

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 731 286**

51 Int. Cl.:

| | | | |
|--------------------|-----------|------------------|-----------|
| A61Q 19/00 | (2006.01) | A61K 9/00 | (2006.01) |
| A61K 8/9789 | (2007.01) | | |
| A61K 8/34 | (2006.01) | | |
| A61K 8/365 | (2006.01) | | |
| A61K 36/76 | (2006.01) | | |
| A61K 8/60 | (2006.01) | | |
| A61Q 19/10 | (2006.01) | | |
| A61Q 17/04 | (2006.01) | | |
| A61K 8/04 | (2006.01) | | |
| A61K 31/047 | (2006.01) | | |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.02.2016 PCT/EP2016/000312**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.09.2016 WO16134846**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2016 E 16706531 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2019 EP 3261726**

54 Título: **Composición para el tratamiento del acne**

30 Prioridad:

27.02.2015 EP 15000576

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

14.11.2019

73 Titular/es:

**ROTTAPHARM LTD. (100.0%)
Damastown Industrial Park, Mulhuddart
Dublin 15, IE**

72 Inventor/es:

**GASPARRI, FRANCO;
MANTEGAZZA, RAFFAELLA;
BELTRANDI, MARTINA y
ZARNARDI, ANDREA**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 731 286 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 para el tratamiento del acné

La presente invención describe una composición cosmética o dermatológica para uso en el tratamiento del acné que comprende una combinación de extractos vegetales valorados en salicina y 1,2-alcanodiolos, preferiblemente 1,2-decanodiol y extracto de corteza de sauce (*Salix alba*).

El acné vulgar es la dermatosis diagnosticada más frecuentemente en pacientes de entre 11 y 30 años. Se cree que el acné afecta a aproximadamente el 80% de las personas en este grupo de edad o incluso, teniendo en cuenta las lesiones de baja intensidad, al 100% de los jóvenes. La etiopatogenia del acné es multifactorial. En todos los pacientes con acné, aparecen los siguientes síntomas: producción excesiva de sebo, queratosis excesiva de los conductos excretores y aperturas de las glándulas sebáceas, desarrollo de flora bacteriana y liberación de mediadores inflamatorios en la piel.

En el 95% de los pacientes, las lesiones están situadas en la cara y en las partes superiores del tronco, ocasionalmente en otras partes del cuerpo, y debido a esta localización y la naturaleza crónica de la enfermedad, los pacientes tienen graves problemas psicológicos.

La producción y acumulación excesiva de sebo y las aperturas de las glándulas sebáceas bloqueadas favorecen la colonización bacteriana. Los microcomedones están habitados principalmente por *Propionibacterium acnes*, un microorganismo que participa principalmente en el desarrollo del acné. Otras bacterias son, entre otras: *Staphylococcus epidermidis* y *Malassezia furfur*. Debido a la presencia de lipasa, este microorganismo hidroliza di y triglicéridos de sebo a ácidos grasos libres. Los ácidos grasos libres, que surgen durante el proceso de hidrólisis, tienen el efecto irritante y proinflamatorio e intensifican la queratosis folicular. También la hialuronidasa, proteasas y neuraminidasas, producidas por *Propionibacterium acnes*, tienen el efecto pro-inflamatorio. Además, este microorganismo libera factores quimiotácticos de bajo peso molecular (péptidos), que atraen a los neutrocitos, y activa tanto la ruta complementaria alternativa como una respuesta inmune clásica. El activador de la ruta complementaria alternativa es la pared celular de *Propionibacterium* (B. Bergler-Czop, International Journal of Cosmetic Science, 2014, 36, 187-194).

Los microorganismos como *Propionibacterium acnes* pueden provocar la secreción de una variedad de péptidos antimicrobianos cutáneos (AMP). Los efectos inflamatorios de *P. acnes* no requieren que el organismo esté vivo o presente en su totalidad. In vitro, los sobrenadantes que contienen peptidoglicanos (PG) y lipopolisacáridos (LPS) membranosos o, contenidos citosólicos o proteínas de membrana pudieron aumentar la expresión de queratinocitos de TLR2 y TLR4.

Es bien sabido que otras citoquinas juegan un papel importante en la inflamación del acné. *Propionibacterium acnes* activa los mediadores proinflamatorios a través de la activación del receptor tipo Toll 2 (TLR2). Entre estos mediadores se encuentra la IL-8, cuya expresión es inducida por *P. acnes*.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) es otra citoquina pro-inflamatoria involucrada en la patogénesis del acné (Archives of Dermatological Research 2008, Volume 300, No 7, pp 371-376).

El extracto de corteza de sauce blanco (*Salix alba*) contiene salicina y sus derivados, que se han utilizado durante más de un siglo como agentes antipiréticos y en el tratamiento de muchos trastornos reumáticos.

Los productos medicinales de hierbas, tales como diversas formulaciones de la corteza de las especies de *Salix*, son bien reconocidos en toda Europa para tratar enfermedades inflamatorias y dolores de diferente origen.

Los extractos de *Salix* han demostrado efectos analgésicos, antiflogísticos y antipiréticos en varios modelos animales (Loniewski et al. 2002).

Por ejemplo, se han informado efectos dependientes de la dosis en las placa caliente y ensayos de edema de la pata inducida por la placa caliente y la carragenina en ratas (procedimientos de ensayo establecidos para demostrar los efectos analgésicos y antiinflamatorios, respectivamente) para un extracto de *Salix* que contiene 12% de salicina (Loniewski y al. 2002).

La salicina ha sido conocida como un agente antiinflamatorio potente cuando se toma por vía oral.

