



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 292 632**

51 Int. Cl.:
A61K 31/197 (2006.01)
A61K 31/785 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01980358 .4**
86 Fecha de presentación : **07.09.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1335700**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **20.08.2003**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende agentes quelantes/secuestrantes y su uso dermatológico.**

30 Prioridad: **11.09.2000 EP 00203131**
26.10.2000 EP 00203737

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2008

73 Titular/es: **JOHNSON & JOHNSON GmbH**
Kaiserswerther Strasse 270
40474 Düsseldorf, DE

72 Inventor/es: **Fernandez-Kleinlein, Elena;**
Hauser, Matthias;
Biehl, Petra y
Von Stetten, Otto

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 292 632 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).

ES 2 292 632 T3

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que comprende agentes quelantes/secuestrantes y su uso dermatológico.

5 Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un agente quelante y uno secuestrante y opcionalmente otros componentes. La invención se refiere también a la preparación de dichas composiciones y a su uso en la prevención o tratamiento tópico de afecciones de la piel tales como eccema, irritación y sequedad de la piel, así como al uso de estas composiciones para hacer al agua más compatible con la piel.

10 **Antecedentes de la invención**

El agua es omnipresente en la biosfera y es una parte integral e incluso la parte más abundante del cuerpo humano, incluyendo su parte externa, más en particular la piel. Sin embargo, en ciertas circunstancias el agua puede tener efectos negativos sobre el cuerpo humano, en particular sobre la piel. De hecho, el “abanico de beneficios” del agua es bastante pequeño comparado con ciertos otros compuestos químicos, que tienen un factor de seguridad de aproximadamente 4 a 5. Los efectos indeseados del agua, especialmente con respecto a la piel, dependen en gran medida de la calidad del agua. Esto último, depende a su vez de ciertos componentes que están presentes en el agua, en particular de la presencia de componentes iónicos. Aunque se sabe que incluso el agua pura puede secar una piel sana. El agua dura, por otro lado, puede conducir a precipitados de calcio sobre la piel que pueden provocar secado, irritación e incluso eccema atópico. Se ha demostrado que la incidencia del eccema atópico en niños en edad escolar es mayor en áreas con un agua dura comparado con áreas con agua blanda. Otro problema asociado con el uso del agua dura es la disminución del rendimiento de los limpiadores cosméticos.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es evitar estos efectos secundarios indeseados del agua a la piel y en particular evitar la incidencia de secado, irritación y eccema atópico. Otro objeto es hacer al agua más compatible con la piel y proporcionar nuevas composiciones que carezcan de los efectos negativos relacionados con el uso del agua y en particular el uso del agua dura.

Otro objeto más es proporcionar composiciones que evitan la formación de precipitados de calcio, conduciendo de esta manera a una piel más sana, mientras que al mismo tiempo mejoran el rendimiento de los limpiadores tales como, por ejemplo, jabones, champús, geles de ducha y similares.

Los documentos EP-0884344 y EP-0884380 describen composiciones tensioactivas suaves que comprenden derivados hidrófobos de ácido poliaspártico modificado para uso cosmético y limpiador. Se muestra que estas composiciones son suaves, pero no se menciona nada sobre la calidad del agua o la compatibilidad del agua con la piel, sólo se da una descripción de la acción antimicrobiana.

El documento EP-0958811 describe ácido poliaspártico modificado en emulsiones basadas en aceite/agua para usar en aplicaciones cosméticas tales como cremas de día o de noche, cremas hidratantes, lociones corporales y similares.

El documento EP-0959093 describe una pasta de pigmento que contiene derivados de ácido poliaspártico.

El documento WO-00/49121 describe composiciones para lavado y limpieza, conteniendo dichas composiciones ácido poliaspártico secado por pulverización y/o iminodisuccinatos.

El documento US-5.540.863 describe poliaminoácidos o sus sales mezclados con ácido cítrico o sus sales usados para quelar iones calcio.

El documento EP-0412705 describe un sistema de vehículo para proporcionar una reología deseable de los productos formulados con el mismo, una dispersión potenciada de los compuestos activos en su interior, y una deposición mejorada de los compuestos activos desde el mismo. El sistema de vehículo contiene opcionalmente un agente quelante.

El documento WO-99/62482 describe preparaciones cosméticas transparentes que contienen un tensioactivo particular y un agente secuestrante.

El documento US-5.635.167 se refiere a un procedimiento para la retirada de minerales exógenos que se han unido al cabello que está basado en el uso de agentes quelantes particulares.

El documento WO-93/11737 describe una composición para retirar minerales del cabello, comprendiendo dicha composición diversos agentes y un agente quelante. Se describe también una combinación sinérgica de agentes quelantes.

El documento US 5,977.053 se refiere a una composición sin zeolitas, que comprende al menos un polímero que contiene unidades succinilo repetidas y/o sales solubles de las mismas y un iminodisuccinato. Se ha encontrado que los detergentes y limpiadores que contiene esta combinación muestran una biodegradabilidad y rendimiento técnico mejorados, especialmente en términos de una buena potencia de lavado primaria y una potencia de lavado secundaria mejorada junto con depósitos de costra reducidos y aumento de la blancura del tejido.

Las composiciones de la presente invención que contienen una combinación de un agente quelante seleccionado entre el grupo constituido por sales iminodisuccinato, y la forma ácida de las mismas y un agente secuestrante seleccionado entre el grupo constituido por un ácido poliaspártico, y sales de los mismos, posee las propiedades deseables mencionadas anteriormente. Más en particular, se ha encontrado que añadir dicho agente secuestrante a dicho agente
5 quelante potencia la calidad del agua mejorando las propiedades de los agentes quelantes, en particular su potencial de reblandecimiento del agua. Además de esto, se ha encontrado que la aplicación tópica de las composiciones de esta invención muestra efectos beneficiosos sobre numerosas afecciones de la piel y por lo tanto las presentes composiciones pueden usarse como agentes para prevenir efectos negativos sobre la piel así como para tratar dichas afecciones de la piel.

10 Sumario de la invención

De esta manera en un aspecto la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un agente quelante farmacéuticamente aceptable y un agente secuestrante farmacéuticamente aceptable, en la que el
15 agente quelante es un iminodisuccinato como se define a continuación o una sal del mismo, y el agente secuestrante es un ácido poliaspártico como se define a continuación o una sal del mismo.

