

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 797 394**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 8/19</b>	(2006.01)	<b>A61K 33/30</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/365</b>	(2006.01)	<b>A61K 8/27</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/46</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/19</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/04</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/315</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/63</b>	(2006.01)		
<b>A61Q 19/10</b>	(2006.01)		
<b>A61P 17/10</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/191</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/56</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/704</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.05.2012 PCT/EP2012/060072**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2012 WO12163928**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.05.2012 E 12729386 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2020 EP 2713991**

54 Título: **Composición tópica de limpieza para su uso en pacientes con acné**

30 Prioridad:

**27.05.2011 US 201161490850 P**  
**30.09.2011 FR 1158869**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**02.12.2020**

73 Titular/es:

**GALDERMA S.A. (100.0%)**  
**Zugerstrasse 8**  
**6330 Cham, CH**

72 Inventor/es:

**NADAU FOURCADE, KARINE**

74 Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

ES 2 797 394 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 tópica de limpieza para su uso en pacientes con acné

- 5 [0001] La presente invención se refiere a composiciones de limpieza para aplicación tópica, estables y con buena tolerabilidad y a sus usos como productos cosméticos o farmacéuticos, donde dichas composiciones se usan para limpiar la piel, preferiblemente de pacientes con acné, sin comprometer la barrera cutánea o sin dar como resultado un exceso de compensación de la producción de sebo como se define en las reivindicaciones.
- 10 [0002] El acné es una patología multifactor común que ataca a la piel rica en glándulas sebáceas (cara, área de los hombros, brazos y áreas intertriginosas). Es la forma más común de dermatosis. Los siguientes cinco factores patogénicos desempeñan una función determinante en la formación del acné:
- 15 1. predisposición genética;
  2. sobreproducción de sebo (seborrea);
  3. andrógenos;
  4. trastornos de queratinización folicular (comedogénesis); y
  5. colonización bacteriana y factores inflamatorios.
- 20 [0003] Existen varias formas de acné, cuyo factor común es el ataque a los folículos pilosebáceos. Se pueden mencionar en particular el acné conglobata, el acné queloideo de la nuca, el acné medicamentoso, el acné miliar recurrente, el acné necrótico, el acné neonatal, el acné premenstrual, el acné ocupacional, el acné rosácea, el acné senil, el acné solar y el acné común.
- 25 [0004] El acné común, también conocido como acné juvenil polimórfico, es el más común. Comprende cuatro grados:
- el grado 1 corresponde al acné comedoniano caracterizado por una gran cantidad de comedones abiertos y/o cerrados y de microquistes;
  - 30 – el grado 2, o acné papulopustular, es de gravedad leve a moderada. Se caracteriza por la presencia de comedones abiertos y/o cerrados, de microquistes, pero también de pápulas y pústulas rojas. Afecta principalmente a la cara y deja pocas cicatrices;
  - el grado 3, o acné papulocomedoniano, es más grave y se extiende a la espalda, el pecho y los hombros. Va acompañado de una gran cantidad de cicatrices;
  - 35 – el grado 4, o acné noduloquístico, va acompañado de numerosas cicatrices. Muestra nódulos y también pústulas carmesíes voluminosas y dolorosas.
- [0005] Las diversas formas de acné descritas anteriormente se pueden tratar con agentes activos tales como agentes antiborreicos y antiinfecciosos, por ejemplo, peróxido de benzoilo (en particular el producto Eclaran® vendido por la empresa Pierre Fabre), con retinoides como tretinoína (en particular el producto Retacnyl® vendido por la compañía Galderma) o isotretinoína (el producto Roaccutane® vendido por Laboratoires Roche), o bien con derivados del ácido naftoico. Los derivados del ácido naftoico como, en particular, el ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxi-fenil]-2-naftoico, comúnmente llamado adapaleno (el producto Differine® vendido por la empresa Galderma), están ampliamente descritos y reconocidos como ingredientes activos que son tan efectivos como la tretinoína para el tratamiento del acné.
- 40 [0006] Algunos eventos adversos (EA) aparecen con productos Rx (con receta médica) (principalmente retinoides tópicos/orales) y producen importantes EA relacionados y efectos secundarios cutáneos frecuentes, como con el Ziana: un 27 % de los sujetos tienen EA relacionados en el sitio de aplicación y el más importante es la sequedad cutánea.
- 50 [0007] De manera general, los tratamientos contra el acné pueden provocar sequedad cutánea, que puede deberse al daño a la barrera cutánea, lo que lleva a una mayor pérdida de agua del estrato córneo (pérdida de hidratación transepidérmica o TEWL, por sus siglas en inglés). Por lo tanto, una barrera cutánea intacta es esencial para el correcto funcionamiento de los elementos físicos y químicos de las acciones protectoras de la piel. El acné influye directamente en la función de barrera cutánea a través del proceso inflamatorio y la sobreproducción de sebo. La producción excesiva de sebo conduce a un desequilibrio de los lípidos de la piel y alteraciones estructurales en componentes clave de la barrera, como una deficiencia de ácidos grasos y también una disminución del colesterol y las ceramidas, lo que a su vez conduce a un aumento de la TEWL. El daño a la barrera cutánea y el aumento de la TEWL pueden agravar el acné. En consecuencia, los dermatólogos reconocen el valor de los productos hidratantes y de limpieza como complementos de los tratamientos prescritos.
- 60 [0008] El registro de Mintel (GNPD) ID 1018248 describe una composición tópica de limpieza para el acné que comprende gluconato de zinc y glicirrizato dipotásico.
- 65

[0009] El régimen de cuidado de la piel recomendado por los dermatólogos para el tratamiento del acné abarca los siguientes pasos:

- 5 Paso 1: Limpieza  
 Paso 2: Medicación (tratamiento Rx)  
 Paso 3: Hidratación y protección

[0010] Es útil disponer de productos para el cuidado de la piel que mejoren los signos/síntomas del acné.

