



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 285 187**

51 Int. Cl.:
A61K 36/28 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03763945 .7**
86 Fecha de presentación : **09.07.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1521586**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **13.04.2005**

54 Título: **Utilización de un extracto de *Chrysantellum indicum* para el tratamiento del acné rosácea.**

30 Prioridad: **11.07.2002 FR 02 08753**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2007

73 Titular/es: **Laboratoire Sicobel
39, route Nationale 7, Le Chênepond
69570 Dardilly, FR**

72 Inventor/es: **Fouchere, Nicolas**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 285 187 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

Utilización de un extracto de *Chrysanthellum indicum* para el tratamiento del acné rosácea.

5 La presente invención se refiere a una nueva aplicación terapéutica en dermatología de una composición que comprende un extracto de *Chrysanthellum*.

Más particularmente, su objetivo es la utilización de un extracto de *Chrysanthellum indicum* para la preparación de una composición tópica destinada al tratamiento del acné rosácea.

10 Esta afección cutánea se caracteriza por un enrojecimiento de la cara y del escote vinculado a la estasis capilar y por reacciones inflamatorias y un estado edematoso con o sin microvasos aparentes.

15 Además de los problemas de dolor y de molestia provocados por el estado inflamatorio y edematoso, la ubicación en la cara y el escote añade un componente antiestético a la gravedad de esta afección.

En el acné rosácea, se observa una erupción caracterizada por un eritema facial, telangiectasias y papulopústulas, ubicados generalmente en los surcos nasogenianos, los pómulos, la nariz y el mentón.

20 Se han utilizado numerosas preparaciones dermatológicas en el tratamiento de esta afección cutánea, sin eficacia real.

En el caso del acné rosácea, se utilizan incluso medicamentos con actividad antibacteriana y antiinflamatoria tales como el metronidazol (Denominación Común Internacional).

25 El *Chrysanthellum* es una planta subtropical que pertenece a la familia de las heliantecas, esta planta se encuentra en África Central y en América del Sur.

30 Las variedades de *Chrysanthellum* estudiadas para sus aplicaciones fitofarmacéuticas son las variedades *Chrysanthellum americanum vatke*, *Chrysanthellum procumbens pers* y *Chrysanthellum indicum*, afro-americanum en forma de extractos acuosos o hidroalcohólicos.

35 Estos diferentes extractos se diferencian por su composición que varía en función de los procedimientos de extracción puestos en práctica.

Sin embargo, se encuentran de manera preponderante derivados flavonoides y saponinas.

40 A partir de los documentos BSM-FR 979 y FR-A-2 096 902 se conocen medicamentos obtenidos a partir de extractos acuosos o hidroalcohólicos de *Chrysanthellum Americanum Vatke* destinados al tratamiento de trastornos intestinales asociados o no a trastornos hepáticos.

45 A partir del documento EP-A-317453 se conocen composiciones medicamentosas, utilizadas en el tratamiento de la litiasis cistílica, las arteritis y la insuficiencia venosa de los miembros inferiores, que comprenden compuestos flavonoides y saponinas asociados extraídos de *Chrysanthellum* y su procedimiento de extracción.

Se han descrito en el documento FR2618071 composiciones cosméticas y dermatológicas que presentan una acción antiinflamatoria, reguladora de la microcirculación cutánea y detergente suave.

50 El documento WO 98 20851 describe una composición que comprende del 0,0001% al 0,05% de equivalentes de extractos secos de *Chrysanthellum indicum*, que tiene una acción antiradicalar y antilipoperoxidante, utilizada para prevenir el envejecimiento cutáneo. La composición puede administrarse en una forma que puede utilizarse por vía tópica.

55 El documento FR-A-2 618 071 describe composiciones cosméticas y dermatológicas que comprenden entre el 1% y el 10% en peso de extracto seco de *Chrysanthellum Americanum*, *Procumbens*, *Indicum* o *Afro-Americanum*. Los extractos utilizados tienen una acción antiinflamatoria, reguladora de la microcirculación cutánea.

60 El documento FR-A-2 276 060 describe composiciones obtenidas a partir de variedades de *Chrysanthellum*. Los productos pueden utilizarse en forma de pomadas, geles, cremas. Los productos reducen la permeabilidad y aumentan la resistencia capilar. Pueden utilizarse en las vasculopatías caracterizadas por un debilitamiento de la pared, en las afecciones de alto riesgo vascular, por ejemplo los edemas, púrpuras.