Dicha composición puede contener adicionalmente ingredientes apropiados que son adecuados para formulaciones farmacéuticas y, si fuera deseable, otros ingredientes activos.

20 En un aspecto particular la composición es para uso tópico.

En un aspecto más esta invención se refiere al uso de una composición que contiene una combinación de un agente quelante y un agente secuestrante como se ha definido anteriormente en composiciones farmacéuticas acuosas para reducir la dureza del agua. La invención se refiere también al uso de una composición farmacéutica como se ha definido
25 anteriormente para preparar un agua más compatible con la piel.

La invención proporciona adicionalmente el uso de una composición que contiene un agente quelante y uno secuestrante como se ha definido anteriormente para fabricar una composición farmacéutica que tiene una mayor compatibilidad con la piel.

En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de una composición que contiene un agente quelante y uno secuestrante como se ha definido anteriormente para fabricar una composición farmacéutica para tratar a un sujeto que padece eccema, irritación y sequedad de la piel, por administración tópica de una cantidad eficaz de dicha composición.

35 Se describe también un procedimiento para fabricar una composición farmacéutica que comprende un agente quelante farmacéuticamente aceptable y un agente secuestrante farmacéuticamente aceptable y otros ingredientes opcionales, caracterizada por mezclar dicho agente quelante y dicho agente secuestrante, y dichos otros ingredientes opcionales.

40 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un agente quelante farmacéuticamente aceptable y un agente secuestrante farmacéuticamente aceptable, en las que el agente quelante es un iminodisuccinato como se define a continuación o una sal del mismo, y el agente secuestrante es un ácido poliaspártico como se define a continuación o una sal del mismo.

Las sales particulares son aquellas que son farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden contener uno o más agentes quelantes y uno o más agentes secuestrantes. El término "agente quelante" como se usa en este documento se refiere a uno o una pluralidad de agentes quelantes y de forma similar el término "agente secuestrante" se refiere a uno o una pluralidad de agentes secuestrantes.

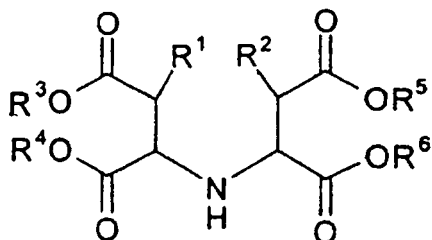
Los términos "sales" como se usa en este documento se refieren a formas de sal de adición de bases farmacéuticamente aceptables de los componentes mencionados anteriormente. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas que son aceptables para uso farmacéutico tópico, siendo dichas sales preferiblemente no tóxicas. Dichas formas de sal de adición de bases son en particular formas de sal de metales alcalinos, por ejemplo sodio o potasio, o amonio, o amonio sustituido o sales benzetina, N-metil-D-glucamina, hidrabamina, o sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina. Amonio sustituido, como se usa en este documento, se refiere a cualquier ión amonio sustituido no tóxico usado en la técnica como formador de sal y comprende sales de amonio mono-, di-, y en particular tri- o cuaternario sustituido, incluyendo sistemas mono- o policíclicos. Los sustituyentes sobre el amonio son por ejemplo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquilo sustituido tal como hidroxialquilo, alquioxialquilo, (cicloalquil) alquilo, arilalquilo tal como bencilo.

Como se usa en este documento "alquilo" se refiere a un hidrocarburo saturado, en particular un radical hidrocarburo que tiene de uno a aproximadamente 20 átomos de carbono, en particular de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada. "Alquilo" en hidroxialquilo o alcoxilalquilo preferiblemente tiene de 2 a

6, más preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono. "Alquenilo", de forma similar, se refiere a un hidrocarburo que tiene uno o más dobles enlaces, por ejemplo uno, dos o tres dobles enlaces. Un radical alquenilo puede ser de cadena lineal o ramificada y puede tener de 2 a 20, en particular de 3 a 8 átomos de carbono. Cicloalquilo puede tener otros sustituyentes alquilo, en particular alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y tiene de 5 a 8 átomos en el anillo.

Uno o más de los cationes originarios de base anteriores pueden estar presentes, siendo iguales o diferentes.

Como se usa en este documento, el término "iminodisuccinato" se refiere a compuestos que pueden representarse estructuralmente por la siguiente fórmula:



(I)

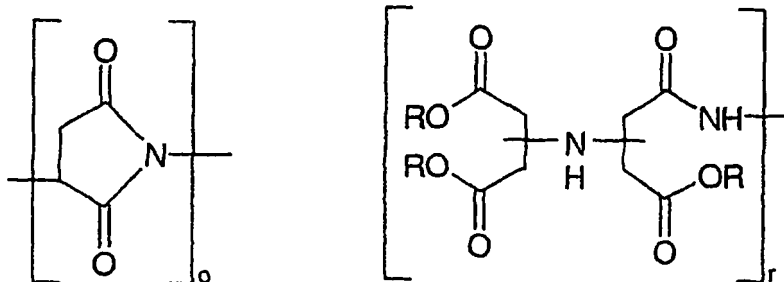
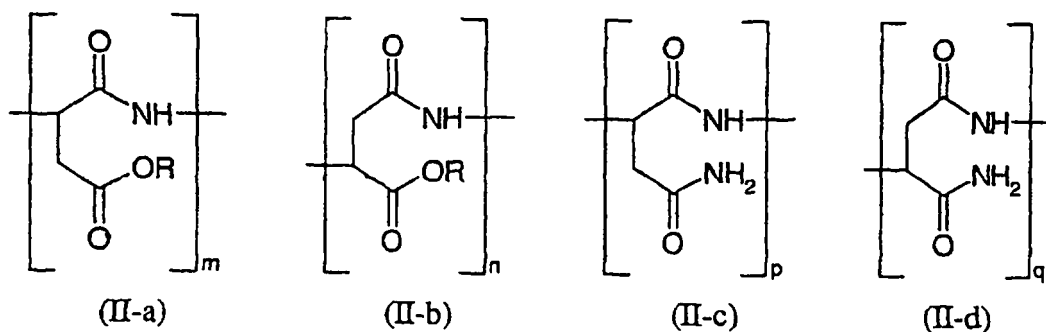
en la que:

R¹ y R² independientemente entre sí representan hidrógeno o hidroxilo;

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ independientemente entre sí representan hidrógeno o un catión adecuado tal como por ejemplo los cationes de metal alcalino o amonio mencionados anteriormente en este documento en relación al término "sales".