10 [0011] La presente invención se refiere a una composición para ser utilizada en el paso 1 como producto de limpieza. Si bien la limpieza no aborda directamente el mecanismo que causa el acné, se considera que un buen cuidado de la piel que conlleva la limpieza diaria es una parte importante para lograr la salud dermatológica en pacientes con acné.

15 [0012] A menudo existe una tendencia entre los enfermos de acné de "limpiar en exceso". Muchos usan lavados astringentes, exfoliantes y abrasivos en un intento por eliminar completamente el sebo y la suciedad. La limpieza dura es dañina para la piel con acné, particularmente cuando se somete a tratamientos médicos que proporcionan más daño a la barrera cutánea ya comprometida. La limpieza excesiva puede estimular la sobreproducción de sebo y, por lo tanto, puede aumentar la gravedad del acné.

20 [0013] Un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición tópica de limpieza dermatológica/farmacéutica estable y con buena tolerancia, que limpie eficazmente la piel de los pacientes con acné sin comprometer la barrera cutánea ni dar lugar a una compensación excesiva de la producción de sebo. Por lo tanto, en una forma de realización, la presente invención proporciona una composición para reducir los efectos secundarios del acné, por ejemplo para disminuir los eventos adversos secundarios a los tratamientos para el acné (reducir la sequedad cutánea; disminuir el eritema; reducir el prurito/ardor).

[0014] Sorprendentemente, el titular de la patente ha descubierto que la composición que comprende:

- 30 a) zinc coceth sulfato, que tiene una concentración de entre el 1 % y el 10 % de material activo (MA) en relación con el peso total de la composición,  
 b) gluconato de zinc,  
 c) glicirrizato dipotásico

35 responde a las siguientes necesidades:

- 40 – Lavado/limpieza de la piel,  
 – Formulación que regula el sebo,  
 – Con una acción no comedogénica,  
 – Mantener la integridad de la barrera cutánea, y  
 – Con una acción adicional según lo requerido para la aceptabilidad del paciente: una acción de formación de espuma.

45 [0015] Para lograr la acción de limpieza, la presente invención requiere la presencia de al menos un tensioactivo. Para conferir una buena tolerabilidad y no irritación, es decir, para mantener la integridad de la barrera cutánea, un experto en la materia sabe que los tensioactivos no iónicos son los tensioactivos bien tolerados y que podrían usarse. Sin embargo, estos últimos no tienen buenas propiedades espumantes. Los tensioactivos que se sabe que tienen buenas propiedades espumantes tienen los inconvenientes de ser irritantes. El primer problema que se ha de resolver es encontrar los tensioactivos adecuados que confieran a la composición las propiedades de limpieza, así como la buena tolerabilidad y la acción espumante requeridas.

50 [0016] Se describen composiciones con nuevas generaciones de tensioactivos aniónicos suaves adaptados a la piel con acné y a la piel sensible, para proporcionar una composición limpiadora de lavado con espuma y sin jabón según la invención. Los tensioactivos se consideran leves cuando su aplicación da como resultado una hinchazón, fijación e irritación mínimas de la piel. El lauril sulfato de sodio a menudo se selecciona como un ejemplo de referencia de un tensioactivo irritante. Un surfactante suave es menos irritante que el lauril sulfato de sodio, pero también el lauril éter sulfato de sodio.

60 [0017] Un tensioactivo aniónico se designa como tal debido a la presencia de una parte cargada negativamente. La forma general de un tensioactivo aniónico es  $RX^{-}M^{+}$  Donde R es la longitud de la cadena de carbono, M es el grupo neutralizante (como sodio, potasio, magnesio, zinc, amonio, trietanolamina), X es la especie cargada negativamente que puede ser cualquiera de los siguientes: carboxilato, sulfonato, sulfato o fosfato.

[0018] Estos tensioactivos tienen propiedades detergentes y/o limpiadoras. Los tensioactivos aniónicos suaves se describen más específicamente en la siguiente lista:

- 5           – derivados de carboxilato tales como alquil isetionatos o acil isetionatos (sales de sodio, potasio, amonio o magnesio) como el cocoil isetionato de sodio vendido por Clariant con el nombre comercial Hostapon SCI-85G o lauroil metil isetionato llamado Iselux de Innospec, aminoácidos y acil aminoácidos como glutamato, acil glutamato: lauroil glutamato llamado Protelan AGL 95 vendido por Zschimmer & Scharz, capriloil glutamato de sodio también vendido por Zschimmer y Scharz y llamado Protelan AG8, sarcosinato o acil sarcosinato como lauroil sarcosinato de sodio llamado Protelan LS9011 vendido por Zschimmer & Scharz, glicinato o acil glicinato como cocoil glicinato llamado Hostapon SG de Clariant, arginato, alaninato o acilaminato de ácidos grasos, péptidos acilados, cocoil aminoácido de manzana como Proteol APL de SEPPIC, lactilatos o acil lactilatos, Iluril glucosa carboxilato sódico (plantapon LGC sorb de Cognis), laureth-13 carboxilato de sodio.
- 10           – Derivados de sulfato: Alquil sulfatos, alquil éter sulfatos, alquilamida éter sulfatos, alquilarilpoliéter sulfatos, monoglicérido sulfatos tales como zinc coceth sulfato vendido por Zschimmer & Scharz con el nombre comercial Zetesol ZN,
- 15           – Derivados de sulfonato: alquilsulfonatos, alquilamidassulfonatos, alquilarilsulfonatos,  $\alpha$ -olefininsulfonatos y preferentemente  $\alpha$ -olefinsulfonatos  $C_{14}$ - $C_{16}$ , preferiblemente su sal de sodio tal como Hostapur OSB de Clariant, parafinsulfonatos, alquil sulfosuccinatos tales como dioctil sulfosuccinato de sodio, también conocido con el nombre de docusato sódico, alquil éter sulfosuccinatos, alquilamida sulfosuccinatos; alquil sulfoacetatos; alquil tauratos o acial tauratos tales como metil taurato de ácido graso, metil cocoil taurato de sodio vendido por Seppic con el nombre comercial Somepon T25
- 20           – Fosfatos: alquil éter fosfatos, alquil fosfatos

25 [0019] Se divulgan composiciones con una nueva generación de tensioactivos muy suaves adaptados a las pieles con acné y a las pieles sensibles y seleccionados de entre los siguientes para ser utilizados solos o en combinación: zinc coceth sulfato, cocoil isetionato de sodio, lauroil metil isetionato de sodio, metil cocoil taurato de sodio,  $\alpha$ -olefininsulfonatos  $C_{14}$ - $C_{16}$ , preferiblemente sus sales de sodio o derivados de aminoácidos tales como lauroil sarcosinato de sodio o lauroil glutamato de sodio.

