

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 425**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 36/487</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/05</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/045</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/60</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/08</b>	(2006.01)	<b>A61K 47/10</b>	(2007.01)
<b>A61P 17/00</b>	(2006.01)	<b>A61K 47/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/34</b>	(2006.01)	<b>A61K 47/18</b>	(2007.01)
<b>A61K 8/368</b>	(2006.01)	<b>A61K 47/22</b>	(2006.01)
<b>A61Q 19/00</b>	(2006.01)	<b>A61K 47/26</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/06</b>	(2006.01)	<b>A61K 47/38</b>	(2006.01)
<b>A61K 36/535</b>	(2006.01)	<b>A61K 8/365</b>	(2006.01)
<b>A61K 36/63</b>	(2006.01)	<b>A61K 47/02</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.03.2014 PCT/US2014/020017**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.09.2014 WO14134620**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2014 E 14756838 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 2961418**

54 Título: **Solución para el acné**

30 Prioridad:

**01.03.2013 US 201313783066**

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

**25.02.2020**

73 Titular/es:

**ENVY MEDICAL, INC. (100.0%)  
5150 E. Pacific Coast Highway, Suite 720  
Long Beach, CA 90804, US**

72 Inventor/es:

**GARCINES, LYNDON;  
GOLDSBERRY, SUSAN y  
IBRULJ, SENAD**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 744 425 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**

Solución para el acné

5

Antecedentes de la invención

La invención se refiere al campo de composiciones para el cuidado de la piel y, más específicamente, a composiciones para tratamiento de acné vulgaris.

10

Acné vulgaris (acné) es una condición inflamatoria crónica de las unidades pilosebáceas de la piel, que resulta particularmente frecuente en adolescentes. La condición causa, de manera general, la formación, en la piel, de comedones, pápulas rojas, pústulas y en ocasiones, quistes. Esto resulta antiestético y además, si no se trata, el acné puede conducir a la formación de cicatrices en la piel. Se considera que las causas principales del acné son un aumento de la producción sebácea, una presencia aumentada de *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), obstrucción del conducto pilosebáceo y la producción de inflamación.

15

Los tratamientos comunes para el acné incluyen terapias que contienen peróxido de benzoilo, retinoides o una combinación de un antibiótico y peróxido de benzoilo. Sin embargo, estas terapias resultan severas para la piel y pueden causar sequedad excesiva, enrojecimiento, irritación, y descamación. Estas terapias pueden llevar entre 3 a 6 semanas para reducir lesiones inflamatorias del acné en un cincuenta por ciento. La cantidad de tiempo que resulta necesario para que los productos de tratamiento para el acné funcionen y las cuestiones de tolerabilidad que presentan, originan que los usuarios no cumplan con el uso de estos productos según se prescribe; experimenten poca o ninguna reducción del acné; y sean menos propensos a volver a comprar los productos para el acné. El documento US 2009/137534 A1 describe la preparación de emulsiones de bakuchiol y ácido salicílico para tratamiento del acné, en la que la fase que contiene bakuchiol se calienta a una temperatura de 70 a 75°C.

20

25

Existe una demanda continua en cuanto a que las terapias de tratamiento para el acné sean más efectivas y potentes, y fáciles de usar, mientras que minimizan efectos secundarios adversos en la piel. Por lo tanto, existe una necesidad de productos de tratamiento para el acné mejorados.

30

Breve resumen de la invención

La presente invención se dirige a un método para preparar un gel antiacné basado en agua y un gel que se obtiene mediante el método para uso en el tratamiento de acné y se define en y por las reivindicaciones adjuntas. El compuesto es para aplicación tópica para la piel. De manera específica, la composición incluye Bakutrol(TM), que contiene bakuchiol como el ingrediente, que se solubiliza en una solución basada en agua.

35

En una aplicación específica, una composición incluye *Psoralea Corylifolia* hidrolizada que contiene bakuchiol como un componente primario (o Bakutrol), y bisabolol. La composición puede incluir un conservante, un tensioactivo, un emoliente, o una combinación. En una aplicación específica, el Bakutrol y bisabolol RAC se combinan con polisorbato 20 como el conservante. En aplicaciones, estos ingredientes se combinan con otros ingredientes activos, que incluyen, por ejemplo, ácido salicílico.

40

En una aplicación específica, una composición incluye Bakutrol, bisabolol, polisorbato 20, y otros ingredientes: ácido salicílico, extracto de fruto de *Olea europaea* (oliva), extracto de hoja de perilla *Ocymoides* (por ejemplo, extracto de shiso en polvo), PCA sódico, hidroxietilcelulosa, EDTA disódico, gluconolactona, ácido láctico, benzoato de sodio, dextrina, agua, ácido glicólico, hidróxido de sodio, y butilenglicol.

45

La presente invención incluye un método para preparar una composición de gel para acné basado en agua. La preparación solubiliza Bakutrol lo que permite que se absorba de manera efectiva por la piel, y permite que se encuentre estable en el gel. El gel resulta efectivo para reducir lesiones inflamatorias del acné en un 50 por ciento en unos pocos días tales como aproximadamente 7 días con un 90 por ciento de reducción que se alcanza en aproximadamente 14 días. A diferencia de los tratamientos para el acné bajo prescripción y de venta libre comunes, el gel no causa daño colateral en la piel, incluyendo sequedad de la piel, irritación de la piel, enrojecimiento, y descamación.