En una realización particular el término "imidisuccinato" como se usa en este documento se refiere al compuesto ácido N-(1,2-dicarboxietil)-aspártico y sus formas de sal. Las formas de sal de dicho compuesto se pretende que comprendan sales en las que uno, dos, tres o cuatro de los hidrógenos del carboxilo se han sustituido por un catión adecuado, o mezclas de los mismos. Son ejemplos sales de ácido N-(1,2-dicarboxietil)-aspártico mono-, di-, tri- o tetra-sódicas o potásicas, o amónicas, en las que el amonio es como se ha definido anteriormente en este documento.

El término "ácido poliaspártico" se refiere a polímeros hechos de unidades monoméricas de ácido aspártico. En particular el ácido poliaspártico comprende polímeros constituidos por una o más unidades diferentes de ácido aspártico que están representadas por las siguientes fórmulas estructurales:



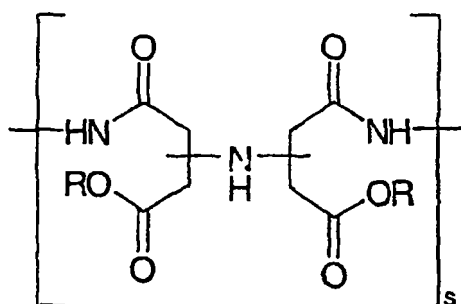
(II-e)

(II-f)

5

10

15



(II-g)

20

en las que:

cada R representa independientemente hidrógeno o un catión adecuado tal como por ejemplo los cationes de metal alcalino o amonio mencionados anteriormente en este documento en relación con el término "sales";

25

m, n, o, p, c, r y s independientemente entre sí son 0 o un número entero de hasta 300, preferiblemente hasta 100, más preferiblemente hasta 50, por lo cual la suma de $m + n + o + p + q + r + s$ está en el intervalo de 4 a 300, preferiblemente de 4 a 100, más preferiblemente de 4 a 50, aún más preferiblemente entre 10 y 40, todavía más preferiblemente entre 15 y 30.

30

Los polímeros preferidos son aquellos en los que:

p y q independientemente son 0 o un número entero de 1 a 10;

35

r es 0 o el número entero 1 ó 2;

s es 0 o un número entero de 1 a 10.

40

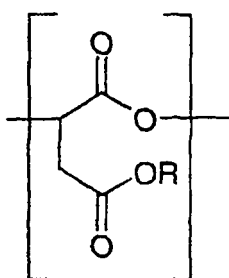
Otros ácidos poliáspárticos que pueden usarse son aquellos, como se ha definido anteriormente en este documento, en los que parte de las unidades monoméricas mencionadas anteriormente se sustituye por análogos tales como:

unidades de ácido málico de fórmula

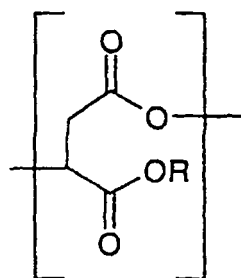
45

50

55



(II-h)



(II-i)

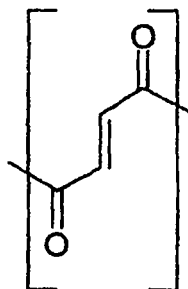
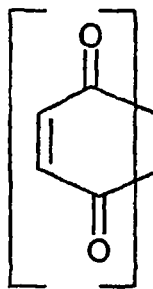
60

en las que R es como se ha definido anteriormente:

65

unidades de ácido maleico y ácido fumárico de fórmula

5



10

15

(II-j)

(II-k)

20

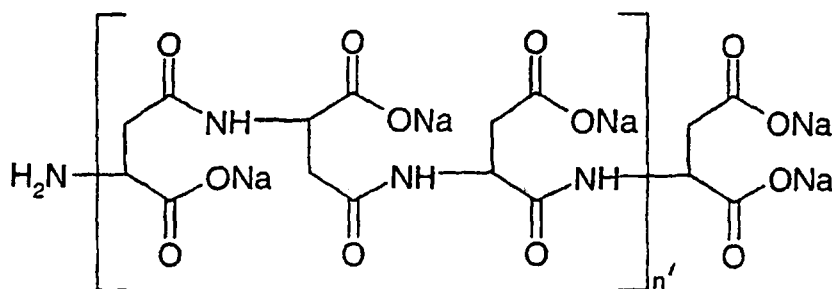
En particular hasta 10 unidades monoméricas por molécula polimérica; más particularmente hasta 5 unidades, por ejemplo 1 ó 2 unidades, pueden sustituirse por cualquiera de los restos málico, maleico o fumárico anteriores.

25

Preferiblemente, el ácido poliaspártico usado en las formulaciones de la invención tiene una masa molar media en el intervalo de 500 a 100.000 g/mol, en particular en el intervalo de 1000 a 50.000 g/mol, más en particular entre 1000 y 30.000. Se prefiere una masa molar media en el intervalo de 800 a 5000 g/mol, más preferiblemente en el intervalo de 1000 a 4000 g/mol, aún más preferiblemente en el intervalo de 1500-3000 g/mol.

30

Un ácido poliaspártico particularmente preferido o una sal del mismo pueden representarse por la siguiente fórmula estructural:



40

45

(III)

en la que n' es un número entero en el intervalo de 1 a 300, preferiblemente de 1 a 100, más preferiblemente de 1 a 50, o de 1 a 40, o de 4 a 30, más preferiblemente entre 15 y 30.

50

En los compuestos de fórmula (III) algunos o todos los cationes sodio pueden sustituirse/C por uno o más cationes seleccionados entre hidrógeno o los otros cationes de metal alcalino, en particular potasio o amonio o amonio sustituido.

55

Son también particularmente preferidos los análogos de potasio de dicha sal particularmente de ácido poliaspártico, o el propio ácido. Es también de interés la sal poliaspártica sódica o potásica anterior particularmente preferida en la que uno o más de los cationes sodio o potasio se sustituyen por iones hidrógeno, más en particular en la que uno o dos cationes sodio o potasio por unidad monomérica se sustituyen por iones hidrógeno.

60

La concentración del agente quelante y secuestrante en las composiciones de la invención puede variar, aunque en general será tal que se obtiene una reducción suficiente de la concentración de iones libres calcio y/o magnesio y/u otros iones metálicos que provocan problemas tales como hierro, cobre, manganeso. En particular la concentración del agente quelante será del 0,1 - 95%, preferiblemente del 0,2 - 90%, más preferiblemente del 0,4 - 85% p/p respecto al peso total de la composición. En particular la concentración del agente secuestrante será del 0,1 - 45%, preferiblemente del 0,1 - 40%, más preferiblemente del 0,2 - 35% p/p respecto al peso total de la composición.

