



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 329 987**

51 Int. Cl.:  
**A61K 33/16** (2006.01)  
**A61P 17/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02775180 .9**  
96 Fecha de presentación : **02.10.2002**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1478375**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.11.2004**

54 Título: **Composición para el tratamiento de inflamaciones de las glándulas pilosebáceas.**

30 Prioridad: **04.10.2001 IL 145751**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**03.12.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**03.12.2009**

73 Titular/es: **Medidermis Ltd.**  
**4A Hagavish Street, Industrial Zone**  
**Netanya, IL**

72 Inventor/es: **Dascalu, Avi**

74 Agente: **Cañadell Isern, Roberto**

ES 2 329 987 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composición para el tratamiento de inflamaciones de las glándulas pilosebáceas.

5 La presente invención se refiere al uso de  $\text{AlF}_3$  en composiciones para el tratamiento de inflamaciones de las glándulas pilosebáceas, especialmente del folículo capilar y sus apéndices, en particular del acné vulgar y de la foliculitis. Dichas composiciones tienen, entre otras, propiedades farmacéuticas, cosméticas y cuasi-cosméticas.

10 La presente invención se ilustra en la presente memoria especialmente en relación con el acné vulgar y la foliculitis, aunque sin limitarse a estas inflamaciones de las glándulas pilosebáceas.

15 La fisiopatología del acné vulgar es multifactorial. Implica una tendencia genética del infundíbulo capilar a estrecharse, lo que da lugar a una acumulación de queratina en los conductos de la glándula sebácea. Esto va acompañado, en algunas personas, de una hipersecreción de sebo androgénica que produce lesiones no inflamatorias, a saber, comedones cerrados y abiertos. De forma concomitante, algunas de las lesiones evolucionan hacia un proceso inflamatorio, impulsado en parte por una liberación de ácidos grasos libres a la dermis junto con una colonización microbiana secundaria de la unidad pilosebácea. Las lesiones inflamatorias y no inflamatorias generales se definen como acné vulgar. Las lesiones inflamatorias son responsables de las cicatrices cosméticamente desfiguradoras y persistentes.

20 En el pasado se ha descrito ampliamente (Fitzpatrick y col., *Dermatology in Internal Medicine*, McGraw Hill, In, 4<sup>a</sup> ed., 1993) que el acné vulgar puede verse exacerbado por la exposición o la ingesta de diferentes sustancias químicas y moléculas, tales como presión mecánica, alimentos, medicamentos, halógenos, breas, cosméticos y pastas dentífricas que contienen fluoruro de aluminio (Epstein E. *Arch. Dermatol Fluoride toothpastes as a cause of acne-like eruptions*, julio 1976, 112(7):1033-4). Un proceso inflamatorio es responsable de los signos clínicos clásicos tales como pápulas (zonas enrojecidas elevadas palpables) y pústulas.

30 Un proceso similar al acné inflamatorio es la foliculitis que es una “inflamación de uno o más folículos” (Dorland’s *Illustrated Medical Dictionary*, WB Saunders Comp., Edición 27<sup>a</sup>, 1988). La foliculitis está causada por una colonización microbiana e infección del tallo del folículo capilar y va habitualmente acompañada de una inflamación perifolicular, que se percibe como signos de inflamación clásicos con enrojecimiento, hinchazón y reblandecimiento en la base del tallo piloso. En los casos más graves aparece una inflamación perifolicular significativa como p. ej. forúnculo, carbunco, impétigo, etc. Los cuadros clínicos de la lesión de acné inflamatorio y la de foliculitis son idénticos, siendo la foliculitis parte de la fisiopatología del acné. También un trauma mecánico puede inducir o agravar la foliculitis. Sin embargo, existe una diferencia básica entre estas dos entidades: 1) las zonas de distribución de las lesiones en el acné son seborreicas (p. ej., cara, pecho, parte superior de la espalda) mientras que la foliculitis se manifiesta en zonas de cuerpo seborreicas y no seborreicas y 2) la foliculitis no está relacionada con la predisposición genética y los cambios hormonales.