50

55

Otros objetos, características, y ventajas de la presente invención se volverán aparentes al considerar la siguiente descripción detallada.

60

Descripción detallada de la invención

El acné es una condición de la piel común, que se caracteriza por áreas de la piel con seborrea (piel roja escamosa), comedones (puntos negros y puntos blancos), pápulas (cabeza de alfiler), pústulas (granos), nódulos (pápulas grandes) y posible formación de cicatrices.

65

De manera aproximada, 650 millones de personas en el mundo, o aproximadamente 9,4 por ciento de la población mundial, experimentan cierto grado de acné. En los Estados Unidos solamente, el acné afecta aproximadamente 40 a 50 millones de personas anualmente. Las investigaciones han demostrado que aproximadamente 85% de jóvenes entre las edades de 12 y 24 años tienen acné, y mientras que resulta más frecuente en adolescentes, el acné afecta 8 por ciento de adultos de 25 a 34 años de edad y 3 por ciento de adultos de 35 a 44 años de edad.

Las sociedades modernas otorgan un gran énfasis a la apariencia física. A pesar de que el acné no es una condición mortal, tiene ramificaciones físicas y psicológicas significativas tales como formación de cicatrices permanentes, imagen propia y autoestima deficientes, fobia social, disfunción social, depresión, ansiedad, suicidio, y calidad de vida general reducida. Por lo tanto, el acné debería considerarse como un trastorno médico serio.

Los agentes tópicos disponibles para el tratamiento del acné incluyen comúnmente peróxido de benzoilo, retinoides, antibióticos, medicamentos antiseborreicos, medicamentos antiandrógenos, tratamientos hormonales, ácido salicílico, alfa-hidroxiácido y una combinación de estos. El éxito terapéutico en el acné de estos tratamientos depende en gran medida de una aplicación regular de los agentes tópicos durante un periodo de tiempo prolongado. Sin embargo, las desventajas que se asocian con estos agentes tópicos que se usan comúnmente afectan de manera considerable el cumplimiento del paciente y obstruyen el tratamiento. Estos agentes pueden causar efectos secundarios no convenientes tales como sequedad excesiva, enrojecimiento, irritación y descamación. De manera adicional, el uso de antibióticos tiene límites debido al desarrollo de resistencia por parte de la bacteria. El uso de retinoides se ha vinculado también con el origen de malformaciones de desarrollo.

Estos agentes pueden demorar largos periodos de tiempo para funcionar. Las investigaciones han demostrado que incluso los productos de tratamiento para el acné bajo prescripción y de venta libre efectivos pueden demorar hasta entre 3 a 6 semanas para reducir lesiones inflamatorias del acné en aproximadamente un 50 por ciento. Estas y otras desventajas pueden originar que los usuarios no cumplan con el uso de productos para el acné según se prescribe.

El Bakutrol(TM) es un agente antimicrobiano y antiinflamatorio que según se ha demostrado ayuda a reducir la actividad bacteriana, inflamación, y formación de cicatrices que se observan en el acné. El Bakutrol es una marca de Unigen, Inc. Cualquiera de las marcas que se enumeran en esta solicitud de patente son propiedad de sus respectivos propietarios. El Bakutrol es un agente natural, botánico. Contiene bakuchiol, un fenol natural aislado a partir de las semillas de *Psoralea corylifolia* o *Psoralea glandulosa*, un árbol nativo de China que se conoce por su uso en la medicina tradicional china.

El bakuchiol tiene una capacidad natural para combatir la inflamación, mediante el control de funciones leucocitarias en el sitio de inflamación. En estudios clínicos, el bakutrol redujo tanto lesiones inflamatorias como no inflamatorias del acné sin los efectos secundarios adversos que se encontraban frecuentemente con químicos severos. El bakuchiol posee además características antioxidantes de protección debido a su actividad de depuración del daño oxidativo a lípidos y proteínas. De manera adicional, el Bakutrol reduce de manera significativa la formación de cicatrices o hiperpigmentación postinflamatoria (PIH), las manchas oscuras que permanecen durante largo tiempo después de que la lesión se ha curado. A diferencia de los tratamientos para el acné tradicionales, se ha comprobado de manera clínica que el Bakutrol reduce la PIH. En estudios, el bakuchiol ha demostrado ser más potente que el peróxido de benzoilo en el tratamiento para el acné.

Las investigaciones sobre bakuchiol demuestran su capacidad para inhibir tanto el desarrollo de bacterias que causan acné como las vías inflamatorias de la COX/LOX. El bakuchiol ha demostrado además que regula la producción de sebo. Un estudio piloto en sujetos con un diagnóstico de acné vulgaris facial mostró reducciones significativas de lesiones inflamatorias (pápulas, quistes) y no inflamatorias (puntos negros) (Yaping, E, et al, SUNY Downstate Medical Center, Brooklyn, NY). Cuarenta y cinco por ciento de estos sujetos de estudio experimentaron también retiro parcial o total de hiperpigmentación postinflamatoria relacionada con el acné (PIH) que puede seguir a continuación del acné vulgaris y da como resultado melanosis de piel (pigmentación oscura).