65

La proporción p/p del agente quelante y secuestrante preferiblemente está en el intervalo de 20 : 1 a 1 : 20, más preferiblemente de 10 : 1 a 1 : 10 aún más preferiblemente de 5 : 1 a 1 : 5.

ES 2 292 632 T3

En las composiciones de la invención, la proporción p/p de los agentes quelantes y secuestrantes puede variar como se ha descrito anteriormente, aunque también las formulaciones que tienen un contenido bajo de agente secuestrante, es decir en las que la proporción p/p del agente quelante al agente secuestrante es 10 : 1 o mayor, o 20 : 1 o mayor, por ejemplo en el intervalo de 20 : 1 a 25 : 1, o 25 : 1 a 30 : 1, o incluso 30 : 1 a 40 : 1 o hasta 50 : 1 son combinaciones deseables que forman composiciones con las propiedades atractivas descritas en este documento.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden contener adicionalmente otros ingredientes o aditivos tales como tensioactivos, emulsionantes, factores de consistencia, acondicionadores, emolientes, ingredientes para el cuidado de la piel, hidratantes, espesantes, disgregantes de comprimidos, sustancias de deslizamiento, lubricantes, cargas, agentes aglutinantes, anti-oxidantes, conservantes, ingrediente activo, en particular ingredientes dermatológicamente activos, fragancias. Los ingredientes activos como se menciona en este documento comprenden, por ejemplo, agentes anti-inflamatorios, anti-bacterianos, anti-fúngicos. Los ingredientes activos adecuados para aplicaciones tópicas son particularmente preferidos.

Los tensioactivos adecuados comprenden:

alquil sulfatos por ejemplo lauril sulfato sódico, lauril sulfato amónico, cetearil sulfato sódico,

alquil sulfoacetatos por ejemplo lauril sulfoacetato sódico,

alquil éter sulfatos por ejemplo laureth sulfato sódico, trideceth sulfato sódico, oleth sulfato sódico, laureth sulfato amónico,

alquil éter sulfosuccinatos por ejemplo laureth sulfosuccinato disódico,

alquil glucósidos por ejemplo decil glucósido, lauril glucósido,

alquil isetionatos,

anfóteros, por ejemplo cocamidopropil betaína, cocoanfoacetato sódico, lauroanfoacetato sódico, lauroanfodiacetato disódico, cocoanfodiacetato disódico, lauroanfopropionato sódico, lauroanfodipropionato disódico, sales de potasio o amonio de los anfóteros mencionados anteriormente, capril/capramidopropil betaína, undecilenamidopropil betaína, lauramidopropil betaína y poliglicol éteres de alcohol graso.

Los emulsionantes adecuados son por ejemplo aniónicos tales como sales de ácidos grasos, por ejemplo estearato sódico o palmitato sódico, jabones orgánicos por ejemplo mono-, di- o trietanolaminoleat, compuestos sulfatados o sulfonatados por ejemplo lauril sulfato sódico o cetil sulfonato sódico, saponinas, lameponas; catiónicos tales como sales de amonio cuaternario; no iónicos tales como alcoholes grasos, éster de ácido graso con ácidos grasos saturados o insaturados, polioxietilén ésteres o polioxietilén éteres de ácidos grasos, polímeros de óxido de etileno y óxido de propileno o propilenglicol, anfóteros tales como fosfatidas, proteínas tales como gelatina, alquilamidobetaínas de caseína, alquil betaínas y anfoglicinatos, alquil fosfatos, alquilpolioxietilén fosfatos o los ácidos correspondientes, derivados de silicona, por ejemplo alquil dimeticonapoliol.

Los factores de consistencia adecuados son, por ejemplo, alcoholes grasos o sus mezclas con ésteres de ácido graso, por ejemplo alcohol de lanolina acetilado, estearatos de aluminio, carbómero, alcohol cetílico, oleato de glicerilo, estearato de glicerilo, estearato de glicerilo (y) estearato PEG 100, estearato de magnesio, sulfato de magnesio, ácido oleico, ácido esteárico, alcohol estearílico, miristato de miristilo, palmitato de isopropilo, cera de abejas y los equivalentes sintéticos de los mismos, carbómeros. Los acondicionadores adecuados son por ejemplo lactato de alquilamido amonio, cloruro de cetrimonio y metosulfato de distearoiletil hidroxietilmonio y alcohol cetearílico, cetil dimeticona, cetil ricinoleato, dimeticona, laureth-23, laureth-4, polideceno, palmitato de retinilo, hidrolizados de proteína cuaternizados, celulosa cuaternizada y derivados de almidón, copolímeros cuaternizados de ácido acrílico o metacrílico o sales, derivados de silicona cuaternizados.

Los emolientes adecuados son por ejemplo isononanoato de cetearilo, octanoato de cetearilo, oleato de decilo, estearato de isooctilo, coco caprilato/caprato, etilhexil hidroxiestearato, isononanoato de etilhexilo, isoestearato de isopropilo, miristato de isopropilo, oleato de oleilo, laurato de hexilo, parafina líquida, lanolina PEG-75, gliceril co-coato PEG-7, petrolato, ozoquerita, ciclometicone, dimeticona, dimeticona copoliol, éter dicaprílico, *Butyrospermum parkii*, *Buxus chinensis*, canola, cera Carnauba, *copernicia cerifera*, *Oenothera biennis*, *Elaeis guineensis*, *Prunus dulcis*, escualeno, *Zea mays*, glicina soja, *Helianthus annuus*, lanolina, aceite de ricino hidrogenado, aceite de coco hidrogenado, poliisobuteno hidrogenado, cocoato de sacarosa, estearoxi dimeticona, alcohol de lanolina, isohexadecano.

Los ingredientes adecuados para el cuidado de la piel son por ejemplo extractos vegetales, bisabolol, agentes inflamatorios, urea, alantoína, pantenol y derivados de pantenol, fitantriol, vitaminas A, E, C, D, ceramidas de origen animal o vegetal, lecitinas.