Se cree que la salicina puede tener capacidades antienvjecimiento cuando se aplica tópicamente a la piel humana. Los datos de un estudio muestran que la aplicación tópica de una formulación de suero que contiene un 0,5% de salicina ofrece beneficios antienvjecimiento de amplio espectro, dirigidos a los principales signos del envejecimiento visible de la piel humana. Las mejoras estadísticas se indicaron en los signos relacionados con la estructura del envejecimiento de la piel con respecto al valor de referencia. Estos incluyen arrugas, líneas finas, contorno de línea de la mandíbula, firmeza, extensibilidad, y densidad. También se observaron mejoras estadísticas en la pigmentación moteada, el tono desigual de la piel, la luminosidad, la hidratación y la rugosidad táctil con respecto al valor de referencia. Estos resultados confirman la capacidad de la salicina para mejorar los signos visibles del envejecimiento

cuando se aplican tópicamente a la piel humana en una formulación de producto. (Gopaul Remona et al., An evaluation of the effect of a topical product containing salicin on the visible signs of human skin aging Journal of Cosmetic Dermatology, 9, 196-201)

5 Por la técnica anterior se sabe que la salicina puede ser útil como compuesto activo antiirritante en preparaciones cosméticas y dermatológicas tópicas (documento EP 0801946).

La salicina también es útil en combinaciones con extractos de hierbas adicionales. El documento DE 10034328 describe una formulación cosmética para aplicación externa a la piel, especialmente piel enrojecida por el acné rosácea, que contiene quercetina, rutina, salicina y escina en medio acuoso.

10 Los 1,2-alcanodiolos como 1,2-pentanodiol (INCI: pentilenglicol), 1,2-hexanodiol (INCI: 1,2-hexanodiol) y 1,2-octanodiol (INCI: caprililglicol) así como combinaciones de los mismos son ingredientes multifuncionales ampliamente utilizados en productos para el cuidado personal como agentes humectantes y antibacterianos. Es bien conocido por los expertos en la técnica que estas sustancias muestran actividad antibacteriana específica contra *P. acnes*.

El producto comercial "Boscia Clear Complexion" (Mintel Record ID: 1448967, publicado en diciembre de 2010) describe un humectante de tratamiento que incluye extracto de corteza de *Salix alba* y también decilenglicol.

15 El documento WO 201117126 describe una combinación de 1,2-decanodiol y licocalcona A y carnitina que es eficaz contra *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) sin irritar la piel.

20 El documento EP 1731036 describe mezclas que contienen 1,2-alcanodiolos diferentes para el tratamiento del acné. Los productos convencionales para el tratamiento de la piel grasa y manchada, por ejemplo los productos de limpieza acuosos/etanólicos y/o que contienen surfactantes tienen la desventaja de forzar la piel para que se seque y trabaje solo cuidando poco la piel. Es particularmente desventajoso que la reacción del cuerpo al uso de etanol y/o disoluciones que contienen detergentes durante un período de tiempo más prolongado puede ser una sobreproducción de sebo, que contrarresta el objetivo terapéutico principal de la reducción del sebo en la piel grasa, con imperfecciones y propensa al acné.

25 Para el tratamiento tópico del acné hay agentes para el acné, tales como agentes oxidantes fuertes, tales como peróxido de benzoilo; ácidos alfa-hidroxi, tales como ácido salicílico y ácido láctico; ácidos dicarboxílicos alifáticos tales como ácido azelaico; retinoides tales como tretinoina (sinónimo: ácido holo-trans-retinoico), ácido holo-trans-retinal y 13-cis-retinoico (isotretinoína); antiandrógenos (5 alfa-reductasa) y antibióticos como clindamicina, tetraciclina y eritromicina.

30 Dichas sustancias usualmente tienen solo una actividad antimicrobiana muy moderada contra *P. acnes* y deben usarse en una concentración relativamente alta, por ejemplo, peróxido de benzoilo, con hasta 5% en peso, y ácido azelaico con hasta 20% en peso en formulaciones cosméticas y dermatológicas.

Sin embargo, debido a la alta dosis, la piel está extremadamente sobrecargada en exceso de manera desfavorable, lo que se manifiesta particularmente en piel muy seca, que a menudo se asocia en parte con una grave irritación de la piel debido a la fuerte reducción del pH de la piel.

35 La eficacia del agente oxidante fuerte tal como el peróxido de benzoilo, los ácidos hidroxi alfa tal como el ácido salicílico y el ácido láctico, y los ácidos dicarboxílicos alifáticos, tal como el ácido azelaico, se basan en la inhibición de *P. acnes*.

Es deseable tener una preparación cosmética o dermatológica para proporcionar un tratamiento para el acné que tenga una actividad mejorada contra *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) y una actividad inflamatoria mejorada, especialmente contra comedones inflamados sin irritar gravemente la piel.

40 El problema se resuelve con una composición cosmética o dermatológica que comprende una combinación de 1,2-decanodiol y extracto de corteza de sauce. Esta preparación muestra sorprendentemente un efecto antibacteriano y antiinflamatorio sinérgico en comparación con las sustancias individuales.

Parte experimental

Determinación de MIC y CBM en bacterias Gram positivas

45 Objetivo del ensayo

El objetivo del ensayo fue determinar la actividad antimicrobiana de una o más muestras contra un microorganismo. Los valores obtenidos deben considerarse característicos de la muestra de ensayo para una determinada especie microbiana en determinadas condiciones de ensayo.

Descripción del método

50 Se preparó una serie de tubos de ensayo que contenían el caldo de cultivo inoculado con el microorganismo de ensayo y se introdujo la sustancia a analizar a concentraciones escalares decrecientes.

Los cultivos se incubaron a la temperatura óptima y bajo condiciones óptimas de crecimiento del microorganismo preseleccionado y durante un período de tiempo suficiente para demostrar el desarrollo.