*Psoralea Corylifolia* hidrolizada, que contiene bakuchiol, resulta naturalmente insoluble en agua. La hidrólisis de *Psoralea Corylifolia* extrae el componente bakuchiol, que se encuentra contenido en Bakutrol. Resulta muy difícil incorporar Bakutrol en una preparación de gel basada en agua para uso tópico debido a que resulta insoluble. Algunos productos para el acné bajo prescripción y de venta libre contienen partículas de bakuchiol suspendidas que son muy grandes y no pueden penetrar en folículos sebáceos (poros). La piel no puede absorber estos productos incluso cuando se presentan cantidades excesivas de bakuchiol. Estos productos resultan, por lo tanto, inefectivos en el suministro de bakuchiol al tejido dérmico. Además, debido a la incapacidad del bakuchiol para solubilizar en agua, el bakuchiol puede volverse inestable en soluciones acuosas.

La presente invención usa tecnología nueva que incluye una formación y preparación únicas que solubilizan bakuchiol (Bakutrol), sin el uso de alcohol. Cuando el Bakutrol se solubiliza, puede administrarse de manera efectiva en los folículos sebáceos (poros) con bisabolol donde estos ingredientes, con ácido salicílico, pueden promover resultados clínicos rápidos. El Bakutrol solubilizado puede absorberse fácilmente por la piel. Por lo tanto, las propiedades del Bakutrol para el tratamiento de la piel se mejoran de manera significativa cuando este se solubiliza de acuerdo con la presente invención.

5 El bisabolol constituye el ingrediente activo principal de la planta medicinal manzanilla (*Matricaria chamomilla*). El bisabolol protege y cura la piel de los efectos del estrés diario. Es un ingrediente activo que ocurre de manera natural que acelera el proceso de sanación de la piel. Las investigaciones han demostrado que contiene propiedades antiinflamatorias.

10 La composición incluye *Psoralea Corylifolia* hidrolizada, que contiene bakuchiol como su componente primario (o Bakutrol) y bisabolol. La composición incluye un tensioactivo polisorbato, que resulta un agente estable y relativamente no tóxico que permite que se use como un detergente y emulsionante en una cantidad de aplicaciones domésticas, científicas, y farmacológicas. En aplicaciones farmacológicas, se usa para estabilizar emulsiones y suspensiones. En una aplicación específica, el Bakutrol y bisabolol RAC se combinan con polisorbato 20 como el emoliente.

15 En una aplicación específica, una composición incluye Bakutrol, bisabolol, polisorbato 20, y otros ingredientes: ácido salicílico, extracto de fruto de *olea europaea* (oliva), extracto de hoja de perilla *ocymoides* (por ejemplo, extracto de shiso en polvo), PCA sódico, hidroxietilcelulosa, EDTA disódico, gluconolactona, ácido láctico, benzoato de sodio, dextrina, agua, ácido glicólico, hidróxido de sodio, y butilenglicol. En otras aplicaciones, la composición puede incluir Bakutrol y más de los ingredientes, en combinación. Otros ingredientes pueden sustituirse o reemplazar cualquiera de uno o más de los ingredientes enumerados, siempre que se presenten los ingredientes que se especifican en las reivindicaciones. El polisorbato 20 puede reemplazarse por caprilil glicol, etilhexilglicerina, o PPG-2 isoceteth-20 acetato; estas composiciones no forman parte de la invención que se reivindica.

25 Las investigaciones han demostrado que existe un efecto sinérgico en la solubilización de Bakutrol, en lugar de un efecto aditivo, cuando se combinan combinaciones de los ingredientes que se enumeran anteriormente. En una mezcla de ingredientes, cada ingrediente funciona a través de un mecanismo de acción específico, y tiene un efecto individual cuando se combina con Bakutrol. Un efecto aditivo de la mezcla resulta equivalente a la suma de los efectos individuales de cada ingrediente. En cambio, un efecto sinérgico de una mezcla de sustancias resulta mayor que la suma de los efectos individuales. Por ejemplo, cada uno de los Compuestos A y B tiene una tasa de solubilidad del 10 por ciento cuando se usa de manera individual. Sin embargo, en combinación, la tasa de solubilidad combinada actual es del 30 por ciento, en lugar de un efecto aditivo anticipado del 20 por ciento, lo que da como resultado una mejora del 10 por ciento. Las combinaciones de ingredientes, tales como aquellos que se presentan anteriormente, han demostrado que producen este efecto sinérgico. En combinación, la solubilidad de Bakutrol se amplifica. Por consiguiente, la combinación de ingredientes puede resultar efectiva para la solubilización y estabilización de Bakutrol, mientras que se optimizan los beneficios de Bakutrol, y puede aumentar la duración del tiempo de estabilidad del Bakutrol en una solución de gel.