65 El documento FR-A-2 378 044 describe extractos vegetales de *Chrysanthellum* que tienen una acción antiinflamatoria local y efectos protectores de capilares, que pueden utilizarse especialmente en flebología, en le tratamiento de edemas, púrpuras... Pueden administrarse en forma de pomadas, geles, cremas.

ES 2 285 187 T3

El documento FR-A-2 456 116 describe una saponina extraída de *Chrysanthellum*, su efecto terapéutico sobre la resistencia y la permeabilidad capilar y su utilización por ejemplo en flebología, en el tratamiento de los edemas, púrpuras, etc. Puede administrarse en forma de gel, crema, pomada.

5 El objeto de la presente invención es la utilización de un extracto de *Chrysanthellum indicum*, para la preparación de una composición tópica destinada al tratamiento del acné rosácea.

Según un modo preferido de realización de la invención las composiciones tópicas comprenden entre el 0,01% y el 2% de extracto seco de *Chrysanthellum indicum*, al que se puede asociar eventualmente del 0,3% al 0,5% de enoxolona.
10

El extracto de *Chrysanthellum indicum* utilizado se obtiene mediante la puesta en práctica de un procedimiento de extracción utilizado clásicamente para tratar plantas.

15 Por ejemplo, se somete el conjunto de la planta, fresca o seca, a una trituración mecánica hasta la obtención de un polvo grueso. A continuación se somete este polvo a una etapa de maceración durante un periodo comprendido entre 10 y 24 horas a temperatura ambiente en agua o en una mezcla 50/50 de agua/etanol o agua/metanol, a continuación se somete el conjunto obtenido a una lixiviación continua a 50°C en un percolador con una mezcla 50/50 de agua/etanol o agua/metanol, siendo la razón planta/disolvente de 1/5 (P/V).
20

A continuación, se somete el extracto obtenido a lavados líquido/líquido con la ayuda de un disolvente orgánico no polar tal como di o triclorometano. Tras la concentración y secado, se obtiene un líquido similar a jarabe que una vez evaporado hasta la sequedad da un polvo amarillo-marrón soluble en agua y muy soluble en alcoholes.

25 El extracto seco obtenido comprende saponinas crisantelina A y B, ácidos fenólicos y compuestos flavonoideos.

El contenido medio en compuestos flavonoideos del extracto seco de *Chrysanthellum* utilizado está comprendido entre el 7 y el 9%.

30 La disolución de *Chrysanthellum indicum* incluida en la composición tópica según la invención, destinada al tratamiento del eritrocuperosis, se obtiene o bien mediante solubilización del extracto seco en agua seguido de una fase de decantación, o bien mediante solubilización hidroalcohólica del extracto seco, en esta fase de solubilización pueden utilizarse disolventes tales como propilenglicol o butilenglicol, seguido de una fase de decantación. Esta fase de decantación está destinada a la eliminación de mucílagos para permitir la valoración de componentes flavonoideos en dicha disolución.
35

Las disoluciones utilizadas para la preparación de las composiciones según la invención son disoluciones con un 2% de extracto seco.

40 Entre los extractos vegetales que pueden utilizarse en asociación con el extracto de *Chrysanthellum indicum* puede mencionarse la enoxolona en forma de polvo obtenido a partir de *Glycyrrhiza Glabra*, con concentraciones del 0,3 al 0,5% en peso, extractos de *Mimosa Tenuiflora* con concentraciones del 2 al 4% en peso, extractos de *Crataegus Oxyaxantha* con concentraciones del 0,5 al 1% en peso, un extracto de *Ruscus Aculeatus* con concentraciones del 0,5 al 1% en peso, una disolución de *Ranunculus Ficaria* con concentraciones del 0,5 al 1% en peso, una disolución del complejo *Cupressus Sempervirens/Arnica Montana/Polygonatum Multifolium* con concentraciones del 3 al 5% en peso.
45

Las composiciones que se pueden utilizar según la invención pueden comprender asimismo un filtro solar mineral para proteger la piel contra los rayos UV; este filtro se añade a la mezcla en proporciones que varían del 1 al 2% en peso.
50

En un modo de realización preferido las composiciones que se pueden utilizar según la invención comprenden asimismo un agente espesante seleccionado de entre carbómero, la goma sclerium y la goma xantano en las proporciones ventajosas siguientes: carbómero del 0,1 al 0,2%, goma sclerium del 0,2 al 0,4%, goma xantano del 0,2 al 0,5%.
55

La presente invención se refiere igualmente a la utilización de un extracto de *Chrysanthellum indicum* para la preparación de una composición tópica destinada al tratamiento del acné rosácea, caracterizada porque el contenido en extracto seco de *Chrysanthellum indicum* está comprendido entre el 0,01 y el 2% en peso.