- 5 Los tubos de ensayo en los cuales el desarrollo de la población microbiana se determinó después por observación visual de la turbidez que es indicativa de crecimiento. Los tubos de ensayo en los cuales la sustancia está presente en una concentración suficiente para inhibir el crecimiento permanecen claros. Cuando la propia naturaleza de la muestra impide la lectura visual o si se desea determinar si la falta de desarrollo se debe a una acción microbiostática o microbicida, se realizan transferencias al medio de agar apropiado para su confirmación.

Criterios de interpretación

- 10 La concentración de la muestra en la que se inhibe el crecimiento de los microorganismos se considera la concentración mínima inhibitoria (CMI), mientras que a la que ya no están presentes los microorganismos viables se considera la concentración bactericida mínima (CBM).

Evaluación de la actividad antibacteriana de diferentes sustancias contra *estafilococos*.

Se realizó un ensayo para evaluar la actividad antibacteriana contra bacterias Gram positivas evaluando las siguientes sustancias:

- 15 Bakuchiol, lactoferrina, ácido láurico, resveratrol, extracto de *Salix alba*.

La actividad antibacteriana de estas sustancias contra *Staphylococcus aureus acnes* ATCC 25923 y *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 se ensayó de acuerdo con el método descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

| | <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923 | | <i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228 | |
|------------------------------------|---|-------------|--|-------------|
| | CMI (µg/ml) | CBM (µg/ml) | CMI (µg/ml) | CBM (µg/ml) |
| Bakuchiol | 6,25 | 100 | 6,25 | 100 |
| Lactoferrina | > 20000 | - | > 20000 | - |
| Ácido laurico | 250 | 1000 | 500 | 1000 |
| Resveratrol | 1000 | > 100000 | 250 | > 100000 |
| Extracto de <i>Salix alba alba</i> | 30000 | 100000 | 30000 | 100000 |

La concentración mínima inhibitoria (CMI) y concentración bactericida mínima (CBM) de diferentes sustancias contra *Staphylococcus aureus acnes* y *Staphylococcus epidermidis*

- 20 El ensayo mostró una actividad pobre del extracto de *Salix alba* contra bacterias Gram positivas con respecto a otras sustancias analizadas.

Evaluación de la actividad antibacteriana de diferentes sustancias contra *P. acnes*.

- 25 En un conjunto adicional de experimentos, probamos la actividad antibacteriana del extracto de *Salix alba* y el 1,2-decanodiol, una sustancia la cual se sabe que muestra actividad antibacteriana contra *P. acnes*, sola y en combinación de acuerdo con el método descrito anteriormente.

La cepa microbiana utilizada fue *Propionibacterium acnes* ATCC 11827 valorada a una concentración de $2,6 \times 10^4$ células por mililitro de medio.

El resultado se muestra en la Tabla 2.

- 30 Tabla 2

| | <i>Propionibacterium acnes</i> | |
|--|--------------------------------|-------------|
| | CMI (µg/ml) | CBM (µg/ml) |
| Extracto de <i>salix alba</i> | 1560 | 3120 |
| 1,2-decanodiol | 620 | 1250 |
| Extracto de <i>salix alba</i> + 1,2-decanodiol (1:1) | 620 | 620 |
| peróxido de benzoilo | 480 | 480 |

La concentración mínima inhibitoria (CMI) y concentración bactericida mínima (CBM) de 1,2-decanodiol y extracto de *Salix alba* contra *Propionibacterium acnes*

El extracto de *Salix alba* solo muestra actividad antibacteriana pobre.

Se sabe que el 1,2-decanodiol es efectivo contra *P. acnes*.

La combinación (1:1) de extracto de *Salix alba* y 1,2-decanodiol mostró sorprendentemente un efecto antibacteriano sinérgico contra *P. acnes*.

- 5 Una combinación de 1,2-decanodiol y extracto de *Salix alba* es capaz de obtener la misma CMI de la doble concentración de 1,2-decanodiol y mejorar dramáticamente su CBM.

El grado de orden seleccionado de la asociación está en línea con el peróxido de benzoilo que se conoce comúnmente como agente antibacteriano fuerte contra *P. acnes*.

Evaluación *in vitro* de la actividad antiinflamatoria del extracto de *Salix alba* y 1,2-decanodiol

- 10 El objetivo del ensayo fue evaluar la actividad antiinflamatoria del extracto de *Salix alba*, 1,2-decanodiol y su combinación por medio del estudio de la modulación de la síntesis de TNF alfa, IL1alpha, IL8 en un modelo biológico experimental (cultivo de células HaCat de queratinocitos).

TNFalpha, IL1alpha, IL8 son mediadores inflamatorios relacionados con el proceso acneico.

- 15 Los cultivos celulares de queratinocitos se seleccionaron como modelo experimental en base a que el proceso acneico se realiza dentro del folículo de las glándulas sebáceas, un tejido compuesto por queratinocitos.

Con el fin de estimular el proceso inflamatorio en nuestro modelo experimental, se seleccionaron lipopolisacáridos (LPS). Los LPS son mediadores pro-inflamatorios secretados por bacterias, por ejemplo, por *P. acnes*.

- 20 El 1,2-decanodiol (SMAL) se emulsionó con aceite de maíz (37 °C) con agitación mecánica y adición de medio de cultivo, a partir de la siguiente proporción: 0,05 g emulsionados con 100 µl de aceite de maíz en un volumen final de medio de cultivo de 1 ml (37 °C).

El extracto de *Salix alba* (WMAL) se diluyó directamente en medio de cultivo, a partir de la siguiente proporción: 0,05 g en 1 ml (37 °C); diluciones posteriores en medio de cultivo (37 °C).