Los hidratantes adecuados son por ejemplo butilenglicol, alcohol cetílico, dimeticona, tartrato de dimiristilo, glucosa, glicereth-26, glicerina, estearato de glicerilo, proteína láctea hidrolizada, ácido láctico, lactosa y otros azúcares,

ES 2 292 632 T3

laureth-8, lecitina, octoxi-glicerina, PEG-12, PEG-135, PEG-150, PEG-20, PEG-8, pentilenglicol, hexilenglicol, fitantriol, poli-quaternium-39, éter de metil glucosa PPQ-20, propilenglicol, hialuronato sódico, lactato sódico, PCA sódico, sorbitol, succinoglicano, cera de abejas sintética, citrato de tri-álquilo C14-15, almidón.

5 Los espesantes adecuados son por ejemplo copolímero de acrilatos/stearth-20 metacrilato, carbómero, carboximetil almidón, cera alba, polímero reticulado de dimeticona/vinil dimeticona, alginato de propilenglicol, hidroxietilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, sílice, dimetil sililato de sílice, goma de xantano, copolímero de butileno hidrogenado/etileno/estireno.

10 Los disgregantes de comprimidos adecuados son por ejemplo almidón, almidón glicolato sódico, crospovidona, croscarmelosa sódica, ácido algínico y alginatos, carbonato de calcio, bicarbonato sódico, peróxido de magnesio, amilosa, carboximetilcelulosa sódica y cálcica, polivinilpirrolidona, alcohol cetílico, monoestearato de glicerina, lactosa.

15 Las cargas adecuadas son por ejemplo fosfato tricálcico, almidón, azúcar, azúcar de la leche, glucosa, cloruro sódico.

20 Las sustancias de deslizamiento adecuadas son por ejemplo almidón, estearato de magnesio, estearato cálcico, sílice (Aerosil®/Cabosil®), amilosa, talco, fosfato tricálcico, óxido de magnesio, carbonato de calcio y magnesio, trifosfato de magnesio, difosfato tetrasódico, dióxido de silicio, silicato de aluminio, caolín, silicato de calcio y magnesio, bentonita, trisilicato de magnesio, gluconato cálcico, sales de ácido mirístico, palmítico o esteárico, silicato sódico de aluminio.

25 Los lubricantes adecuados son por ejemplo ácido adípico, ácido fumárico y sus sales, ácido benzoico y sus sales, triacetato de glicerina, lauril sulfato sódico o de magnesio, estearato de magnesio, polietilenglicol sólido, polivinilpirrolidona, ácido bórico, monolaurato o palmitato, alcohol mirístico, alcohol cetílico, alcohol cetilestearílico, talco, sales de calcio o magnesio de ácidos grasos superiores, mono-, di- o triglicéridos de ácidos grasos superiores, polite-trafluoretileno.

30 Los agentes aglutinantes adecuados son por ejemplo almidón, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma arábiga, sulfato cálcico, fosfato cálcico, veegum, sorbitol, alginato sódico, gelatina.

35 Los anti-oxidantes adecuados son por ejemplo sulfitos, por ejemplo sódico sulfito, tocoferol o derivados de los mismos, ácido ascórbico o derivados de los mismos, ácido cítrico, galato de propilo, glicolato de quitosán, cisteína, N-acetil cisteína más sulfato de cinc, tiosulfatos, por ejemplo tiosulfato sódico, polifenoles.

40 Los conservantes adecuados son por ejemplo alcohol bencílico, cloroxilenol, (sódico) metilparabeno, (sódico) etilparabeno, (sódico) propilparabeno, (sódico) butilparabeno, fenoxietanol, metilcloroisotiazolinona, metilisotiazolinona, benzoato sódico, digluconato de clorhexidina, metildibromoglutaronitrilo, borato sódico, 5-bromo-5-nitro-1,3-dioxano, alcohol, ácido benzoico, ácido deshidroacético, diazolidinil urea, alcohol diclorobencílico, glucosa oxidasa, diisetonato de hexamidina, imidazolidinil urea, yodopropinil butilcarbamato, isobutilparabeno, isopropilparabeno, lactoperoxidasa, nitrato de magnesio, laurato PEG-4, alcohol fenético, poliaminopropil biguanida, sorbato potásico, propilenglicol, piridoxina HCl, quaternium-15, ácido sórbico, triclosano y mezclas de los mismos.

45 Las composiciones pueden contener adicionalmente ingredientes activos, por ejemplo anti-microbianos tales como complejos de PVP y peróxido de hidrógeno, anti-inflamatorios, extractos vegetales, bisabolol, pantenol, tocoferol, compuestos activos anti-picor, anti-irritantes, anti-caspa, para anti-envejecimiento por ejemplo retinol, melibiosa. Otros compuestos activos adecuado son por ejemplo *Medicago officinalis*, *Actinidia chinensis*, *alantoína*, *Aloe barbadensis*, *Anona cherimolia*, *Anthemis nobilis*, *Arachis hypogaea*, *Arnica montana*, *Avena sativa*, beta-caroteno, bisabolol, *Borago officinalis*, butilenglicol, *Calendula officinalis*, *Camellia sinensis*, alcanfor, *Candida bombicola*, capri-loil glicina, *Carica papaya*, *Centaurea cianus*, cloruro de cetilpiridinio, *Chamomilla recutita*, *Chenopodium quinoa*, *Chinchona succirubra*, *Chondrus crispus*, *Citrus aurantium dulcis*, *Citrus grandis*, *Citrus limonum*, *Cocos nucifera*, *Coffea arabica*, *Crataegus monogina*, *Cucumis melo*, diclorofenil imidazoldioxolan, *Enteromorpha compressa*, *Equisetum arvense*, etoxidiglicol, etil pantenol, farnesol, ácido ferúlico, *Fragaria chiloensis*, *Gentiana lutea*, *Ginkgo biloba*, glicerina, laurato de glicerilo, *Glycyrrhiza glabra*, *Hamamelis virginiana*, heliotropina, glicéridos de palma hidrogenados, citratos, aceite de ricino hidrolizado, proteína de trigo hidrolizada, *Hypericum perforatum*, *Iris florentina*, *Juniperus communis*, *lactis proteinum*, lactosa *Lawsonia inermis*, linalool, *Linum usitatissimum*, lisina, *Magnesium aspartato*, *magnifera indica*, *Malva sylvestris*, manitol, mel, *Melaleuca alternifolia*, *Mentha piperita*, mentol, menthyl lactato, *Mimosa tenuiflora*, *Nymphaea alba*, olaflur, *Oryza sativa*, pantenol, parafina líquida, PEG-20M, ácido de jojoba PEG-26, alcohol de jojoba PEG-26, aceite de ricino PEG-35, aceite de ricino hidrogenado PEG-40, aceite de ricino hidrogenado PEG-60, ácido caprílico/cáprico PEG-8, *Persea gratissima*, petrolato, aspartato potásico, sorbato potásico, propilenglicol, *Prunus amygdalus dulcis*, *prunus armeniaca*, *Prunus persica*, palmitato de retinilo, *Ricinus communis*, *Rosa canina*, *Rosmarinus officinalis*, *rubus idaeus*, ácido salicílico, *Sambucus nigra*, sarcosine, *Serenoa serrulata*, *Simmondsia chinensis*, carboximetil betaglucano sódico, cocoil aminoácidos sódicos, hialuronato sódico, palmitoil prolina sódica, estearoxitrimetilsilano, alcohol estearílico, TEA-ricinoleato sulfurado, talco, *thymus vulgaris*, *Tilia cordata*, tocoferol, acetato de tocoferilo, trideceth-9, *Triticum vulgare*, tirosina, undecilenoil glicina, urea, *Vaccinium myrtillus*, valina, óxido de cinc, sulfato de cinc.