40 En estas aplicaciones, el Bakutrol puede solubilizarse para dar lugar a una composición con propiedades de tratamiento para el acné mejoradas. Según se analiza anteriormente, cuando el Bakutrol se solubiliza, puede absorberse de manera efectiva en la piel para tratar la piel. Las investigaciones han demostrado que, en una aplicación específica de la composición, el producto (un gel para acné basado en agua), después de que se aplicó en áreas de acné de usuarios durante varias semanas, redujo lesiones inflamatorias del acné en un 50 por ciento en aproximadamente 7 días con una reducción del 90 por ciento que se alcanzó en 14 días. Se observó además que el producto funcionaba aproximadamente tres veces más rápido que productos para el acné bajo prescripción y de venta libre. Los resultados mostraron que el producto no causa daño colateral a la piel, incluyendo sequedad de la piel, irritación de la piel, enrojecimiento, y descamación.

50 En estas aplicaciones, el Bakutrol es estable en el producto, mientras que retiene sus propiedades de tratamiento para el acné. Algunos estudios de estabilidad acelerada muestran que el producto es estable durante aproximadamente 3 meses a 25 grados Celsius, 4 grados Celsius, y 40 grados Celsius, sin separación ni precipitación. Esto se correlaciona con una vida útil de aproximadamente 8 meses a aproximadamente 24 meses.

55 La composición en estas aplicaciones no se limita a los ingredientes específicos que se presentan. Una composición de la invención puede tener compuestos adicionales (que no se describen necesariamente en esta solicitud), compuestos diferentes que reemplazan algunos de los compuestos que se presentan, menor cantidad de los compuestos que se presentan, o cualquier combinación de estos, siempre que se presenten los compuestos que se especifican en las reivindicaciones. Por ejemplo, el Bakutrol y bisabolol pueden combinarse con otros ingredientes activos (que no se presentan anteriormente) tales como peróxido de benzoilo, retinoides (por ejemplo, retinol y tretinoína), y antibióticos (por ejemplo, eritromicina, clindamicina, y tetraciclina), y el resto es un emoliente, agua y otros disolventes. En estas aplicaciones, diversos ingredientes distintos de aquellos que se presentan anteriormente pueden usarse en combinación con Bakutrol (por ejemplo, otros disolventes tales como caprilil glicol, etilhexilglicerina, o PPG-2 isoceteth-20 acetato, y otros).

65 La Tabla A a continuación proporciona el rango de cantidades (porcentaje en peso) de cada ingrediente que puede usarse, mientras que se mantiene todavía su eficacia como un agente de tratamiento para el acné. Debería comprenderse que la invención no se limita a los porcentajes específicos que se presentan. Una formulación de la invención puede tener compuestos adicionales (que no se describen necesariamente en esta solicitud), compuestos diferentes que reemplazan algunos de los compuestos que se presentan, menor cantidad de los compuestos que se

5 presentan, o cualquier combinación de estos, siempre que se presenten los compuestos que se especifican en las reivindicaciones. Además, los compuestos en otras aplicaciones de la invención pueden no ser exactamente equivalentes con respecto a los compuestos que se presentan y pueden modificarse o alterarse según resulta apropiado para una aplicación en particular o basarse en los datos o situación, siempre que se presenten los compuestos que se especifican en las reivindicaciones. Por ejemplo, los porcentajes pueden especificarse además en volumen.

Tabla A

Número de ítem	Ingrediente	Rango (Porcentaje en peso (%P/P))
1	Agua desionizada	40,00-80,00
2	Hidroxietilcelulosa, nitrato sódico, agua (Natrosol 250 HXH Pharm)	0,10-5,00
3	EDTA disódico (Dissolvine Na-2-P)	0,01-1,00
4	PCA sódico, agua (Nalidone)	0,10-5,00
5	Butilenglicol (1-3-butilenglicol)	0,10-5,00
6	Ácido salicílico (Curcylc SA 100)	0,10-5,00
7	Ácido glicólico, agua (Glypure 70)	10,00-20,00
8	Ácido láctico, agua (Purac HiPure 90)	0,10-5,00
9	Agua desionizada	5,00-15,00
10	Hidróxido de sodio (Hidróxido de sodio, comprimidos, NF)	1,00-5,00
11	Agua desionizada	0,10-5,00
12	Dextrina, extracto de hoja de Perilla Ocymoides (extracto de shiso en polvo)	0,01-1,00
13	Agua desionizada	0,10-5,00
14	Extracto de fruto de olea europaea, agua (EuroIBT)	0,01-1,00
15	Gluconolactona, benzoato de sodio (Geogard Ultra)	0,10-5,00
16	Polisorbato 20 (Tween-20-LQ-(AP))	1,00-5,00
17	Extracto de <i>Psoralea Corylifolia</i> hidrolizada (Bakutrol(TM))	0,01-1,00
18A	Bisabolol (Bisabolol RAC)	0,01-1,00
18B	Caprilil glicol (Lexgard O)	0,01-1,00
18C	Etilhexilglicerina (Sensiva SC 50)	0,01-1,00
18D	PPG-2 Isoceteth-20 acetato (CUPL PIC)	0,10-3,00