- 25 Para la ejecución del ensayo, los queratinocitos humanos (HaCat) se trataron con LPS (lipopolisacárido de *Escherichia coli*, 10 ng/ml) y con el producto ensayado a 3 concentraciones, elegidos entre los no citotóxicos después de un ensayo preliminar de citotoxicidad.

Al final del período experimental controlado, los niveles de citoquinas se midieron por medio de un ensayo ELISA.

Los resultados se compararon con el control negativo (células no sometidas a LPS, CTR-) y el control positivo (células tratadas con LPS, CTR+).

- 30 Se realizó un ensayo de citotoxicidad preliminar en los dos productos utilizando un intervalo de concentración de 5,0% a 0,0012% (dilución en serie 1:2). De acuerdo con los resultados obtenidos, se eligieron las siguientes concentraciones para el análisis de la actividad antiinflamatoria:

1,2-decanodiol (SMAL): 0,002%

Extracto de *Salix alba* (WMAL): 0,04% - 0,02% - 0,01%

- 35 Se realizó un segundo ensayo de citotoxicidad en la mezcla de las dos materias primas preliminares al inicio del ensayo para verificar la acción del sinergismo en la actividad antiinflamatoria; las concentraciones ensayadas fueron las siguientes: SMAL 0,002% + WMAL: 0,04% - 0,02% - 0,01%

Los medios de cultivo de los controles y las células tratadas con el producto ensayado se usaron para la dosis de las citoquinas pro-inflamatorias TNFalpha, IL1 alfa e IL8 por medio del método ELISA.

Se usaron kits ELISA comerciales para la determinación de la cantidad de citoquinas.

- 40 La determinación cuantitativa utiliza una curva de calibración compuesta de concentraciones conocidas y crecientes de citoquinas estándar.

Los datos obtenidos en los diferentes grupos experimentales se sometieron a análisis estadístico y se compararon de acuerdo con el ensayo t. Las variaciones se consideran significativas para $p < 0,05$.

En la tabla 3 a continuación se reportan los datos obtenidos para cada serie ensayada.

- 45 Los resultados se expresan como citoquinas liberadas en el medio durante el período experimental (valor medio dev.st. 6) y como % de variación promedio comparado con los controles.

Para comparar las dos sesiones de trabajo diferentes, los datos obtenidos se normalizaron en una escala de 0 a 100%, en la cual CTR- es 0 y CTR+ es 100%; todos los otros datos se calcularon en este intervalo.

En estos datos, se realizó el análisis estadístico mediante el ensayo t y las variaciones se consideran significativas para $p < 0,05$.

- 5 Sobre la base de los resultados obtenidos, se observa que SMAL y WMAL con capaces de significativamente la liberación inducida por LPS de los marcadores de inflamación TNF α , IL1 alfa e IL8, los cuales están todos relacionados con el acné.

Para todas las sustancias analizadas, las sustancias WMAL y SMAL en combinación muestran un efecto sinérgico.

Tabla 3

| TNF-ALFA | Datos normalizados 0-100% | | | | |
|------------------------|---------------------------|---------|---------------------|---------------------------|------------------------|
| | | dev std | Ensayo T vs CTR+ | Ensayo de T vs CTR+ +WMAL | Ensayo T vs CTR+ +SMAL |
| CTR- | 0 | | | | |
| CTR+ | 100,00% | 6,2% | | | |
| | | dev std | Ensayo T vs CTR+ | Ensayo de T vs CTR+ +WMAL | Ensayo T vs CTR+ +SMAL |
| WMAL 0,4% | 32,94% | 22,2% | 0,0545 | | |
| SMAL 0,02% | 18,45% | 3,9% | 0,0040 | | |
| WMAL 0,4% + SMAL 0,02% | -25,00% | 8,5% | 0,0042 | 0,0751 | 0,0224 |
| IL-8 | Datos normalizados 0-100% | | | | |
| | | dev std | Ensayo de T vs CTR+ | Ensayo T vs CTR+ +WMAL | Ensayo T vs CTR+ +SMAL |
| CTR- | 0 | | | | |
| CTR+ | 100,00% | 9,4% | | | |
| WMAL 0,4% | 17,77% | 0,4% | 0,0064 | | |
| SMAL 0,02% | 34,56% | 0,3% | 0,0101 | | |
| WMAL 0,4% + SMAL 0,02% | -13,76% | 2,9% | 0,0011 | 0,0044 | 0,0019 |
| IL-6 | Datos normalizados 0-100% | | | | |
| | | dev std | Ensayo de T vs CTR+ | Ensayo de T vs CTR+ +WMAL | Ensayo T vs CTR+ +SMAL |
| CTR- | 0 | | | | |
| CTR+ | 100,00% | 45,6% | | | |
| WMAL 0,4% | 75,81% | 111,8% | 0,8035 | | |
| SMAL 0,02% | 61,69% | 106,6% | 0,6864 | | |
| WMAL 0,4% + SMAL 0,02% | -21,43% | 7,2% | 0,0017 | 0,3444 | 0,3861 |

10 La dosis de citoquinas en cultivos de células CTR-, CTR+, tratadas con SMAL, WMAL y sus asociaciones. Los resultados se expresan como valor medio \pm dev.st. (expresado en ng/L) y como % de variación promedio en comparación con los controles.

15 Las formulaciones pueden ser de naturaleza variada tanto a base de agua, hidroalcohol como anhidra. Entre los más comúnmente usados se incluyen: sistemas de tensioactivos (incluyendo incluso tales como champú, baño de burbujas, gel de ducha, jabones líquidos y jabones sólidos, aguas micelares, detergentes líquidos), emulsiones de agua en aceite, emulsiones de aceite en agua, sueros, geles, aceites, disoluciones acuosas, disoluciones hidroalcohólicas, barras anhidras, polvos de base compacta, lociones, leches, crema solar, productos para después del sol y productos de camuflaje (es decir, cremas CC, cremas BB).