60 Se refiere asimismo a dicha utilización caracterizada porque las composiciones según la invención comprenden además otro extracto vegetal solo o en asociación seleccionado de entre la enoxolona obtenida a partir de *Glycyrrhiza Glabra*, de los extractos de *Mimosa Tenuiflora*, de los extractos de *Crataegus Oxyaxantha*, un extracto de *Ruscus Aculeatus*, una disolución de *Ranunculus Ficaria*, una disolución del complejo *Cupressus Sempervirens/Arnica Montana/Polygonatum Multifolium* con concentraciones comprendidas entre el 0,3 y el 5% en peso.
65

La presente invención se refiere igualmente a una composición tópica destinada al tratamiento del acné rosácea, que comprende del 0,01 al 0,02% de extracto seco de *Chrysanthellum indicum*, caracterizada porque comprende además del 0,3 al 0,5% de enoxolona en asociación con el extracto de *Chrysanthellum indicum*.

ES 2 285 187 T3

A continuación se describen diferentes composiciones que se pueden utilizar según la invención:

Fórmula A

5 Pulverizador o loción

	0,5 al 1%	solución de <i>Chrysanthellum indicum</i> al 0,2%
	0,5%	Polisorbato 20
10	0,3%	goma xantano
	0,20%	benzoato de sodio
15	0,15%	hidróxido de sodio en disolución al 10%
	0,10%	ácido sórbico
	0,08%	mentol
20	c.s.p.	agua desmineralizada.

Fórmula B

25 Emulsión

	8%	hexildecil-laurato de hexildecanol
30	5%	<i>Cinnamomum zeylanicum</i>
	5%	<i>Arnica montana</i> ,
		<i>Cupressus sempervirens</i> ,
35		<i>Polygonatum Multifolium</i>
	5%	estearato de sorbitano - cocoato de sacarosa
40	5%	butilenglicol
	4%	<i>Mimosa tenuiflora</i>
	2%	<i>Borago officinalis</i>
45	2%	<i>Prunus amygdalus dulcis</i>
	2%	glicerina
50	2%	carbonato de dicaprililo
	2%	lecitina
	1,5%	<i>Butyrospermum parkii</i>
55	1,5%	dimeticona
	0,5 al 1%	disolución de <i>Chrysanthellum indicum</i> al 2%
60	0,1%	dióxido de titanio y mica
	1%	miristato de miristilo
	1%	hidróxido de sodio
65	0,3 al 0,5%	ácido glicirretínico
	0,2 al 0,4%	goma sclertorium

ES 2 285 187 T3

	0,2 al 0,4%	oleato de glicerol, tocoferol, palmitato de ascorbilo y ácido cítrico
	0,2%	metilparabeno
5	0,1 al 0,15%	carbómero
	0,1%	aroma
	0,05%	EDTA de disodio
10	c.s.p.	agua desmineralizada

La invención se comprenderá mejor tras la lectura de las pruebas que han permitido poner de manifiesto las propiedades de las formulaciones según la invención.

15 *Evaluación in vivo*

- Puntuación de la eritrosis:

20 La puntuación de la eritrosis se realiza diariamente por un dermatólogo según dos escalas, una escala de intensidad graduada de “ninguna” a “muy grave” y una escala de extensión graduada del 0 al 100%, durante 56 días con aplicación cada dos días de las formulaciones según la invención.

25 Se observa una disminución significativa según las dos escalas tras la aplicación diaria de una composición según la invención.

- Medición de la microcirculación cutánea:

30 Las mediciones se realizan con la ayuda de un láser-escáner Imagen LISCA sobre una zona de 1 cm² sobre sujetos afectados con eritrocuperosis.

Este procedimiento no invasivo y directo permite la cuantificación *in vivo* del efecto de los productos sobre la microcirculación cutánea superficial mediante medición del volumen de perfusión.