10 En aplicaciones específicas, una composición para una solución para el acné incluye 0,01 por ciento a aproximadamente 1 por ciento en peso de Bakutrol, y aproximadamente 0,01 por ciento a aproximadamente 1 por ciento en peso de bisabolol RAC. En una aplicación específica, la proporción de Bakutrol con respecto al bisabolol RAC es de aproximadamente 12:1, 12,8:1 11:1, 11:5:1, 10:1, 10,1:1, 10,2:1 10,5:1, 10,8:1 9:1, 9,5:1, 9,7:1, 9.8:1, 9:9:1, 8:1, 8,25:1, u 8,5:1. En otras aplicaciones, esta proporción puede variar. La composición puede incluir una mayor

cantidad de bisabolol en comparación con Bakutrol. En estas aplicaciones, la proporción puede ser de aproximadamente 1:1, 1:2, 1:4, 1:6, 1:8, o 1:10.

5 En una aplicación específica, la composición incluye aproximadamente 0,01, 0,015, 0,02, 0,025, 0,03, 0,035, 0,05, 0,06, 0,07, 0,075, 0,09, 0,1, 0,2, 0,25, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, o 1,0 por ciento en peso de Bakutrol. De manera adicional, la composición puede incluir aproximadamente 0,01, 0,015, 0,02, 0,025, 0,03, 0,035, 0,05, 0,06, 0,07, 0,075, 0,09, 0,1, 0,2, 0,25, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, o 1,0 por ciento de bisabolol RAC. El Bakutrol y bisabolol pueden presentarse en cualquier combinación de porcentajes, ya sea de manera individual o en combinación.

10 El ácido salicílico puede incluirse en la composición en un rango de aproximadamente 0,10 por ciento a aproximadamente 5,0 por ciento en peso. El ácido salicílico se usa comúnmente para tratar condiciones de la piel que incluyen acné. La cantidad de ácido salicílico puede variar en este rango según resulta apropiado para una aplicación en particular o sobre la base de los datos o situación. En una aplicación específica, la proporción de ácido salicílico con respecto a Bakutrol es de aproximadamente 12:1, 12,8:1 11:1, 11,5:1, 10:1, 10,1:1, 10,2:1 10,5:1, 10,8:1 9:1, 9,5:1, 9,7:1, 9,8:1, 9:9:1, 8:1, 8,25:1, o 8,5:1. En otras aplicaciones, esta proporción puede variar. La composición puede incluir una mayor cantidad de Bakutrol en comparación con ácido salicílico. En estas aplicaciones, la proporción puede ser de aproximadamente 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9 o 1:10. En una aplicación específica, la composición incluye aproximadamente 0,5, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95, 1,0, 1,05, 1,1, 1,15, 1,2, 1,25, 1,3, 1,35, 1,4, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 4,0, o 5,0 por ciento en peso de ácido salicílico.

25 La composición incluye alfa-hidroxiácido (AHA). El alfa-hidroxiácido incluye ácido glicólico y ácido láctico y, de manera opcional, uno o más de ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, o mezclas adecuadas de dos o más de estos. En una aplicación específica, la composición incluye aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 20 por ciento de ácido glicólico, y 0,10 por ciento a aproximadamente 5 por ciento de ácido láctico. Por ejemplo, el ácido glicólico se presenta en aproximadamente 10,5, 11,5, 12,5, 13, 13,5, 13,8, 14,0, 14,1, 14,3, 14,5, 14,8, 15,0, 15,3, 15,8, 16,0, 16,5, o 17,0 por ciento, y el ácido láctico se presenta en aproximadamente 0,15, 0,3, 0,5, 0,7, 0,75, 0,8, 0,9, 0,95, 1,0, 1,1, 1,3, 1,4, 1,6, 1,7, 2,0, 2,4, 2,9, 3,0, 3,5, o 4,0 por ciento. La cantidad de esta combinación de alfa-hidroxiácidos puede incluirse de manera individual o en combinación.

30 La composición puede incluir un extracto que deriva de Perilla Ocymoides en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0 por ciento. Por ejemplo, la cantidad de extracto es de aproximadamente 0,01, 0,015, 0,02, 0,025, 0,03, 0,035, 0,05, 0,06, 0,07, 0,075, 0,09, 0,1, 0,2, 0,25, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, o 1,0 por ciento en peso. En una aplicación específica, el extracto es un extracto de shiso en polvo.

35 La composición puede incluir además un extracto que deriva del fruto de olea europaea en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0 por ciento. Por ejemplo, la cantidad de extracto es de aproximadamente 0,01, 0,015, 0,02, 0,025, 0,03, 0,035, 0,05, 0,06, 0,07, 0,075, 0,09, 0,1, 0,2, 0,25, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, o 1,0 por ciento en peso. El fruto se denomina comúnmente la oliva.

40 La composición puede incluir hidroxietilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5,0 por ciento. Por ejemplo, la cantidad puede ser de 0,15, 0,3, 0,5, 0,7, 0,75, 0,8, 0,9, 0,95, 1,0, 1,1, 1,3, 1,4, 1,6, 1,7, 2,0, 2,4, 2,9, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, o 5,0 por ciento en peso.

