de la invención

60 El solicitante ahora ha descubierto que una asociación que comprende:

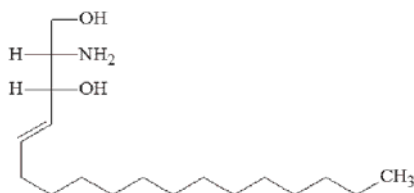
- 65 a) al menos una ceramida,
b) al menos un ácido graso saturado C₁₂-C₂₂,
c) colesterol,
d) sulfato de colesterol,

puede penetrar más profundamente y con mayor eficacia en la piel, no solo restaurando el suministro de lípidos de la piel alterada, sino también actuando sobre la matriz extracelular por medio de proteínas de la barrera como la filagrina, actividad que carece completamente en la asociación descrita en el documento IT1363475.

- 5 La efectividad de la asociación mencionada anteriormente hace que las composiciones tópicas relativas que la contienen se utilicen para tratar la psoriasis.

Descripción detallada de la invención

- 10 Como se sabe, las ceramidas son amidas de ácidos monocarboxílicos saturados con esfingosina, caracterizadas por la siguiente fórmula:



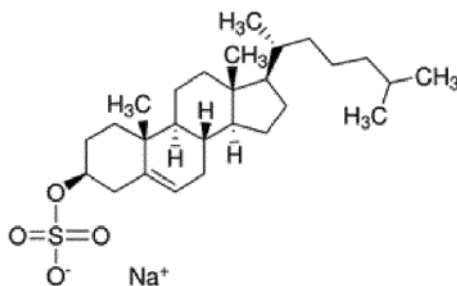
o con fitoesfingosina, es decir, la forma saturada correspondiente.

- 15 De acuerdo con una forma preferida de la asociación de acuerdo con la presente invención, la ceramida se selecciona preferiblemente de ceramida 2, es decir, N-acetilesfingosina (Ceramida NS), o ceramida 3, es decir, fitoesfingosina amida (Ceramida NP) con ácido esteárico.

- 20 De acuerdo con una forma particularmente preferida, la ceramida empleada en la asociación de acuerdo con la presente invención es ceramida 3.

Preferiblemente, el ácido graso saturado o componente b) de la asociación de acuerdo con la presente invención es un ácido C₁₆-C₁₈ y, según una realización particularmente preferida, es ácido esteárico. El sulfato de colesterol o el componente d) de la asociación de acuerdo con la presente invención está preferiblemente en forma de sal y aún más preferiblemente está en forma de sal de sodio caracterizada por la siguiente fórmula

- 25



- 30 Las composiciones tópicas con las que se formula la asociación para el uso de acuerdo con la presente invención están preferiblemente en forma de emulsiones de aceite en agua o emulsiones de agua en aceite.

Debido a la asociación particular, objeto de la presente invención, se pueden preparar formulaciones de aceite en agua que son sustancialmente hidrófilas, tales como, por ejemplo, hidrogeles, o emulsiones de agua en aceite que son sustancialmente lipófilas, tales como, por ejemplo, ungüentos, aceites. etc.

- 35

Para los propósitos de la presente invención, con "emulsión sustancialmente hidrófila" se entiende la emulsión de aceite en agua en la que la fase acuosa es exclusiva o prevalece, mientras que con el término "emulsión sustancialmente lipófila" se entiende la emulsión de agua en aceite, donde prevalece la fase oleosa.

- 40

Las composiciones tópicas en forma de emulsiones de agua en aceite y aceite en agua de acuerdo con la presente invención contienen preferiblemente excipientes, por ejemplo, emulsionantes, estabilizadores de la fase emoliente, polímeros viscosificantes y modificadores reológicos, aceites de polaridad variable, ceras naturales o de hidrocarburos, derivados de silicona de cadena variable y sus polímeros comúnmente empleados para preparar tales emulsiones y como se describe en Remington The Science and Practice of Pharmacy 21^a Edición. Las emulsiones de agua en aceite y de aceite en agua de acuerdo con la presente invención están preferiblemente en forma de cremas, lociones detergentes, bálsamos, lipogeles o hidrogeles, pomadas, leches.

- 45

Preferiblemente, la asociación para el uso de acuerdo con la presente invención se formula en composiciones que contienen cada uno de los componentes (a) - (d) en concentraciones en peso, calculadas en base al peso total de las composiciones tópicas, entre 0,1 y 5 %.

5 La asociación para el uso de acuerdo con la presente invención se puede emplear como una terapia única o como una terapia complementaria a las terapias para la administración sistémica y se puede administrar una vez o más de una vez al día, dependiendo de la gravedad de la enfermedad.