35 Se realizan mediciones en t 0, luego tras 4 semanas, tras 8 semanas y tras 12 semanas de aplicación diaria de composiciones según la invención.

Se obtiene una disminución media del 20% del mismo volumen de perfusión y por tanto una disminución de la estasis capilar.

40 *Medición del efecto antiinflamatorio*

a) Efecto antiinflamatorio tras eritema actínico mediante medición con el cromámetro Minolta CR 300

45 La medición se realiza sobre una zona que se ha sometido a una irradiación UV de 1 DEM.

Nº de fórmula	Contenido en disolución con un 2% de extracto de <i>Chrysanthellum</i>	Enoxolona	Efecto
0	0	0,3	0
1	0,1	0	+
2	0,5	0	+++
3	0,5	0,3	+++
60 4	1	0,5	++

65 El contenido en *Chrysanthellum* se expresa en % de una disolución con un 2% de extracto seco de *Chrysanthellum*.

El efecto se cuantifica + efecto débil y +++ efecto significativo.

ES 2 285 187 T3

b) Efecto antiinflamatorio tras irritación con sulfato de laurilo (IEC)

Estudio realizado en 16 voluntarios, tras la aplicación de $2 \mu\text{l}/\text{cm}^2$ en 3 aplicaciones.

5

Nº de fórmula	Contenido en disolución con un 2% de extracto de <i>Chrysanthellum</i>	Enoxolona	Efecto
A	0,5	0,3	++
B	0,5	0,5	+
C	1	0	+++

10

15

El efecto se cuantifica + efecto débil y +++ efecto significativo.

20

Se observa con las composiciones según la invención una acción antiinflamatoria significativa cuando el contenido en disolución con un 2% de extracto de *Chrysanthellum* está comprendido entre el 0,5 y el 1%, o bien cuando el contenido en extracto seco de *Chrysanthellum* está comprendido entre el 0,01 y el 0,02%.

25

Estudio clínico frente a placebo en el tratamiento del acné rosácea

Se ha sometido a prueba una crema que comprende un 1% de extracto de *Chrysanthellum indicum* en un estudio clínico que incluye 246 pacientes que presentan un acné rosácea moderado. 125 pacientes han recibido una crema que contiene el extracto de *Chrysanthellum indicum* y 121 pacientes una crema placebo.

30

Se determinó el número de eritemas, la superficie de los eritemas, la gravedad de las lesiones y la eficacia final por investigadores clínicos.

La crema se aplicó sobre la cara de los pacientes dos veces al día durante un período de doce semanas.

35

Se examinaron los pacientes cada cuatro semanas.

40

La crema que contenía un extracto de *Chrysanthellum indicum* permitió obtener una eficacia significativa y una buena tolerancia sobre el eritema y el acné rosácea moderado, de hecho se observó una mejora significativa con respecto a la gravedad del eritema y de las lesiones cutáneas en general con respecto al placebo.

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Utilización de un extracto de *Chrysanthellum indicum* para la preparación de una composición tópica destinada al tratamiento del acné rosácea.

2. Utilización según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el contenido en extracto seco de *Chrysanthellum indicum* está comprendido entre el 0,01 y el 2% en peso.

10 3. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque las composiciones según la invención comprenden asimismo un filtro solar mineral en proporciones del 1 al 2% en peso.

15 4. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque las composiciones según la invención comprenden asimismo un agente espesante seleccionado de entre carbómero, goma scletorium o goma xantano.

20 5. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque las composiciones según la invención comprenden asimismo otro extracto vegetal solo o en asociación seleccionado de entre la enoxolona obtenida a partir de *Glycyrrhyza Glabra*, los extractos de *Mimosa Tenuiflora*, los extractos de *Crataegus Oxyaxantha*, un extracto de *Ruscus Aculeatus*, una disolución de *Ranunculus Ficaria*, una disolución del complejo *Cupressus Sempervirens/Arnica Montana/Polygonatum Multifolium* con concentraciones comprendidas entre el 0,3 y el 5% en peso.

25 6. Composición tópica destinada al tratamiento del acné rosácea, que comprende del 0,01 al 0,02% de extracto seco de *Chrysanthellum indicum*, **caracterizada** porque comprende asimismo del 0,3 al 0,5% de enoxolona en asociación con el extracto de *Chrysanthellum indicum*.

30

35

40

45

50

55

60

65