30 [0020] En la presente invención, el tensioactivo aniónico usado en la composición es zinc coceth sulfato, cuya parte de zinc tiene un efecto calmante, antiirritante y astringente, beneficioso para el uso de la composición de la invención.

35 [0021] Se describe que los tensioactivos aniónicos tienen una concentración de entre el 0,25 % y el 20 % expresada en peso de material activo (MA) con respecto al peso total de la composición. En una forma de realización descrita, la concentración de tensioactivos aniónicos expresada en peso de material activo (MA) con respecto al peso total de la composición está entre el 1 y el 15 % de MA. El material activo se refiere al porcentaje de tensioactivo puro incluido en una formulación. En muchos casos, los tensioactivos disponibles comercialmente se venden como soluciones acuosas. La cantidad de MS puede variar según la cantidad de agua utilizada para diluir el surfactante puro y el grado de materia prima suministrada por los vendedores comerciales.

40 [0022] En la presente invención, el tensioactivo aniónico es zinc coceth sulfato, en una concentración de entre el 1 % y el 10 % expresada en peso de material activo (MA) con respecto al peso total de la composición. Preferiblemente, la concentración expresada en peso del material activo (MA) con respecto al peso total de la composición para el zinc coceth sulfato está entre 2 % y 8 % de MA.

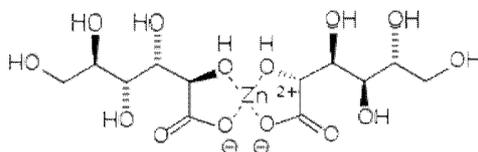
45 [0023] Un experto en la técnica puede usar diversos productos comerciales que contienen zinc coceth sulfato propuesto en diversas diluciones. Algunos productos comerciales específicos proponen zinc coceth sulfato en solución al 25 %, como Zetesol ZN de Zschimmer & Scharz expresado en peso de material activo (MA) en relación con el peso total de la solución. En consecuencia, en una forma de realización preferida alternativa, la cantidad de dicho zinc coceth sulfato (Zetesol ZN) expresada en peso con respecto al peso total de la composición está entre el 5 % y el 40 %, y se prefiere que sea del 19,5 %.

50 [0024] Por lo tanto, en la composición de acuerdo con la invención, un experto en la materia adaptará la concentración correcta del tensioactivo comercial que se utilizará en la composición para alcanzar la concentración exacta necesaria entre el 1 % y el 10 % de material activo en relación con el peso total de la composición.

55 [0025] Según la invención, la composición comprende también gluconato de zinc.

60 [0026] El gluconato de zinc (también llamado *zincum gluconium*) es la sal de zinc del ácido glucónico. Es un compuesto iónico que consta de dos moles de gluconato por un mol de zinc. El gluconato de zinc es una forma popular para la administración de zinc como suplemento dietético.

[0027] El ácido glucónico se encuentra en la naturaleza y se fabrica industrialmente mediante la fermentación de glucosa, típicamente por *Aspergillus niger*, pero también por otros hongos, como *Penicillium*, o por bacterias, por ejemplo *Acetobacter*, *Pseudomonas* y *Gluconobacter*. En su forma pura, es un polvo blanco a blanquecino. También se puede fabricar por oxidación electrolítica, aunque este es un proceso más costoso. Las ventajas son un perfil microbiológico más bajo y una reacción más completa, lo que da lugar a un producto con una vida útil más larga.

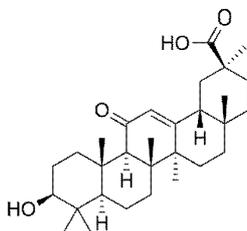


10 [0028] En una forma de realización preferida, la concentración de gluconato de zinc expresada en peso con respecto al peso total de la composición está entre el 0,1 % y el 1 %, preferiblemente entre el 0,15 % y el 0,3 %, más preferiblemente el 0,2 %.

15 [0029] De acuerdo con la invención, la composición también contiene glicirrizato dipotásico.

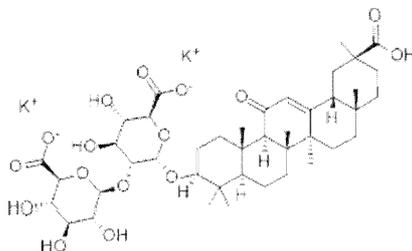
[0030] El ácido glicirricico se deriva de la planta *Glycyrrhiza glabra*, o raíz de regaliz, y es conocido por sus propiedades antiirritantes y antiinflamatorias. Las propiedades calmantes y calmantes de los extractos de regaliz los convierten en candidatos interesantes para su inclusión en tratamientos para afecciones cutáneas sensibles como eczemas, eritema, dermatitis seborreica y prurito.

20 [0031] El ácido glicirretínico es un derivado triterpenoide pentacíclico del tipo beta-amirina obtenido de la hidrólisis del ácido glicirricico (nombres alternativos: glicirricina o ácido glicirricinico), a su vez obtenido de la planta del regaliz. Se utiliza en aromatizantes y enmascara el sabor amargo de compuestos como el aloe y la quinina. Es eficaz en el tratamiento de la úlcera péptica y también tiene propiedades expectorantes (antitusivas). Tiene algunas propiedades farmacológicas adicionales que incluyen actividades antiviral, antifúngica, antiprotozoaria y antibacteriana.