Opcionalmente, es posible y ventajoso usar las composiciones de acuerdo con la invención como base para formulaciones farmacéuticas.

5 Por supuesto, el experto en la materia sabe que las composiciones cosméticas son generalmente inconcebibles sin los auxiliares y aditivos habituales. Entre estos se incluyen, por ejemplo, agentes que imparten consistencia, rellenos, perfumes, colorantes, emulsionantes, compuestos activos adicionales como vitaminas o proteínas, protectores solares, estabilizantes, repelentes de insectos, alcohol, agua, sales, sustancias que tienen actividad proteolítica o queratolítica, espesantes, emolientes, ácidos grasos, agentes quelantes, agentes calmantes, glicoles, colorantes, sustancias tamponantes.

10 El extracto de corteza de sauce se prepara de acuerdo con el monografía "Extracta» de la Farmacopea Europea. La corteza seca entera o fragmentada de ramas jóvenes o los pedazos secos enteros de las ramitas de *Salix* del año en curso se extraen con agua y/o etanol. El contenido total de derivados salicílicos expresados en salicina debe ser al menos del 5%; preferiblemente entre el 10 y 20%.

El extracto de *Salix alba* de acuerdo con la presente invención debe valorarse a una concentración total de derivados salicílicos expresados como salicina no menos del 20% (p/p).

15 La relación entre el extracto de *Salix alba* y el 1,2-decanodiol está entre 1:100 y 100:1, o entre 1:50 y 50:1, o entre 1:10 y 10:1, preferiblemente 1:5 y 5:1; más preferiblemente 1:1.

La cantidad total de extracto de *Salix alba* en la fórmula está en un intervalo entre 0,001% y 10%, preferiblemente entre 0,01% (p/p) y 5% (p/p), más preferiblemente entre 0,3% (p/p) y 1% (p/p).

20 La cantidad total de 1,2-decanodiol en la fórmula está en un intervalo entre 0,001% (p/p) y 10% (p/p), preferiblemente entre 0,01% (p/p) y 5% (p/p), más preferiblemente entre el 0,3% (p/p) y el 1% (p/p).

Ejemplos

Los siguientes ejemplos no representarán una restricción de la invención.

Ejemplo 1

Crema solar

| NOMBRE INCI | % (p/p) |
|--|---------|
| Avobenzona | 0-5 |
| Glicerol | 0-5,00 |
| Pantenol | 0-1,00 |
| EDTA de disodio | 0,10 |
| Estearato de glicerilo, estearato de PEG-100 (50%:50%) (Arlacel 165V P) | 1-5,00 |
| alcanfor 4-metilbencilideno | 1-4,00 |
| Citrus Aurantius Amara | 0-1 |
| Goma xantana | 0-1 |
| Tetraisopalmitato de ascorbilo | 0,20 |
| Poliacrilamida (45%), Isoparafina C13-14 (25%), Lauret-7 (8%), Agua (22%) (Sepigel 305) | 0-2,00 |
| Metileno Bis-Benzotriazolil Tetrametilbutilfenol, Agua, Decil Glucósido, Propilenglicol, Goma Xantana (Tinosorb A2B) | 0-2,00 |
| Metoxicinamato de etilhexilo | 0-8,00 |
| Niacinamida | 0-1 |
| Silicato de magnesio y aluminio | 0-0,50 |
| Carbonato de dicaprililo | 1-5,00 |
| 1,2-hexanodiol, capriliiglicol (50%:50%) (Symdiol 68) | 0,50 |
| Isoflavonas de soja | 0,30 |
| Etilhexil triazona | 0-2,00 |
| Dióxido de titanio (75%), sílice (10%), dimeticona (15%) (Parsol TX) | 0-5 |
| 1,2-decanodiol | 0,30 |

ES 2 731 286 T3

| | |
|--|-----------|
| Extracto de corteza de <i>Salix alba</i> (Sauce) | 0,30 |
| Acetato de tocoferilo | 0,50 |
| Hidroxitolueno butilado | 0-0,05 |
| Hidroxiacetofenona | 0-0,50 |
| Demin. H ₂ O | ad 100,00 |

Ejemplo 2

Suero

| NOMBRE INCI | % (p/p) |
|--|-----------|
| | |
| Hidróxido de sodio | 0-8 |
| Ácido glicólico | 0-20,00 |
| Ácido láctico | 0-3 |
| Niacinamida | 1,00 |
| Caprililglicol | 0-5,00 |
| Goma xantana | 0,10 |
| Polímero de poliacrilato-6 | , 20 |
| Éter de dicaprililo | 0-4,00 |
| Ácido salicílico | 0-2 |
| 1,2-decanodiol | 1,00 |
| Estearato de poliglicerilo-6 (85-98%), Behenato de poliglicerilo-6 (2-15%) (Tego Care PBS 6) | 0-4 |
| Extracto de corteza de <i>Salix alba</i> (Sauce) | 0,30 |
| Octenilsuccinato de almidón de aluminio | 0-2,00 |
| Glcirrizinato de dipotasio | 0-2 |
| Fitato de sodio, Agua, alcohol | 0,10 |
| Demin. H ₂ O | ad 100,00 |