ES 2 292 632 T3

Las composiciones de la presente invención se preparan generalmente mezclando los agentes quelantes y secuestrantes apropiados y otros ingredientes. Posteriormente pueden añadirse otros ingredientes, tales como perfumes.

5 Muchas de las propiedades de las presentes composiciones y los resultados de su uso de acuerdo con la presente invención, como se describe en este documento, se deben a la combinación de un agente quelante y uno secuestrante, y son más beneficiosas que en composiciones con sólo uno de dichos agentes.

10 Las composiciones de la presente invención que comprenden imidodisuccinato o sales del mismo, y ácido poliaspártico y sales del mismo, como se ha definido o descrito en este documento, son particularmente atractivas debido a su mayor biodegradabilidad que les hace medioambientalmente más aceptables.

15 Las composiciones de la invención pueden tomar la forma de un producto independiente, es decir un aditivo para baños, champús, o un producto de combinación. Pueden ser sólidas, semi-sólidas o líquidas, por ejemplo pueden ser soluciones, emulsiones, pastas, polvos, granulados, comprimidos, comprimidos efervescentes, geles, toallitas húmedas o secas.

20 Las preparaciones farmacéuticas de la invención pueden usarse para mejorar la calidad del agua, en otras formulaciones acuosas, en particular para aplicación tópica, o en medios acuosos para aplicaciones higiénicas tales como agua para el baño.

25 Por lo tanto, en otro aspecto la invención proporciona un procedimiento para mejorar la calidad del agua en composiciones farmacéuticas tópicas o en medios acuosos para aplicaciones higiénicas, comprendiendo dicho procedimiento añadir a dicha composición farmacéutica o a dichos medios acuosos una composición que comprende un agente quelante farmacéuticamente aceptable y un agente secuestrante farmacéuticamente aceptable.

O de forma similar, la invención proporciona el uso de una composición de acuerdo con la presente invención para mejorar la calidad del agua en composiciones farmacéuticas tópicas o en medios acuosos para aplicaciones higiénicas.

30 Como se usa en este documento la calidad del agua se refiere a la dureza del agua, olor, apariencia (color), y a la presencia de sólidos, incluyendo esto último la presencia sólidos después de entrar en contacto con jabón, detergentes, champú y similares.

35 A la vista de estas propiedades de las composiciones tales como por ejemplo geles de baño o ducha, son particularmente atractivas. Son de particular interés las composiciones para usar con bebés, menores o niños pequeños.

40 Las composiciones de la presente invención muestran actividad contra numerosas afecciones de la piel tales como eccema, irritación y sequedad de la piel o las evitan cuando se usan junto con un limpiador antes de que surjan estas afecciones. Estas afecciones de la piel pueden tratarse administrando por vía tópica una composición apropiada de acuerdo con esta invención tal como una pomada, bálsamo, loción. O, como alternativa, las composiciones pueden añadirse a agua en la que el efecto se sumerge o como aditivo para el baño o la ducha. Hacen especialmente al agua usada para limpieza más compatible para la piel.

45 A la luz de esta actividad, la invención se refiere adicionalmente al uso de una combinación de un agente quelante y uno secuestrante, o una composición farmacéutica que comprende un agente quelante y uno secuestrante como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento tópico de una afección de la piel tal como eccema, irritación y sequedad de la piel.

50 Los siguientes ejemplos pretender ser ilustrativos de la invención. Como se usa en este documento, los porcentajes de agentes quelantes o secuestrantes son porcentajes p/p del material sólido en agua.

Ejemplos

Ejemplo 1

55 Polvo

	Ingrediente	[%] en peso
60	Bicarbonato sódico	41,67
	Ácido cítrico	52,38
	Ácido poliaspártico sódico (82%)	1,19
	Imino disuccinato (76%)	3,57
65	Almidón de tapioca	0,60
	Perfume	0,60

Mezclar todos los ingredientes en condiciones secas.

ES 2 292 632 T3

Ejemplo 2

Polvo (ejemplo comparativo)

5	Bicarbonato sódico	41,67
	Ácido cítrico	52,38
	Ácido poliaspártico sódico (82%)	1,19
	Sal nitrilotriacética trisódica	3,57
10	Almidón de tapioca	0,60
	Perfume	0,60

Mezclar todos los ingredientes en condiciones secas.

15

Ejemplo 3

Polvo con tensioactivo

20	Bicarbonato sódico	37,23
	Ácido cítrico	46,81
	Lauril sulfoacetato sódico	10,64
	Ácido poliaspártico sódico (82%)	1,06
25	Imino disuccinato (76%)	3,19
	Almidón de tapioca	0,53
	Perfume	0,53

30 Mezclar todos los ingredientes en condiciones secas.

Ejemplo 4

Polvo con tensioactivo (ejemplo comparativo)

	Bicarbonato sódico	37,23
	Ácido cítrico	46,81
40	Lauril sulfoacetato sódico	10,64
	Ácido poliaspártico sódico (82%)	1,06
	EDTA (sal trisódica)	3,19
	Almidón de tapioca	0,53
45	Perfume	0,53

Mezclar todos los ingredientes en condiciones secas.