45 El EDTA disódico puede incluirse en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 por ciento. Por ejemplo, la cantidad de EDTA disódico es de aproximadamente 0,01, 0,015, 0,02, 0,025, 0,03, 0,035, 0,05, 0,06, 0,07, 0,075, 0,09, 0,1, 0,2, 0,25, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, o 1,0 por ciento en peso.

50 El PCA sódico puede incluirse en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5,0 por ciento. Por ejemplo, la cantidad puede ser de aproximadamente 0,15, 0,3, 0,5, 0,7, 0,75, 0,8, 0,9, 0,95, 1,0, 1,1, 1,3, 1,4, 1,6, 1,7, 2,0, 2,4, 2,9, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, o 5,0 por ciento en peso.

55 La composición puede incluir butilenglicol en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5,0 por ciento. Por ejemplo, la cantidad puede ser de aproximadamente 0,15, 0,3, 0,5, 0,7, 0,75, 0,8, 0,9, 0,95, 1,0, 1,1, 1,3, 1,4, 1,6, 1,7, 1,9, 1,95, 2,0, 2,05, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,9, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, o 5,0 por ciento en peso.

60 La composición puede incluir hidróxido de sodio en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5,0 por ciento. Por ejemplo, la cantidad puede ser de aproximadamente 0,15, 0,3, 0,5, 0,7, 0,75, 0,8, 0,9, 0,95, 1,0, 1,1, 1,3, 1,4, 1,6, 1,7, 1,9, 1,95, 2,0, 2,05, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,9, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, o 5,0 por ciento en peso.

65 La composición puede incluir benzoato de sodio en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5,0 por ciento. Por ejemplo, la cantidad puede ser de aproximadamente 0,15, 0,3, 0,5, 0,7, 0,75, 0,8, 0,9, 0,95, 1,0, 1,1, 1,3, 1,4, 1,6, 1,7, 1,9, 1,95, 2,0, 2,05, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,9, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, o 5,0 por ciento en peso. En una realización específica, la composición incluye benzoato de sodio con gluconolactona.

La composición puede incluir otros ingredientes incluyendo conservantes, espesantes, humectantes, estabilizadores, reguladores, emolientes, agentes emulsionantes, y agua. En una aplicación específica, la composición incluye

## ES 2 744 425 T3

aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente 5 por ciento en peso de polisorbato 20. Por ejemplo, se incluye una cantidad de aproximadamente 1,0, 1,1, 1,3, 1,4, 1,6, 1,7, 1,9, 1,95, 2,0, 2,05, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,9, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, o 5,0 por ciento en peso.

5 Se divulgan composiciones en las que el polisorbato 20 puede sustituirse con 0,01 por ciento a aproximadamente 1 por ciento de caprilil glicol. Por ejemplo, se incluye una cantidad de aproximadamente 0,01, 0,015, 0,02, 0,025, 0,03, 0,035, 0,05, 0,06, 0,07, 0,075, 0,09, 0,1, 0,2, 0,25, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, o 1,0 por ciento en peso. En otra divulgación específica, el caprilil glicol puede sustituirse con 0,01 por ciento a aproximadamente 1 por ciento de etilhexilglicerina. Por ejemplo, se incluye una cantidad de aproximadamente 0,01, 0,015, 0,02, 0,025, 0,03, 0,035, 0,05, 0,06, 0,07, 0,075, 0,09, 0,1, 0,2, 0,25, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, o 1,0 por ciento en peso. Y en incluso otra divulgación específica, la etilhexilglicerina puede sustituirse con 0,1 por ciento a aproximadamente 3 por ciento de PPG-2 isoceteth-20 acetato. Por ejemplo, se incluye una cantidad de aproximadamente 0,15, 0,3, 0,5, 0,7, 0,75, 0,8, 0,9, 0,95, 1,0, 1,1, 1,3, 1,4, 1,6, 1,7, 1,9, 1,95, 2,0, 2,05, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,9, o 3,0 por ciento en peso. En estas divulgaciones diferentes, los porcentajes en peso de otros ingredientes pueden ajustarse según corresponda. Por ejemplo, en una composición que usa PPG-2 isoceteth-20 acetato al 1,00 por ciento, una cantidad de agua desionizada puede aumentarse o reducirse según corresponda. Las composiciones que se divulgan en este párrafo no forman parte de la invención.

20 La cantidad de agua en la composición final puede ser de aproximadamente 45 a aproximadamente 99 por ciento. Por ejemplo, en una aplicación específica, se incluye agua desionizada en una cantidad de aproximadamente 70, 70,5, 70,3, 70,9, 72,5, 72,9, 73,0, 73,1, 73,3, 73,4, 73,5, 73,6, 73,7, 73,9, 80,1, 80,15, 80,2, o 81,0 por ciento en peso.