30 Estructura química del ácido glicirretínico

[0032] Como sales y derivados se pueden citar la sal potásica, sal sódica, sal monoamónica, glicirrizato de amonio, succinato disódico, sal dipotásica de ácido glicirricico (glicirrizato dipotásico) o ésteres de dicho ácido como el monoéster de glicerina.



35 Estructura química del glicirrizato dipotásico

40 [0033] En una forma de realización preferida, el glicirrizato dipotásico está a una concentración expresada en peso con respecto al peso total de la composición de entre el 0,1 % y el 1 %, preferiblemente de entre el 0,15 % y el 0,3 %, más preferiblemente del 0,25 %.

[0034] Por lo tanto, un aspecto de la presente invención es una composición que comprende:

- 45 a) zinc coceth sulfato, que tiene una concentración entre el 1 % y el 10 % de material activo (MA) en relación con el peso total de la composición,

- b) gluconato de zinc,
- c) glicirrizato dipotásico.

5 [0035] La composición tiene la ventaja de que limpia la piel, pero también de que ayuda a regular la producción de sebo y a calmar la piel y a resolver los problemas descritos anteriormente.

[0036] La composición es para aplicación tópica y puede ser de cualquier tipo conocido por un experto en la materia.

10 Como ejemplos no limitantes de tipo de composición, la composición puede estar en forma de una solución, un gel o una emulsión. Cuando se prefiere una forma de gel, la composición contiene como constituyente adicional algunos agentes gelificantes, como por ejemplo celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, los carbómeros "insensibles a los electrolitos" como Carbopol ETD2020™ vendido por la empresa Noveon, polisacáridos, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen goma xantana o goma gellan o pectina, la familia de silicato de magnesio y aluminio, silicato de sodio y magnesio, fluorosilicato de magnesio y sodio, silicato de magnesio y sodio y pirofosfato de tetrasodio, la familia de polímeros acrílicos, copolímeros de acrilatos vendidos con los nombres Aqua SF1 por Noveon-lubrizol, polímero reticulado de poliácido-1 (Aqua CC by Npveon), polímero reticulado de acrilatos 4 (Aqua SF2 by Noveon) o copolímero de acrilatos/beheneth-25 betacrilato vendido con el nombre comercial Novethix L-10, polímero de poliácido-13 y poliisobuteno y polisorbato 20 vendido con el nombre SEPIPLUS 400 por la empresa Seppic, y agentes gelificantes de la familia de las poliacrilamidas como la mezcla de copolímero de acrilato-dimetiltaurato de sodio/isohexadecano/polisorbato 80 vendida con el nombre Simulgel 600PHA™ por la compañía Seppic, o la mezcla de poliacrilamida/isoparafina C13-14/laureth-7 como, por ejemplo, la vendida con el nombre Sepigel 305™ por la compañía Seppic, el copolímero de hidroxietil acrilato/acrilato dimetil taurato de sodio con el nombre SEPINOV EMT 10 por la compañía Seppic, y la familia de almidones modificados como el almidón de patata modificado vendido con el nombre de Structure Solanace™, o mezclas de los mismos o agentes que aumentan la viscosidad, tales como cloruro de sodio o mezclas que tienen un efecto sinérgico sobre la viscosidad de los tensioactivos aniónicos, tales como dioleato de metil glucosa PEG-120, palmitato de glicerilo hidrogenado PEG-200 (y) gliceril cocoato o cetareth-30 miristil glicol.

30 [0037] Cuando se prefiere una forma en emulsión, la composición contiene, además del tensioactivo aniónico, gluconato de zinc y glicirrizato dipotásico, al menos un emulsionante y una fase oleosa que puede ser una mezcla de aceites minerales, sintéticos o de silicona.

Más, preferiblemente, según la invención, la composición está en forma de solución acuosa, acuosa-alcohólica o hidroalcohólica.

35 Según una forma de realización preferida, la composición está en forma de una solución y comprende una fase acuosa como constituyente principal del vehículo. La fase acuosa puede estar presente en una cantidad entre el 10 y el 99 % en peso con respecto al peso total de la composición, preferiblemente entre el 50 y el 95 % en peso y preferiblemente comprende agua. Esta agua puede ser agua purificada, agua floral como el agua de aciano o agua de manantial natural o agua mineral, por ejemplo seleccionada de entre agua de Vittel, aguas de la cuenca de Vichy, agua de Uriage, agua de La Roche Posay, agua de Avene o agua de Aix les Bains.

40 [0038] Como se ha indicado anteriormente, la composición de la invención requería propiedades de formación de espuma. El titular de la patente ha descubierto que, para conferir propiedades de formación de espuma especialmente buenas, la composición puede usarse con un envase específico. En dicho envase, el accionamiento de la bomba mecánica aplica las condiciones requeridas para transformar la formulación de limpieza líquida en un producto en forma de espuma. Para producir una espuma, la formulación de limpieza líquida debe pasar a través de una cámara de mezcla, donde se mezcla con aire a medida que pasa a través de uno o más tamices. En general, a medida que disminuye el diámetro del tamiz, aumenta la densidad de la espuma. Además, las formulaciones de baja viscosidad tienden a mezclarse de manera más eficiente con el aire en la cámara de aire y forman grandes cantidades de espuma. Un ejemplo de una bomba mecánica de este tipo es la MINI FOAMER Rexam M3-S10, vendida por la empresa Rexam-Pulvorex-Rieke.

[0039] En otra forma de realización, el pH de la invención está bien controlado y está entre 2 y 7, preferiblemente entre 3 y 6, más preferiblemente alrededor de 4.