5 Ejemplo 3

Crema Hidratante

| NOMBRE INCI | % (p/p) |
|--|-----------|
| | |
| EDTA de disodio | 0,10 |
| Glicerol | 0-7,00 |
| Hialuronato de sodio | 0-1 |
| Niacinamida | 1,00 |
| Caprililglicol | 0-2,00 |
| Goma xantana | 0,10 |
| Polímero de poliacrilato-6 | -3,0 |
| Éter de dicaprililo | 0-5,00 |
| 1,2-decanodiol | 0,30 |
| Estearato de poliglicerilo-6 (85-98%), Behenato de poliglicerilo-6 (2-15%) (Tego Care PBS 6) | 2,50 |
| Extracto de corteza de <i>Salix alba</i> (Sauce) | 0,3 |
| Ácido láctico | 0-1 |
| Fitato de sodio (48-52%), Agua (48-52%), alcohol (1%) (Dermosoft PA 3) | 0,05 |
| Demin. H ₂ O | ad 100,00 |

ES 2 731 286 T3

Ejemplo 4

Gel

| NOMBRE INCI | % (p/p) |
|--|-----------|
| EDTA de disodio | 0,10 |
| Glicerol | 0-3,00 |
| Niacinamida | 1,00 |
| Caprililglicol | 0-2,00 |
| Goma xantana | 0,20 |
| Polímero de poliacrilato-6 | -3,0 |
| 1,2-decanodiol | 0,50 |
| Extracto de corteza de <i>Salix alba</i> (Sauce) | 0,50 |
| Ácido láctico | 0,50 |
| Fitato de sodio (48-52%), Agua (48-52%), alcohol (1%) (Dermosoft PA 3) | 0,10 |
| Demin. H ₂ O | ad 100,00 |

Ejemplo 5

5

Detergente líquido

| NOMBRE INCI | % (p/p) |
|--|---------|
| EDTA de disodio | 0,10 |
| Glicerol | 0-4,00 |
| Cloruro de hidroxipropiltrimonio de guar de hidroxipropilo (Jaguar C162) | 0-1,0 |
| Niacinamida | 0,30 |
| Metilpropanodiol (80%), Caprililglicol (15%), Fenilpropanol (5%) (Dermosoft OMP) | 0-5,0 |
| Goma xantana | 0,30 |
| Cocoamfoacetato de sodio | 0-10,0 |
| Lauretosulfosuccinate de disodio | 0-10,0 |
| 1,2-decanodiol | 1,00 |
| Aceite de ricino hidrogenado PEG-40 | 1,00 |
| Extracto de corteza de <i>Salix alba</i> (Sauce) | 0,01 |
| Ácido láctico | 1,00 |
| Demin. H ₂ O | 100,00 |

Ejemplo 6

Crema CC

| NOMBRE INCI | % (p/p) |
|--|---------|
| Agua | 56,00 |
| Glicerol | 2,00 |
| Niacinamida | 0,50 |
| Extracto de corteza de <i>Salix alba</i> (Sauce) | 0,50 |
| Heptahidrato de sulfato de magnesio | 0,50 |
| Metilpropanodiol (80%), Caprililglicol (15%), Fenilpropanol (5%) (Dermosoft OMP) | 2,00 |

ES 2 731 286 T3

| | |
|--|-----------|
| Cetil dimeticona | 2,00 |
| Octildodecanol | 10,00 |
| Palmitato de etilhexilo | 8,00 |
| Dimeticona | 1,50 |
| Aceite de castor hidrogenado | 1,50 |
| 1,2-decanodiol | 1,00 |
| Cetil PEG PPG-10/1 Dimeticona (Abil EM 90) | 2,50 |
| Dióxido de titanio | 5,00 |
| Acetato de tocoferilo | 1,00 |
| Mica (48-59%), Dióxido de titanio (41-52%) (Timica Terra White) | 4,00 |
| Mica (44-54%), óxidos de hierro (36-50%), dióxido de titanio (2-8%) (Timica Terra Brown) | 2,00 |
| Demin. H ₂ O | ad 100,00 |

Ejemplo 7

Crema humectante

| NOMBRE INCI | % (p/p) |
|--|------------|
| EDTA de disodio | 0 - 0,10 |
| Glicerina | 0 - 6,00 |
| Niacinamida | 0 - 1,00 |
| Fitato de sodio | 0 - 0,05 |
| Hialuronato de sodio | 0,2 - 0,9 |
| Extracto de corteza de <i>Salix alba</i> (Sauce) | 0,01 - 0,3 |
| Caprililglicol | 0,5 - 1,5 |
| Goma xantana | 0 - 0,30 |
| Crospolímero-6 de poliescrlato | 0 - 1,50 |
| Éter de dicaprililo | 1 - 5,00 |
| 1,2-decanodiol | 0 - 0,9 |
| Estearato de poliglicerilo-6 (85-98%), Behenato de poliglicerilo-6 (2-15%) (Tego Care PBS 6) | 2,50 |
| Octenilsuccinato de almidón de aluminio | 0-2,00 |
| Ácido láctico | 0-0,15 |
| Demin. H ₂ O | ad 100 |

5 Ejemplo 8

Detergente

| NOMBRE INCI | % (p/p) |
|--|----------|
| Glicerol | 0,1-2,00 |
| EDTA de disodio | 0-0,10 |
| Niacinamida | 0,1-0,90 |
| fitoesfingosina HCl | 0,01-0,1 |
| 1,2-decanodiol | 0,01-3 |
| Extracto de corteza de <i>Salix alba</i> (Sauce) | 0,01-0,9 |
| Aceite de ricino hidrogenado PEG-40 | 0-1,00 |
| Polyquaternium-10 | 0-1 |
| Cocoamfoacetato de sodio | 1-6,00 |

ES 2 731 286 T3

| | |
|--|-----------|
| Lauretosulfosuccinate de disodio | 1-8,00 |
| Metilpropanodiol (80%), Capriliiglicol (15%), Fenilpropanol (5%) (Dermosoft OMP) | 1-2,50 |
| Ácido láctico | 0,01-0,90 |
| Demin. H ₂ O | ad 100,00 |