Ejemplo 5

Líquido

	Ácido poliaspártico sódico (40%)	0,50
55	Imino disuccinato (34%)	6,00
	Extrapone Camomile special®	1,00
	Sulfito sódico	0,50
	Fenoxietanol	1,00
60	Agua	87,70
	Perfume	0,30
	Polisorbato	2,00
	Ácido láctico	1,00

65 Mezclar los ingredientes agitando en agua. Añadir el perfume premezclado con el polisorbato. Ajustar el pH a 6-7.

ES 2 292 632 T3

Ejemplo 6

Líquido (ejemplo comparativo)

5	Ácido poliaspártico sódico (40%)	0,50
	HEDTA (sal trisódica)	6,00
	Extrapone Camomile special®	1,00
	Sulfito sódico	0,50
10	Fenoxietanol	1,00
	Agua	87,70
	Perfume	0,30
	Polisorbato	2,00
15	Ácido láctico	1,00

Mezclar los ingredientes agitando en agua. Añadir el perfume premezclado con el polisorbato. Ajustar el pH a 6-7.

20

Ejemplo 7

Líquido con anti-microbiano

25	Ácido poliaspártico sódico (40%)	3,50
	Imino disuccinato (34%)	7,00
	Extrapone Camomile special®	3,00
	Poliquaternium-47	1,00
30	PVP-H ₂ O ₂	1,00
	Fenoxietanol	0,80
	Agua	77,85
	Ácido láctico	1,00
35	Polisorbato	4,00
	Perfume	0,35
	Colorante (0,1%)	0,50

40 Agitar los ingredientes en la fase acuosa. Añadir el perfume premezclado con el polisorbato. Ajustar el pH a 6-7.

Ejemplo 8

45

Líquido con anti-microbiano (ejemplo comparativo)

	Carboximetilcelulosa	3,50
	DTPA (sal trisódica)	7,00
50	Extrapone Camomila special®	3,00
	Poliquaternium-47	1,00
	PVP-H ₂ O ₂	1,00
	Fenoxietanol	0,80
55	Agua	77,85
	Ácido láctico	1,00
	Polisorbato	4,00
	Perfume	0,35
60	Colorante (0,1%)	0,50

Agitar los ingredientes en la fase acuosa. Añadir el perfume premezclado con el polisorbato. Ajustar el pH a 6-7.

65

ES 2 292 632 T3

Ejemplo 9

Líquido como lote de producto

5	Ácido poliaspártico sódico (40%)	5,00
	Imino disuccinato (34%)	5,00
	Laureth sulfato sódico	4,30
10	Decil glucósido	4,00
	Cocamidopropil betaína	7,90
	Lauril betaína	2,30
	Fenoxietanol	0,80
15	Propilparabeno sódico	0,11
	Metilparabeno sódico	0,17
	Butilparabeno sódico	0,06
	Agua	69,86
20	Perfume	0,50

Agitar los ingredientes en la fase acuosa. Añadir el perfume premezclado con el polisorbato. Ajustar el pH a 6-7.

25

Ejemplo 10

Comprimidos

30	Bicarbonato sódico	40,00
	Ácido cítrico	32,00
	Estearato de magnesio	1,00
35	Ácido poliaspártico sódico (82%)	5,00
	Polietilenglicol	5,00
	Imino disuccinato (76%)	13,00
	Carboximetil celulosa sódica	3,00
40	Sílice	1,00

Mezclar todos los ingredientes minuciosamente y comprimir la mezcla para formar comprimidos.

45

Ejemplo 11

Comprimidos (ejemplo comparativo)

50	Bicarbonato sódico	40,00
	Ácido cítrico	32,00
	Estearato de magnesio	1,00
55	Ácido poliaspártico sódico (82%)	5,00
	Polietilenglicol	5,00
	EDTA (sal trisódica)	13,00
	Carboximetil celulosa sódica	3,00
60	Sílice	1,00

Mezclar todos los ingredientes minuciosamente y comprimir la mezcla para formar comprimidos.

65

ES 2 292 632 T3

Ejemplo 12

Comprimidos con tensioactivo

5	Bicarbonato sódico	37,23
	Ácido cítrico	46,81
	Lauril sulfoacetato sódico	10,64
	Ácido poliaspártico sódico (82%)	1,06
10	Imino disuccinato (76%)	3,19
	Almidón de tapioca	0,53
	Perfume	0,53

15 Mezclar todos los ingredientes minuciosamente con la premezcla de perfume y almidón de tapioca.

Ejemplo 13

20 *Comprimidos con tensioactivo (ejemplo comparativo)*

	Bicarbonato sódico	37,23
	Ácido cítrico	46,81
	Lauril sulfoacetato sódico	10,64
25	Ácido poliaspártico sódico (82%)	1,06
	NTA (sal trisódica)	3,19
	Almidón de tapioca	0,53
	Perfume	0,53

30 Mezclar todos los ingredientes minuciosamente con la premezcla de perfume y almidón de tapioca. Después comprimir la mezcla en comprimidos.

35

40

45

50

55

60

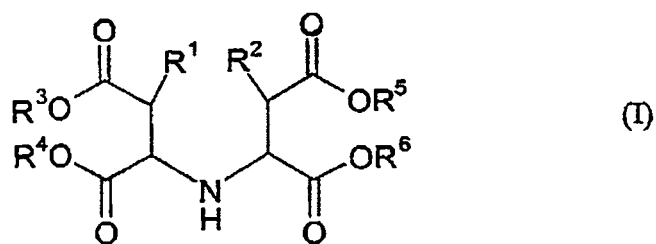
65

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende

5 un agente quelante cosmética o farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo constituido por sales iminodisuccinato y la forma ácida de las mismas; y un agente secuestrante cosmética o farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo constituido por ácido poliaspártico y sus sales, en la que el agente quelante es un compuesto que puede estar representado estructuralmente por la fórmula:

10



20

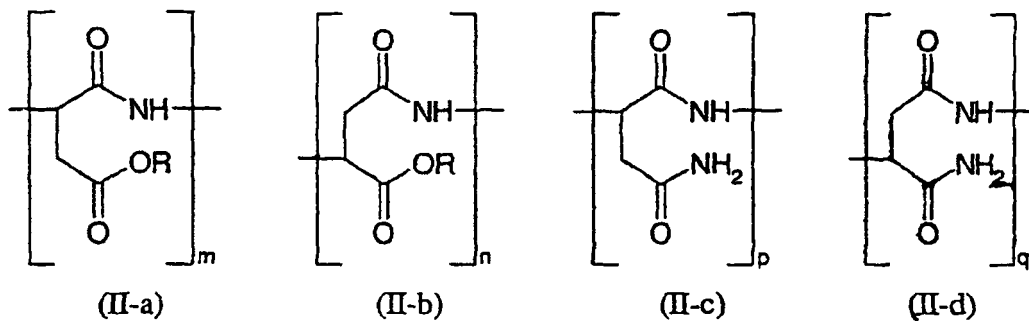
en la que:

25 R^1 y R^2 independientemente entre sí representan hidrógeno o hidroxilo;

R^3 , R^4 , R^5 y R^6 independientemente entre sí representan hidrógeno o un catión de metal alcalino o de amonio o amonio sustituido;

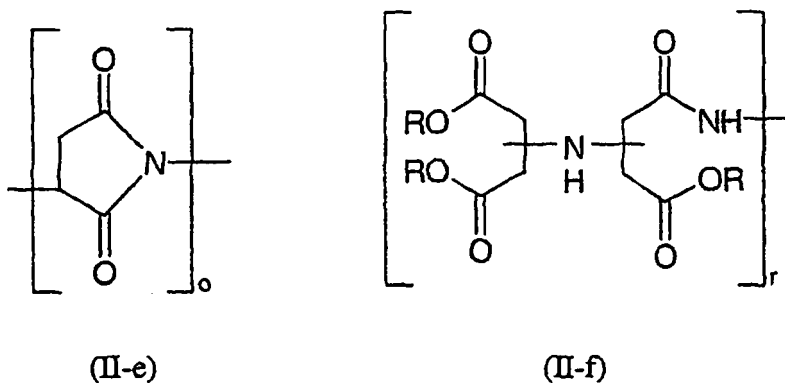
30 y el agente secuestrante es un polímero constituido por una o más unidades ácido aspártico que pueden representarse por las siguientes fórmulas estructurales:

35



45

50



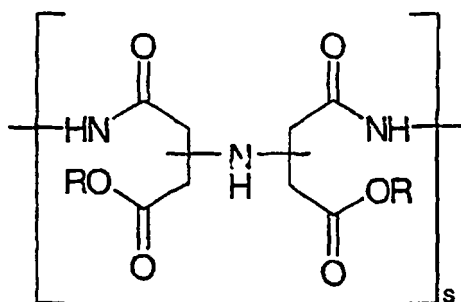
55

60

65

5

10



15

(II-g)

20

en las que:

cada R representa independientemente hidrógeno o un catión adecuado;

25

m, n, o, p, c, r y s independientemente entre sí son 0 o un número entero hasta 300, por lo cual la suma de $m + n + o + p + q + r + s$ está en el intervalo de 4 a 300.

2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 en la que

30

p y q independientemente son 0 o un número entero de 1 a 10;

r es 0 o el número entero 1 ó 2;

s es 0 o un número entero de 1 a 10.

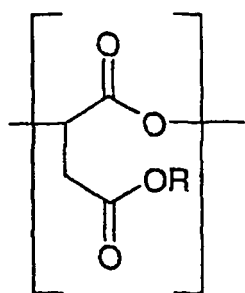
35

3. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 en la que parte de las unidades monoméricas del agente secuestrante se sustituye por análogos tales como:

unidades de ácido málico de fórmula

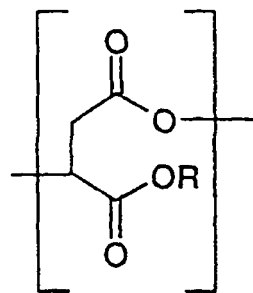
40

45



(II-h)

50



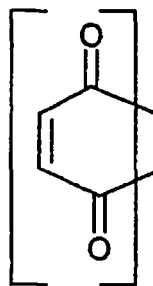
(II-i)

55

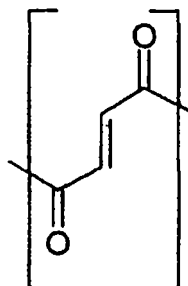
60 en las que R es como se ha definido anteriormente;

65

unidades de ácido maleico y ácido fumárico de fórmula



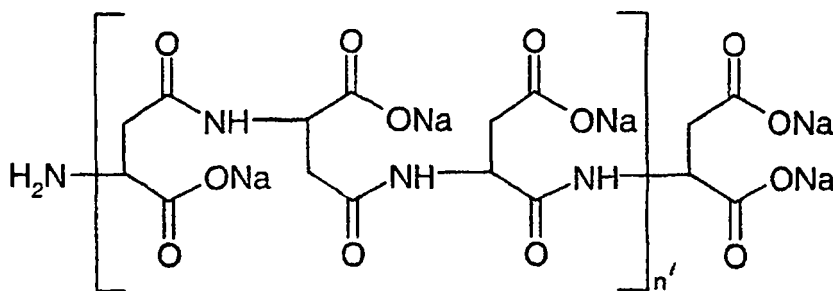
(II-j)



(II-k)

4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3 en la que hasta 10 unidades monoméricas por molécula polimérica pueden sustituirse por cualquiera de los restos málico, maleico o fumárico definidos en la reivindicación 3.

5. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 en la que el ácido poliaspártico o su forma de sal pueden representarse por la siguiente fórmula:



(III)

en la que n' es un número entero en el intervalo de 1 a 300;

y en la que algunos o todos los cationes sodio pueden sustituirse por uno o más cationes seleccionados entre hidrógeno, potasio, amonio o amonio sustituido.

6. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, en la que el agente quelante está presente en una concentración en el intervalo del 0,1 - 95% y el agente secuestrante está presente en una concentración en el intervalo del 0,1 - 45%, p/p respecto al peso total de la composición.

7. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, en la que el agente quelante está presente en una concentración en el intervalo del 0,4 - 85% y el agente secuestrante en una concentración en el intervalo del 0,2 - 35%, p/p respecto al peso total de la composición.

8. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, en la que la proporción en peso del agente quelante al agente secuestrante está en el intervalo entre 20 : 1 y 1 : 20, en particular en el intervalo entre 10 : 1 y 1 : 10, más en particular en el intervalo entre 5 : 1 y 1 : 5.

9. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1-8 que contiene adicionalmente un antibacteriano, un antiinflamatorio o un extracto vegetal.

10. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para la preparación de un medicamento para el tratamiento tópico de eccema, irritación o sequedad de la piel.