55 En una piel sana, el pH superficial típico está entre pH5 y pH6; sin embargo, en el acné patológico, el pH de la superficie de la piel es más básico. El gradiente de pH dentro del estrato córneo (EC) es un factor importante para regular varias de las funciones de barrera homeostática de la piel. El pH del EC saludable tiene una función protectora contra el crecimiento de bacterias patógenas y controla el equilibrio de la microflora normal de la piel, incluyendo *P.acnes*. El pH de la piel se ve afectado por una gran cantidad de factores y un elemento clave es el pH de los productos de detergente aplicados tópicamente. La composición de la invención posee un pH relativamente bajo, que presenta el beneficio de ayudar a la piel a restaurar su acidez natural y contribuir así a controlar el crecimiento de microorganismos. Sorprendentemente, la composición de la invención mantiene estable el pH de la superficie de la piel durante el período de uso de la composición.

65 [0040] La invención también proporciona un método para mejorar y/o prevenir y/o inhibir afecciones dermatológicas relacionadas con el tratamiento del acné. La invención también proporciona un proceso de tratamiento para embellecer la piel o su aspecto superficial, y se aplica a la piel y/o sus anexos de tegumentarios. En una forma de

realización preferida, el tratamiento de la piel es para piel con tendencia acneica o para combatir el aspecto graso de la piel o el cabello.

5 [0041] A lo largo del presente texto, a menos que se especifique lo contrario, se entiende que, cuando se dan intervalos de concentración, se incluyen los límites superior e inferior de dicho intervalo. De manera similar, a menos que se indique lo contrario, las proporciones de los diversos constituyentes de la composición se expresan como porcentaje en peso (masa/masa [m/m] o peso por peso [p/p]) del peso total de dicha composición.

10 [0042] El término "aplicación tópica" pretende significar la aplicación a la piel o las membranas mucosas.

[0043] La composición según la invención puede comprender además al menos uno de los siguientes aditivos mencionados como ejemplo, usados en la composición solos o en combinación:

- 15 – Antioxidantes como la vitamina E y sus derivados, como DL alfa tocoferol o acetato de tocoferol de Roche, vitamina C y sus derivados, como palmitato de ascorbilo (Roche), hidroxitolueno butilado vendido con el nombre de Nipanox BHT por Clariant, hidroxianisol butilado, acetil cisteína, ácido cítrico, metabisulfito de sodio y/o sulfito de sodio.
- vitaminas como la vitamina B<sub>3</sub> (vitamina PP) o niacinamida
- 20 – Agentes calmantes y/o antiirritantes como el copolímero PPG-12/SMDI comercializado por Bertek Pharmaceuticals con el nombre comercial Polyolprepolymer-2 o alantoína o sus derivados o ácido hialurónico, Polyquaternium-51 como lipidure PMB vendido por Rossow, D-pantenol, aloe vera
- Lecitinas, como fosfatidil colina, fosfatidil inositol, fosfatidil etanolamina y ácido fosfatídico. Un ejemplo de fosfolípido comercialmente disponible utilizado en la industria farmacéutica es Phospholipon 90H, que es suministrado por Phospholipid GMBH.
- 25 – Colesterol o derivados del colesterol como los ésteres de colesterol.
- Conservantes: tales como cloruro de benzalconio, bronopol, clorhexidina, clorocresol y sus derivados, alcohol etílico, fenoxietanol, sorbato potásico, benzoato sódico, diazolidinilurea, alcohol bencílico, parabenos o mezclas de los mismos, metilparabenos vendidos con el nombre Nipagin M por Clariant, propilparabenos vendidos con el nombre Nipasol de Clariant, una mezcla de parabenos que también vende Clariant con el nombre comercial Nipastat.
- 30 – ácidos tales como ácido cítrico, ácido láctico, citrato de sodio, trietanolamina, aminometilpropanol, hidróxido de sodio, diisopropanolamina,
- agentes quelantes como EDTA o sus sales con, por ejemplo, EDTA disódico,
- Humectantes como propilenglicol, glicerina, pentilenglicol, 1-2 hexandiol o caprililglicol.
- 35 – agentes humectantes como las familias de poloxámeros y/o glicoles y más particularmente Synperonic PE/L44 y/o Synperonic PE/L62 y/o compuestos tales como propilenglicol, dipropilenglicol, propilenglicol dipelargonato, lauroglicol, etoxidiglicol, docusato sódico.
- Potenciador de la espuma seleccionado de, pero sin limitarse a, polietilenglicol tal como, por ejemplo, PEG-75, o monocaprilato de glicerilo (Imwitor 308 de Sasol), cocamidopropil hidroxisultaina (Mirataine CBS de Rhodia), sesquicaprilato de sorbitán (Antil soft SC de Evonick) utilizado en la composición solos o en combinación.
- 40 – Ingredientes que proporcionan una suavidad de la espuma seleccionados de entre PEG-7 gliceril cocoato, PEG 200 gliceril palmato hidrogenado (Antil 200 de Evonick), tereftalato de polipropileno (Aristoflex PEA de Clariant), alquil lactato C12-13 (Cosmacol ELI de Sasol) utilizados en la composición solos o en combinación.
- 45 – Agentes solubilizantes de perfume tales como aceite de ricino hidrogenado PEG-40, aceite de ricino hidrogenado PEG-60, polisorbato 80, polisorbato 20.
- Perfume o ingredientes que proporcionan fragancia a la composición, tales como aceites naturales o esenciales.
- 50 – Agentes de reengrase como Lamesoft PO 65 de Cognis (coco-glucósido y gliceril oleato) softigen 767 (glicéricos PEG-6 caprílico/cáprico) de Sasol.

55 [0044] Los aditivos están presentes en la composición de la invención en proporciones que varían del 0 al 20 % en peso total de la composición.

[0045] La invención también se refiere al uso de la composición para lavar la piel de pacientes con acné tanto en tratamientos activos como en el mantenimiento a largo plazo.