25 La composición se formula como un gel tópico basado en agua. En una aplicación específica, el gel es una solución de gel semiviscosa. La solución puede tener una gravedad específica de aproximadamente 1,06 a 1,10, aproximadamente 17,5 por ciento a aproximadamente 21,5 por ciento de sólidos, una viscosidad de aproximadamente 4000 a aproximadamente 8000 centipoise (cps), y un pH de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 4,5.

30 La composición puede incluirse en un limpiador, crema, loción, suero, esencia, bálsamo, o una emulsión (por ejemplo, una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite). Por ejemplo, la composición puede incluirse en un grupo de productos (por ejemplo, crema de día, crema de noche, limpiador, tónico, y gel para el acné), que se prescriben para uso en conjunto, con el fin de maximizar las propiedades de tratamiento para el acné de la composición. La composición puede encontrarse libre de alcohol o sustancialmente libre de alcohol. Las formulaciones pueden incluir más o menos humectantes, aceites, ingredientes botánicos u otros ingredientes donde la composición se ajusta para diferentes tipos de piel (por ejemplo, seca, aceitosa, propensa al acné, combinación, mate, sensible, o piel envejecida).

40 La presente invención incluye un método para preparar una composición de gel para el acné basado en agua. La preparación solubiliza el Bakutrol y permite que se encuentre estable en el gel.

45 El procedimiento que se enumera a continuación en la Tabla B proporciona un ejemplo específico de una preparación de un gel para el acné basado en agua que incluye Bakutrol solubilizado. Los números de ítems que se presentan en la Tabla B son los números de ítems que se presentan en la Tabla A anterior. La cantidad de cada ítem corresponde a los rangos que se presentan en la Tabla A, y en las aplicaciones específicas que se proporcionan anteriormente. Debería comprenderse que la invención no se limita a los porcentajes específicos que se presentan. Una formulación de la invención puede tener compuestos adicionales (que no se describen necesariamente en esta solicitud), compuestos diferentes que reemplazan algunos de los compuestos que se presentan, menor cantidad de los compuestos que se presentan, o cualquier combinación de estos, siempre que se presenten los compuestos que se especifican en las reivindicaciones. Los porcentajes pueden especificarse además en volumen.

50 Debería comprenderse, además, que la invención no se limita a las etapas específicas que se presentan a continuación. Una preparación de la invención puede tener etapas adicionales (que no se describen necesariamente en esta solicitud), etapas diferentes que reemplazan algunas de las etapas que se presentan, menor cantidad o una subetapa de las etapas que se presentan, o etapas en un orden diferente con respecto al que según se presentan, o cualquier combinación de estas, siempre que se presenten las etapas que se especifican en las reivindicaciones. Además, las etapas en otras aplicaciones de la invención pueden no ser exactamente equivalentes con respecto a las etapas que se presentan y pueden modificarse o alterarse según resulta apropiado para una aplicación en particular o basarse en los datos o situación, siempre que se presenten las etapas que se especifican en las reivindicaciones.

60 Tabla B

Número de etapa	
1	En un primer tanque de procesamiento, que se equipa con un mezclador de hélice y barrido lateral, agregar ítem #1 (agua desionizada). Comenzar mezcla de alta velocidad,

## ES 2 744 425 T3

2	Rociar en ítem #2. Mezclar hasta que sea completamente uniforme y libre de grumos.
3	Calentar a 70-75 grados Celsius. Agregar ítem #3 e ítem #4. Mezclar hasta que sea uniforme. Enfriar a 60-65 grados Celsius.
4	En un recipiente por separado, agregar ítem #5 e ítem #6. Calentar a 60-65 grados Celsius hasta que sea uniforme. Agregar al primer tanque de procesamiento. Mezclar hasta que sea uniforme. Enfriar a 55-60 grados Celsius.
5	Agregar ítem #7 e ítem #8. Mezclar hasta que sea uniforme. Enfriar a 50-55 grados Celsius.
6	Premezclar ítem #9 e ítem #10. Agregar lentamente al primer tanque de procesamiento. Mezclar hasta que se uniforme. Enfriar a 40-50 grados Celsius.
7	Premezclar ítem #11 e ítem #12. Agregar al primer tanque de procesamiento. Mezclar hasta que sea uniforme.
8	Premezclar ítem #13 e ítem #14. Agregar al primer tanque de procesamiento. Mezclar hasta que se uniforme. Enfriar a 40-45 grados Celsius.
9	Agregar ítem #15. Mezclar hasta que sea uniforme.
10	Premezclar ítem #16, ítem #17, e ítem #18A Agregar al primer tanque de procesamiento. Mezclar hasta que sea completamente uniforme.
11	Procesar QS con agua desionizada si resulta necesario. Continuar mezclando y enfriando a 35 grados Celsius.

5 En otra divulgación específica, en la etapa 10, el ítem #18A (polisorbato 20) puede sustituirse con una cantidad de caprilil glicol (ítem #18B), mientras que otras etapas e ingredientes son los mismos según se presentan en la Tabla B.