Ejemplo 9

Crema solar

| NOMBRE INCI | % (p/p) |
|---|-----------|
| Avobenzona | 0-5 |
| Glicerol | 0-5,00 |
| Pantenol | 0-1,00 |
| EDTA de disodio | 0,10 |
| Estearato de glicerilo, estearato de PEG-100 (50%:50%) (Arlacel 165V P) | 1-5,00 |
| alcanfor 4-metilbencilideno | 1-4,00 |
| Citrus Aurantius Amara | 0-1 |
| Goma xantana | 0-1 |
| Tetraisopalmitato de ascorbilo | 0,20 |
| Poliacrilamida (45%), Isoparafina C13-14 (25%), Lauret-7 (8%), Agua (22%) (Sepigel 305) | 0-2,00 |
| Metileno bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol (46-55%), Agua (33,9-47,7%), decil Glucósido (6-10%), Propilenglicol 0,2-0,6%), Goma xantana (0,1-0,5%) (Tinosorb M) | 0-10,00 |
| Metoxicinamato de etilhexilo | 0-8,00 |
| Niacinamida | 0-1 |
| Silicato de magnesio y aluminio | 0-0,50 |
| Carbonato de dicaprililo | 1-5,00 |
| 1,2-hexanodiol (y capriliiglicol (50%:50%) (Symdiol 68) | 0,50 |
| Isoflavonas de soja | 0,30 |
| Etilhexil triazona | 0-2,00 |
| Dióxido de titanio (75%), sílice (10%), dimeticona (15%) (Parsol TX) | 0-5 |
| 1,2-decanodiol | 0,30 |
| Extracto de corteza de Salix alba (Sauce) | 0,30 |
| Acetato de tocoferilo | 0,50 |
| Hidroxitolueno butilado | 0-0,05 |
| Hidroxiacetofenona | 0-0,50 |
| Demin. H ₂ O | ad 100,00 |

5 Ejemplo 10

Crema solar 2

| NOMBRE INCI | % (p/p) |
|-----------------|---------|
| Avobenzona | 0-5 |
| Glicerol | 0-5,00 |
| Pantenol | 0-1,00 |
| EDTA de disodio | 0,10 |

ES 2 731 286 T3

| | |
|---|-----------|
| Estearato de glicerilo, estearato de PEG-100 (50%:50%) (Arlacel 165V P) | 1-5,00 |
| alcanfor 4-metilbencilideno | 1-4,00 |
| Citrus Aurantius Amara | 0-1 |
| Goma xantana | 0-1 |
| Tetraisopalmitato de ascorbilo | 0,20 |
| Poliacrilamida (45%), Isoparafina C13-14 (25%), Lauret-7 (8%), Agua (22%) (Sepigel 305) | 0-2,00 |
| NOMBRE INCI | % (p/p) |
| Agua (37-46%), tris-bifenil triazina (47-53%), decilglucósido (6,5-8,5%), fosfato de disodio (0,2%-0,6%), butilenglicol (0,2%-0,6%) , goma xantana (0,1%-0,3%) (Tinosorb A2B) | 0-10,00 |
| Metoxicinamato de etilhexilo | 0-8,00 |
| Niacinamida | 0-1 |
| Silicato de magnesio y aluminio | 0-0,50 |
| Carbonato de dicaprililo | 1-5,00 |
| 1,2-hexanodiol (y) caprililglicol (50%:50%) (Symdiol 68) | 0,50 |
| Isoflavonas de soja | 0,30 |
| Etilhexil triazona | 0-2,00 |
| Dióxido de titanio (75%), sílice (10%), dimeticona (15%) (Parsol TX) | 0-5 |
| 1,2-decanodiol | 0,30 |
| Extracto de corteza de Salix alba (Sauce) | 0,30 |
| Acetato de tocoferilo | 0,50 |
| Hidroxitolueno butilado | 0-0,05 |
| Hidroxiacetofenona | 0-0,50 |
| Demin. H ₂ O | ad 100,00 |