60 [0046] La invención se refiere al uso de la composición para lavar la piel acneica, en donde la función de barrera de la piel queda intacta.

[0047] La invención se refiere también al uso de la composición para regular la producción de sebo, con el fin de mantener un pH saludable de la piel.

[0048] La presente invención se ilustrará a continuación por medio de los siguientes ejemplos, que no pueden limitar el alcance de la presente invención.

**Ejemplos:**

5

**Ejemplo 1:**

[0049]

<b>Composición</b>	<b>%</b>
Agua purificada	c.s.p. 100
Zinc coceth sulfato (25 % en agua)	19,50
Glicerina	4
Glicirrizato dipotásico	0,25
Gluconato de zinc	0,20
Gliceril palmato hidrogenado PEG-200 y gliceril cocoato PEG -7	0,30
PEG -75	2
Benzoato sódico	0,20
EDTA disódico	0,10
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,25
Fragancia	0,25

10 pH = 4,62

**Ejemplo 2**

[0050]

15

<b>Composición</b>	<b>%</b>
Agua purificada	c.s.p. 100
Zinc coceth sulfato (25 % en agua)	19,50
Glicerina	4
Glicirrizato dipotásico	0,25
Gluconato de zinc	0,20
Gliceril palmato hidrogenado PEG-200 y gliceril cocoato PEG-7	0,30
PEG-75	2
Benzoato sódico	0,20
EDTA disódico	0,10
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,25
Coco-glucósido/gliceril oleato	2
Glicerilmonocaprilato	1
Polyquaternium-51	0,2

pH = 4,25

**Ejemplo 3**

[0051]

20

<b>Composición</b>	<b>%</b>
Agua purificada	c.s.p. 100
Metil lauroil isetionato de sodio (85 % de pureza)	4
zinc coceth sulfato (25 % en agua)	8
Glicerina	4
Glicirrizato dipotásico	0,25
Gluconato de zinc	0,20
gliceril palmato hidrogenado PEG-200 y gliceril cocoato PEG -7	0,30
PEG-75	2
benzoato sódico	0,20
EDTA disódico	0,10
Ácido cítrico	0,15

pH = 4,10

**Ejemplo 4 (ejemplo de referencia)**

[0052]

Composición	%
Agua purificada	c.s.p. 100
Olefin sulfonato de sodio C14-C16	5
Glicerina	4
Glicirrizato dipotásico	0,25
Gluconato de zinc	0,20
Gliceril palmato hidrogenado PEG-200 y gliceril cocoato PEG -7	0,30
Cocamidopropil hidroxisulfatina	1
Sesquicaprilato de sorbitán	0,30
Benzoato sódico	0,20
EDTA disódico	0,10
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,25
Fragancia	0,25

5 **Ejemplo 5 (ejemplo de referencia):**

[0053]

Composición	%
Agua purificada	c.s.p. 100
Coccol aminoácido de sodio de manzana (32 % en agua)	16
Glicerina	4
Glicirrizato dipotásico	0,25
Gluconato de zinc	0,20
Gliceril palmato hidrogenado PEG-200 y gliceril cocoato PEG -7	0,30
PEG-75	2
Benzoato sódico	0,20
EDTA disódico	0,10
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,25
Fragancia	0,25

10 **Ejemplo 6 :**

[0054]

Composición	%
Agua purificada	c.s.p. 100
Zinc coceth sulfato (25 % en agua)	10
Lauroil sarcosinato de sodio (30 % en agua)	8
Glicerina	4
Glicirrizato dipotásico	0,25
Gluconato de zinc	0,20
Gliceril palmato hidrogenado PEG-200 y gliceril cocoato PEG -7	0,30
PEG-75	2
Benzoato sódico	0,20
EDTA disódico	0,10
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,25
Fragancia	0,25
Ácido cítrico	0,80

pH = 4,09

15

**Ejemplo 7 :**

[0055]

Composición	%
Agua purificada	c.s.p. 100
Zinc coceth sulfato (25 % en agua)	11

ES 2 797 394 T3

Lauroil sarcosinato de sodio (30 % en agua)	2,2
Lauroil glutamato de sodio (37 % en agua)	4,4
Glicerina	4
Glicirrizato dipotásico	0,25
Gluconato de zinc	0,20
Gliceril palmato hidrogenado PEG-200 y gliceril cocoato PEG-7	0,30
PEG-75	2
Benzoato sódico	0,20
EDTA disódico	0,10
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,25
Fragancia	0,25
Ácido cítrico	0,80

pH = 4,13

**Ejemplo 8**

5 [0056]

Composición	%
Agua purificada	c.s.p. 100
Cocoetil isetionato de sodio (85 % de pureza)	1
Zinc coceth sulfato (25 % en agua)	10
Glicerina	4
Glicirrizato dipotásico	0,25
Gluconato de zinc	0,20
Gliceril palmato hidrogenado PEG-200 y gliceril cocoato PEG -7	0,30
PEG-75	2
EDTA disódico	0,10
Fenoxietanol	0,80
Benzoato sódico	0,20
Ácido cítrico	0,15

pH = 3,84

**Ejemplo 9 (ejemplo de referencia):**

10 [0057]

Composición	%
Agua purificada	c.s.p. 100
Metil oleoil taurato de sodio (63 % de pureza)	3
Glicerina	4
Glicirrizato dipotásico	0,25
Gluconato de zinc	0,20
Sorbato potásico	0,20
Caprililglicol	0,40
PEG-75	2
Sesquicaprilato de sorbitán	0,30
EDTA disódico	0,10
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,25
Fragancia	0,25

pH = 5,58

**Ejemplo 10 (ejemplo de referencia):**

[0058]

Composición	%
Agua purificada	c.s.p. 100
Lauril glucosa carboxilato de sodio y lauril glucósido (35 % en agua)	5
Glicerina	4