10 En otra divulgación específica, en la etapa 10, el caprilil glicol puede sustituirse con una cantidad de etilhexilglicerina (ítem #18C). E incluso en otra divulgación específica, en la etapa 10, la etilhexilglicerina puede sustituirse con una cantidad de PPG-2 isoceteth-20 acetato (ítem #18D). En estas divulgaciones diferentes, el porcentaje en peso de otros ingredientes puede ajustarse según corresponda. Por ejemplo, en una composición usando PPG-2 isoceteth-20 acetato al 1,0 por ciento, una cantidad de agua desionizada puede reducirse o aumentarse según corresponda. Las etapas que se divulgan en este párrafo no forman parte de la invención.

15 Esta descripción de la invención se ha presentado con los propósitos de ilustración y descripción. No se pretende ser exhaustivo o limitar la invención a la forma precisa que se describe, y muchas modificaciones y variaciones son posibles según las enseñanzas anteriores. Las realizaciones se eligieron y describieron con el fin de explicar de la mejor manera los principios de la invención y sus aplicaciones prácticas. Esta descripción permitirá que otros expertos en la técnica utilicen y pongan en práctica la invención de la mejor manera en diversas realizaciones y con diversas modificaciones según resultan adecuadas a un uso en particular. El alcance de la invención se define por las reivindicaciones siguientes.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un método para preparar un gel antiacné basado en agua que comprende:  
mezclar agua desionizada e hidroxietilcelulosa para obtener una primera mezcla;  
aplicar calor a la primera mezcla hasta que la primera mezcla alcanza aproximadamente 75 grados Celsius;
- 10 agregar ácido etilendiaminotetraacético disódico (EDTA) y ácido carboxílico de la pirrolidona sódico (PCA) a la primera mezcla y mezclar para obtener una segunda mezcla;  
permitir que la segunda mezcla se enfríe de 60 a 65 grados Celsius;
- 15 mezclar butilenglicol y ácido salicílico para obtener una tercera mezcla;  
aplicar calor a la tercera mezcla hasta que la tercera mezcla alcanza aproximadamente 65 grados Celsius;  
mezclar la tercera mezcla y la segunda mezcla en conjunto para obtener una cuarta mezcla;
- 20 permitir que la cuarta mezcla se enfríe de 55 a 60 grados Celsius;  
agregar ácido glicólico y ácido láctico a la cuarta mezcla y mezclar para obtener una quinta mezcla;
- 25 permitir que la quinta mezcla se enfríe de 50 a 55 grados Celsius;  
mezclar agua desionizada e hidróxido de sodio para obtener una sexta mezcla;  
mezclar la sexta mezcla y la quinta mezcla en conjunto para obtener una séptima mezcla;
- 30 permitir que la séptima mezcla se enfríe de 45 a 50 grados Celsius;  
mezclar agua desionizada y extracto de hoja de perilla ocymoides para obtener una octava mezcla;
- 35 mezclar la octava mezcla y la séptima mezcla para obtener una novena mezcla;  
mezclar agua desionizada y extracto de fruto de olea europaea para obtener una décima mezcla;  
mezclar la décima mezcla y novena mezcla para obtener una undécima mezcla;
- 40 permitir que la undécima mezcla se enfríe de 40 a 45 grados Celsius;  
agregar benzoato de sodio a la undécima mezcla y mezclar para obtener una duodécima mezcla;
- 45 solubilizar un extracto de *Psoralea Corylifolia* hidrolizada no solubilizada para obtener un extracto de *Psoralea Corylifolia* hidrolizada solubilizada que comprende mezclar el extracto de *Psoralea Corylifolia* hidrolizada no solubilizada, bisabolol, y polisorbato 20 para obtener un decimotercera mezcla, y mezclar la decimotercera mezcla y la duodécima mezcla para obtener una decimocuarta mezcla, en el que la decimocuarta mezcla comprende el extracto de *Psoralea Corylifolia* hidrolizada solubilizada;
- 50 permitir que la decimocuarta mezcla se enfríe a 35 grados Celsius;  
obteniendo así una mezcla acuosa que resulta una combinación de las mezclas duodécima y decimotercera, en la que la mezcla acuosa comprende el gel antiacné basado en agua.
- 55 2. El método de la reivindicación 1, que comprende,  
además: agregar peróxido de benzoilo a la decimotercera mezcla.
- 60 3. El método de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que la mezcla acuosa comprende al menos uno de un retinoide o un antibiótico.
- 65 4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el extracto de *Psoralea Corylifolia* hidrolizada comprende bakuchiol.
5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el extracto de *Psoralea Corylifolia* hidrolizada se solubiliza en la decimotercera mezcla sin el uso de un constituyente de alcohol.

6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el extracto de *Psoralea Corylifolia* hidrolizada comprende bakuchiol y una proporción de una cantidad de bakuchiol con respecto a una cantidad de bisabolol es de aproximadamente 10:1.
- 5
7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el extracto de *Psoralea Corylifolia* hidrolizada comprende bakuchiol y una proporción de una cantidad de ácido salicílico con respecto a una cantidad de bakuchiol es de aproximadamente 10:1.
- 10
8. El gel antiacné basado en agua que se obtiene mediante el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso en un método de tratamiento para el acné en un sujeto, comprendiendo el método la aplicación del gel antiacné basado en agua a un área de acné en el sujeto.