10 Las composiciones tópicas particularmente preferidas que contienen la asociación para uso de acuerdo con la presente invención se muestran a continuación. Los ingredientes activos que forman parte de la asociación objeto de la invención se indican en negrita.

1-Emulsión de agua en aceite:

Agua	58,714 ÷ 67,011
Parafina líquida	6,440 ÷ 7,350
Polideceno hidrogenado	1 ÷ 8
Isohexadecano	1 ÷ 10
Pentilenglicol	4,600 ÷ 5,250
Vaselina	4,600 ÷ 5,250
Escualano	0,1 ÷ 5
Butyrospermum parkii	3,680 ÷ 4,200
Glicerina	3,662 ÷ 4,179
Poligliceril-3 poli-ricinoleato	1,840 ÷ 2,100
Isoestearato de sorbitán	1,840 ÷ 2,100
Sulfato de magnesio	0,644 ÷ 0,735
Ceramida 3 /2	0,1 ÷ 5
Estearato de magnesio	0,460 ÷ 0,525
Colesterol	0,1 ÷ 5
Sulfato de colesterol	0,1 ÷ 5
Ácido esteárico	0,1 ÷ 5

2-Emulsión de aceite en agua:

Agua	56,548 ÷ 64,538
Urea	18,400 ÷ 21,000
Polideceno hidrogenado	7,360 ÷ 8,400
Butyrospermum parkii	3,680 ÷ 4,200
Glicerina	2,746 ÷ 3,134
Copolímero de acriloldimetil taurato de amonio/VP (vinilpirrolidona)	0,920 ÷ 1,050
Palmitamida MEA (monoetilamina)	0,920 ÷ 1,050
Caprilil glicol	0,460 ÷ 0,525
Copolímero de acrilato de hidroxietilo/acriloldimetil taurato de sodio	0,368 ÷ 0,420
Goma xantana	0,184 ÷ 0,210
o-Cimen-5-ol	0,092 ÷ 0,105
Polisorbato 60	0,092 ÷ 0,105
Escualano	0,1 ÷ 5
Ceramida 3	0,1 ÷ 5
Colesterol	0,1 ÷ 5
Sulfato de colesterol	0,1 ÷ 5
Ácido esteárico	0,1 ÷ 5

3. Limpiador facial (formulación en hidrogel):

Agua	79,525 ÷ 90,762
Glicerina	4,577 ÷ 5,224
Dimeticona	2,300 ÷ 2,625
Polímero cruzado de dimeticona	1,380 ÷ 1,575
Acetato de tocoferilo	0,920 ÷ 1,050
Copolímero de acriloldimetil taurato de amonio/VP (vinilpirrolidona)	0,736 ÷ 0,840
Alantoína	0,460 ÷ 0,525
Caprilil glicol	0,460 ÷ 0,525
Copolímero de acrilato de sodio/ acriloldimetil taurato de sodio	0,368 ÷ 0,420
Hialuronato de sodio	0,368 ÷ 0,420
Isohexadecano	0,230 ÷ 0,263
Goma deshidroxantano	0,184 ÷ 0,210
Capriolil glicina	0,138 ÷ 0,158
Lauril glucósido	0,124 ÷ 0,142
Arginina	0,110 ÷ 0,126
Polisorbato 80	0,092 ÷ 0,105
Escualano	0,1 ÷ 5
Ceramida 3	0,1 ÷ 5
Colesterol	0,1 ÷ 5
Sulfato de colesterol	0,1 ÷ 5
Ácido esteárico	0,1 ÷ 5

REIVINDICACIONES

1. Una asociación que comprende:
- 5 a) al menos una ceramida,
 b) al menos un ácido graso saturado C₁₂-C₂₂,
 c) colesterol
 d) sulfato de colesterol
- 10 para uso tópico en la reestructuración de la barrera cutánea alterada por la psoriasis.
2. La asociación para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha asociación está en forma de una composición tópica, comprendiendo dicha asociación un ingrediente activo en combinación con excipientes y/o diluyentes adecuados.
- 15 3. La asociación para el uso de acuerdo con la reivindicación 2, en la que dicha composición tópica contiene cada componente a), b), c) y d) en concentraciones comprendidas entre 0,1 y 5 % en peso respecto al peso total de dicha composición.
- 20 4. La asociación para el uso de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en la que dicha composición tópica está en forma de emulsiones de aceite en agua.
5. La asociación para el uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dicha emulsión de aceite en agua está en forma de emulsiones sustancialmente hidrófilas.
- 25 6. La asociación para el uso de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en la que dicha composición tópica está en forma de emulsiones de agua en aceite.
- 30 7. La asociación para el uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que dicha emulsión de agua en aceite está en forma de emulsiones sustancialmente lipófilas.