Glicirrizato dipotásico	0,25
Gluconato de zinc	0,20
Sorbato potásico	0,80
Fenoxietanol	0,20
PEG-75	2
EDTA disódico	0,10

pH = 5,59

**Ejemplo 11 :**

5 [0059]

Composición	%
Agua purificada	c.s.p. 100
Zinc coceth sulfato (25 % en agua)	19,50
Glicerina	4
Glicirrizato dipotásico	0,50
Gluconato de zinc	0,80
Gliceril palmato hidrogenado PEG-200 y gliceril cocoato PEG -7	0,30
PEG-75	2
Benzoato sódico	0,20
EDTA disódico	0,10
PEG -40 aceite de ricino hidrogenado	0,25
Fragancia	0,25

**Ejemplo 12 :**

10 [0060]

Composición	%
Agua purificada	c.s.p. 100
Zinc coceth sulfato (25 % en agua)	11
Lauroil sarcosinato de sodio (30 % en agua)	2,2
Lauroil glutamato de sodio (37 % en agua)	4,4
Glicerina	4
Glicirrizato dipotásico	0,15
Gluconato de zinc	0,10
gliceril palmato hidrogenado PEG-200 y gliceril cocoato PEG-7	0,30
PEG-75	2
Fenoxietanol	0,50
EDTA disódico	0,10
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,25
Fragancia	0,25
Ácido cítrico	0,80

**Ejemplo 13 : Prueba de uso para evaluar el daño a la barrera cutánea utilizando la composición según la invención**

15

[0061] Objetivo: Prueba de uso para evaluar el rendimiento de limpieza del lavado con espuma en sujetos con acné en tratamiento contra el acné.

20

[0062] Pacientes: 45 pacientes con acné de 12 a 45 años (78 %: 12-19 años).

[0063] Protocolo: La composición de limpieza según el Ejemplo 1 se usó dos veces al día, mañana y noche, durante cuatro semanas consecutivas.

25

[0064] Los pacientes en tratamiento contra el acné también usaron una crema hidratante una vez al día por la mañana. La hidratación de la piel se evaluó mediante dos métodos diferentes (pérdida de hidratación transepidérmica o TEWL, capacitancia de la piel). Las mediciones se tomaron al inicio del estudio y después de 7, 14 y 28 días de uso del producto.

Resultados:

[0065]

- Con respecto al inicio, la TEWL no cambió significativamente durante 14 días de uso.
- El día 28 hubo una disminución estadísticamente significativa de la TEWL con respecto al inicio ( $p < 0,05$ ).

[0066] No hubo cambios estadísticamente significativos en la capacitancia de la piel, una medición directa de la hidratación de la piel, durante 28 días. Numéricamente, la hidratación de la piel aumentó con respecto al inicio a lo largo del estudio.

[0067] Conclusiones: En pacientes con acné sometidos a tratamiento médico, en función de la TEWL y las mediciones de hidratación, el uso de la composición de limpieza según el Ejemplo 1 no produce daños en la barrera cutánea durante la limpieza.

**Ejemplo 14 : Prueba de uso para evaluar la regulación del sebo de la superficie de la piel usando la composición según la invención**

[0068] Objetivo: Prueba de uso para evaluar el efecto del producto de prueba sobre los niveles de sebo en la superficie de la piel en pacientes adultos con acné leve a moderado que no están sometidos a un tratamiento contra el acné.

[0069] Pacientes: 25 pacientes adultos (18-35 años).

[0070] Protocolo: Los participantes usaron la composición según el ejemplo 1 dos veces al día, mañana y noche, durante seis semanas consecutivas junto con sus productos hidratantes y de maquillaje habituales. No se permitió el cambio de productos habituales o el uso de cualquier producto medicado para el acné durante el curso del estudio. Se tomaron mediciones con un Sebumeter (Courage-Khazaka, SM 810, Alemania) en el área de la zona T de la frente (cuadrados de 2x2 cm) los días 14, 28, 42 y una semana después de la finalización de la prueba el día 49.

Resultados:

[0071]

- Hubo una reducción rápida y significativa en los niveles de sebo inmediatamente después del primer uso del producto.
- Los niveles de sebo disminuyeron durante todo el estudio durante 42 días en relación con el valor basal.
- El día 49, una semana después de que se detuviera el uso del lavado, los niveles de sebo fueron los mismos que al inicio del estudio, lo que demuestra que no hay efecto rebote.

[0072] Conclusión: La composición 1 es eficaz para reducir los niveles de sebo en la superficie de la piel inmediatamente después del uso, un punto fundamental en la evaluación de la eficacia de un limpiador, y parece controlar los niveles de sebo en la superficie cuando se usa diariamente. Después de una semana de seguimiento no hay efecto rebote.

**Ejemplo 15 : Prueba de uso para evaluar el efecto de la composición según la invención sobre el pH de la piel**

[0073] Objetivo: Prueba de uso para evaluar el efecto del producto de prueba sobre los niveles de pH de la superficie de la piel en pacientes adultos con acné leve a moderado que no están sometidos a un tratamiento contra el acné.

[0074] Pacientes: 25 pacientes adultos (18-35 años).

[0075] Protocolo: Los participantes usaron la composición de limpieza según el ejemplo 1 dos veces al día, mañana y noche, durante seis semanas consecutivas junto con sus productos hidratantes y de maquillaje habituales. No se permitió cambiar estos productos ni utilizar ningún medicamento para el acné durante el curso del estudio. Las mediciones de pH se tomaron por triplicado en el centro de la mejilla usando un medidor de pH (Courage-Khazaka, Alemania) los días 14, 28, 42 y una semana después de la finalización de la prueba el día 49.

[0076] Resultados: Los valores de pH permanecieron constantes durante todo el período de prueba.

[0077] Conclusión: El uso de la composición 1 no daña la barrera cutánea como se evidencia por un pH estable de la superficie de la piel durante 6 semanas de uso.