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición para uso en el tratamiento antibacteriano y/o antiinflamatorio del acné que comprende 1, 2-decanodiol y extracto de corteza de *Salix alba*, en donde el extracto de corteza de *Salix alba* comprende una concentración total de derivados salicílicos expresados como salicina de no menos del 20% (w/w), y en la que la relación entre el extracto de corteza de *Salix alba* y 1, 2-decanodiol es 1:1.
2. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que la proporción de 1,2-decanodiol está en el intervalo entre 0,001% (p/p) y 10% (p/p), en particular en el intervalo entre 0,01% (p/p) y 5% (p/p), basado en la masa total de la composición.
- 10 3. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la proporción de extracto de corteza de *Salix alba* está en el intervalo entre 0,001% (p/p) y 10% (p/p), preferiblemente entre 0,01% (p/p) y 5% (p/p), basado en la masa total de la composición.
- 15 4. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición está en forma de un sistema tensioactivo, emulsión de agua en aceite, emulsión de aceite en agua, suero, gel, aceite, disolución acuosa, disolución hidroalcohólica, barra anhidra, polvo de base compacto, loción, leche, crema solar, producto para después del sol o producto de camuflaje.
5. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende adicionalmente auxiliares y aditivos habituales.
- 20 6. La composición para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que es una crema solar que comprende 0,3% (p/p) de extracto de corteza de *Salix alba*, 0,3% (p/p) de 1,2-decanodiol, hasta un 10% (p/p) de una mezcla de metileno bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol (46-55%)/agua (33,9-47,7%)/decil glucósido (6-10%)/propilenglicol (0,2-0,6 %)/goma xantana (0,1-0,5%), hasta 0,5% (p/p) de silicato de magnesio y aluminio, hasta 5% (p/p) de una mezcla de dióxido de titanio (75%)/sílice (10%)/Dimeticona (15%), hasta 8% (p/p) de metoxicinamato de etilhexilo, hasta 5% (p/p) de carbonato de dicaprililo, hasta 5% (p/p) avobenzona, hasta 2% (p/p) de etilhexil triazona.
- 25 7. La composición para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que es una crema solar que comprende 0,3% (p/p) de extracto de corteza de *Salix alba*, 0,3% (p/p) de 1,2-decanodiol, hasta un 10% (p/p) de una mezcla de agua (37-46%)/Tris-Bifenil-triazina (47-53%)/decil glucósido (6,5-8,5%)/fosfato de sodio (0,2%-0,6%)/butilenglicol (0,2%-0,6%)/goma xantana (0,1%-0,3%), hasta 0,5% (p/p) de silicato de magnesio y aluminio, hasta 5% (p/p) de una mezcla de dióxido de titanio (75%)/sílice (10%)/dimeticona (15%)/hasta 8% (p/p) metoxicinamato de etilhexilo, hasta 5% (p/p) decarbonato de dicaprililo, hasta 5% (p/p) Avobenzona, hasta 2% (p/p) de etilhexil triazona.
- 30 8. Una composición para uso en el tratamiento antibacteriano y/o antiinflamatorio del acné que comprende 1,2-decanodiol y extracto de corteza de *Salix alba*, en donde el extracto de corteza de *Salix alba* comprende una concentración total de derivados salicílicos expresados como salicina de no menos del 20% (p/p), caracterizado por que es un detergente que contiene 0,01 a 0,9% (p/p) de extracto de corteza de *Salix alba*, 0,01 a 3% (p/p) de 1,2-decanodiol, 0,01 a 0,1% (p/p), fitofingosina HCl, hasta 6% (p/p) de cocoanfoacetato de sodio, hasta 8% (p/p) de disodiolaureto sulfosuccinato, hasta 1% (p/p) de policuaternio-10.
- 35 9. Una composición para uso en el tratamiento antibacteriano y/o antiinflamatorio del acné que comprende 1,2-decanodiol y extracto de corteza de *Salix alba*, en donde el extracto de corteza de *Salix alba* comprende una concentración total de derivados salicílicos expresados como salicina de no menos del 20% (p/p), caracterizado por que es una crema humectante que contiene 0,01 a 0,3% (p/p) de extracto de corteza de *Salix alba*, hasta 0,9% (p/p) de 1,2-decanodiol, 0,2 a 0,9% (p/p) de hialuronato de sodio, 1 a 5% (p/p) de éter dicaprililo, hasta 2% (p/p) de aluminio, almidón-succinato de almidón, hasta 0,5% (p/p) de fitato de sodio.
- 40 10. Una composición para uso en el tratamiento antibacteriano y/o antiinflamatorio del acné que comprende 1,2-decanodiol y extracto de corteza de *Salix alba*, en donde el extracto de corteza de *Salix alba* comprende una concentración total de derivados salicílicos expresados como salicina de no menos del 20% (p/p), caracterizado por que es una crema CC que contiene 0,5% (p/p) de extracto de corteza de *Salix alba*, 1% (p/p) 1,2-decanodiol, hasta 2% (p/p) de una mezcla de metilpropanodiol (80%)/caprililglicol (15%)/fenilpropanol (5%), hasta un 5% (p/p) de dióxido de titanio, hasta un 2% (p/p) de una mezcla de mica (44-54%)/óxidos de hierro (36-50%)/dióxido de titanio (2-8%), hasta 0,5% (p/p) de sulfato de magnesio heptahidrato.
- 45 11. Una composición para uso en el tratamiento antibacteriano y/o antiinflamatorio del acné que comprende 1,2-decanodiol y extracto de corteza de *Salix alba*, en donde el extracto de corteza de *Salix alba* comprende una concentración total de derivados salicílicos expresados como salicina de no menos del 20% (p/p), caracterizado por que es un detergente líquido que contiene 0,01% (p/p) de extracto de corteza de *Salix alba*, 1% (p/p) de 1,2-decanodiol, hasta 1% (p/p) de cloruro hidroxipropiltrimonio guar hidroxipropilo, hasta un 10% (p/p) de cocoanfoacetato de sodio, hasta un 5% de una mezcla de metilpropanodiol (80%)/caprililglicol (15%)/fenilpropanol (5%).
- 55

La composición para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que es un gel que contiene 0,5% (p/p) de extracto de corteza de *Salix alba*, 0,5% (p/p) de 1,2-decanodiol, hasta 2% (p/p) de caprililglicol, hasta 3% (p/p) de crosopolímero de poliacrilato-6, hasta 1% (p/p) de niacinamida.

- 5 Una composición para uso en el tratamiento antibacteriano y/o antiinflamatorio del acné que comprende 1,2-decanodiol y extracto de corteza de *Salix alba*, en donde el extracto de corteza de *Salix alba* comprende una concentración total de derivados salicílicos expresados como salicina de no menos del 20% (p/p), caracterizado por que es un suero que comprende 0,3% (p/p) de extracto de corteza de *Salix alba*, 1% (p/p) de 1,2-decanodiol, hasta un 4% (p/p) de una mezcla de poligliceril-6 estearato (85-98%)/poligliceril-6 behenato (2-15%), hasta 5% (p/p) de caprililglicol, hasta 2% (p/p) de ácido salicílico, hasta 2% (p/p) almidonesuccinato de almidón de aluminio, hasta 2% (p/p) de glicirricinato de dipotasio.
- 10