**Ejemplo 16 : Prueba para medir el potencial de sensibilización de la composición según la invención.**

[0078] Objetivo: Confirmar que la composición según el ejemplo 1 no produce reacciones alérgicas en la piel humana en las condiciones de exposición maximizadas de esta prueba estándar.

5 [0079] Sujetos: 215 voluntarios sanos, de edades comprendidas entre 18 y 65 años (media 45,5 ± 11,7) años.

[0080] Protocolo: Durante la fase de provocación (3 semanas) se aplicaron materiales de prueba tres veces por semana bajo oclusión en la piel. Los parches se eliminaron después de ~ 48 horas y cualquier reacción cutánea se evaluó visualmente en una escala de 1-5 a las 48, 72 y 96 horas. La fase de descanso de 2 semanas fue seguida por la fase de provocación de 1 semana, cuando los materiales de prueba se aplicaron nuevamente a la piel y se realizó una evaluación visual a las 48, 72 y 96 horas. Se usó Aqua demineata como control negativo.

Resultados:

15 [0081]

- No se observó irritación durante la fase de inducción.
- No se registraron reacciones alérgicas.

[0082] Conclusión: la composición según el ejemplo 1 no induce ninguna reacción alérgica ni muestra ningún potencial de sensibilización.

**Ejemplo 17 : Prueba para confirmar la buena tolerabilidad de la composición según la invención.**

[0083] Objetivo: Evaluar la tolerabilidad del lavado espumante en sujetos con acné en tratamiento antiacné.

25 [0084] Pacientes: 91 pacientes con acné de 12 a 45 años (78 %: 12-19 años).

[0085] Protocolo: La composición según el ejemplo 1 se usó dos veces al día, mañana y noche durante cuatro semanas consecutivas.

30 [0086] Los pacientes estaban en tratamiento contra el acné y usaban una crema hidratante una vez al día por la mañana. La piel fue examinada por un dermatólogo acreditado al inicio del estudio y en visitas posteriores (días 7, 14, 28). Se les pidió a los sujetos que informaran de cualquier irritación subjetiva (prurito, opresión, ardor y escozor) que pudieran haber experimentado al usar el producto de prueba.

Resultados:

[0087]

- El dermatólogo no observó cambios estadísticamente significativos con respecto al valor basal, en eritema, edema o aspereza después de 14 o 28 días de uso.
- Los pacientes no informaron ningún cambio significativo, en relación con el valor inicial, en el grado de ardor, prurito, escozor o tirantez después de 7, 14 o 28 días de uso.

45 [0088] Conclusiones: Los datos tanto del dermatólogo como de los sujetos indican que la composición según el ejemplo 1 utilizada en combinación con una crema hidratante (una vez al día) es bien tolerada y no irritante en pacientes con acné sometidos a tratamiento contra el acné.

**Ejemplo 18 : Evaluación de la comedogenicidad de la composición según la invención.**

50 [0089] Objetivo: Evaluar la comedogenicidad de un lavado facial con espuma según el ejemplo 1 en adultos con acné leve\*.

[0090] Pacientes: 40 sujetos con acné leve de 18 a 35 años.

55 [0091] Protocolo: La composición según el ejemplo 1 se usó dos veces al día durante cuatro semanas consecutivas. La comedogenicidad se evaluó mediante recuentos de lesiones de acné (comedones, pápulas y pústulas abiertas y cerradas) realizadas por un evaluador clínico experimentado.

Resultados:

[0092]

- Después de 28 días de uso, hubo una mejora significativa en el recuento de lesiones de acné no inflamatorias (comedones abiertos y cerrados) en comparación con el valor basal.

- No hubo cambios significativos en el recuento de lesiones de acné inflamatorias (pápulas y pústulas) o totales (inflamatorias y no inflamatorias) de la cara completa después de 28 días de uso.

5 [0093] Conclusiones: La composición según el ejemplo 1 parece no ser comedogénica y eficaz para mejorar el recuento de lesiones de comedones.

**Ejemplo 19 : Evaluación de la aceptabilidad cosmética de la composición según la invención.**

10 [0094] Objetivo: Prueba de uso para evaluar la aceptabilidad cosmética de la composición de limpieza espumante según el ejemplo 1 en sujetos con acné en tratamiento contra el acné.

[0095] Pacientes: 91 pacientes con acné de 12 a 45 años (78 %: 12-19 años).

15 [0096] Protocolo: El lavado se usó dos veces al día durante cuatro semanas consecutivas, mañana y noche, y se enjuagó con agua. Los pacientes estaban en tratamiento contra el acné y usaban una crema hidratante una vez al día por la mañana. Los participantes completaron un cuestionario después de 28 días de uso.

20 [0097] Resultados: Después de 28 días de uso, hubo una proporción significativa ( $P \leq 0,05$ ) de los sujetos que probaron el lavado espumoso que consideró que el producto era fácil de usar, calmó su piel de la irritación del tratamiento contra el acné, proporcionó una sensación de limpieza saludable, fue fácil de incorporar en su rutina diaria de cuidado de la piel y recomendaría el lavado a sus familiares y amigos.

25 [0098] Conclusiones: Los pacientes con acné tuvieron una opinión muy positiva de la composición del ejemplo 1 según la invención. Lo encontraron agradable y fácil de usar, calmó su piel de la irritación del tratamiento contra el acné y la ayudó a parecer menos grasienta. El lavado fue cosméticamente aceptable y fácil de incorporar en las rutinas diarias de cuidado de la piel.

**REIVINDICACIONES**

1. Composición tópica de limpieza que comprende:

- 5           a) zinc coceth sulfato, que tiene una concentración de entre el 1 % y el 10 % de material activo (MA) en relación con el peso total de la composición,  
          b) gluconato de zinc,  
          c) glicirrizato dipotásico.

10          2. Composición según la reivindicación 1 para su uso en un método para mejorar la piel de un individuo con acné administrando a dicho individuo que lo necesita dicha composición.