40 Desde un punto de vista práctico el tratamiento es similar: en los casos leves se comienzan a administrar antiinflamatorios junto con anti-microbianos a nivel tópico. Una difusión mayor o una mayor gravedad de las lesiones requiere un tratamiento sistémico combinado. A veces se utilizan agentes que cambian la función de la unidad pilosebácea, como los retinoides, en el acné vulgar y en la pseudofoliculitis (barbae). El control del acné vulgar, de forma específica, requiere el uso adicional de fármacos clásicos como astringentes, azufre y peróxido de benzoilo.

45 Como se detallará más adelante, el tratamiento actual del acné vulgar y la foliculitis es ampliamente ineficaz o implica una administración sistémica crónica de fármacos que causan numerosos efectos adversos. Por tanto, se desea proporcionar en la materia un tratamiento eficaz y convincente para ambas entidades. No existe una solución definitiva, eficaz, de acción rápida y con pocos efectos adversos. Se conocen en la materia diferentes composiciones para controlar estos trastornos pilosebáceos y, debido a la falta de eficacia de algunos compuestos, los médicos se ven obligados a utilizar tratamientos combinados (Krowchuk DP. *Treating Acne - A practical guide*. Medical Clinics of North America, 2000; 84) de la siguiente lista.

55 Algunos de los ingredientes útiles en dichos tratamientos se presentan seguidamente de acuerdo con su modo de acción postulado. Pero debe entenderse que en algunos casos estos ingredientes presentan más de un modo de acción.

a. Agentes antimicrobianos tópicos como la clindamicina, la tetraciclina, la eritromicina; que tienen una baja eficacia

60 b. Agentes antimicrobianos sistémicos tales como la minociclina, la clindamicina, la cefalosporina, el sulfa-trime-toprim; que causan erupciones por fármacos y resistencia a los antibióticos

c. Agentes antimicrobianos y peróxido de benzoilo, que generan radicales libres y tienen una baja eficacia

65 d. Esteroides suaves (en casos graves aplicados mediante inyección en la lesión); adecuados solamente para un tratamiento a corto plazo pero que agravan el acné si se utilizan de forma prolongada

e. Tópicos clásicos no definidos tales como azufre, cinc, resorcina, ácido salicílico; que tienen una baja eficacia

## ES 2 329 987 T3

f. Astringentes tales como el cloruro de aluminio, resorcina; ineficaces y que causan prurito

g. Retinoides tópicos tales como los análogos naturales y/o sintéticos de la vitamina A o compuestos tipo retinol que presentan la acción biológica de la vitamina A en la piel así como los isómeros y estereoisómeros geométricos de estos compuestos; que producen fotosensibilidad, son de acción lenta e irritantes;

h. Retinoides sistémicos (isotretinoína); fármacos de alto coste, eficacia relativamente alta, con numerosos efectos adversos tales como 100% de sequedad, 90% de fotosensibilidad, 30% de pérdida de pelo, 15% de dolores músculo-esqueléticos, 5% de trastornos de la función hepática y, como se ha notificado últimamente, inducción a la depresión y teratogenicidad

i. Anticonceptivos; que tienen todos los efectos adversos conocidos, desde la hiperlipidemia a la embolia pulmonar, y son de acción lenta (necesitan utilizarse durante meses)

j. Otros: ácido azelaico; que tiene una eficacia baja y

k. Extractos vegetales; no definidos científicamente como principios activos.

Los casos clínicos leves de acné vulgar o foliculitis normalmente se tratan en su comienzo con dos tópicos diferentes tales como un agente antimicrobiano y peróxido de benzoilo. Pueden añadirse esteroides suaves. Las personas que sufren una afección moderada pueden requerir la adición de un antibiótico sistémico, con sus efectos adversos obvios. De forma alternativa, pueden añadirse retinoides tópicos. Las afecciones graves son tratadas generalmente con isotretinoína por vía oral. Debido a la reluctancia de la enfermedad y a las presiones derivadas de los pacientes, algunos médicos se ven obligados a prescribir isotretinoína por vía oral, con sus correspondientes efectos adversos elevados (incidencia del 35% de efectos adversos graves; Strauss JS y col., J Am Acad Dermatol, 2001; 45:196-207), incluso en pacientes con un acné vulgar leve.

En WO 98/24427 se describen métodos para tratar o prevenir enfermedades inflamatorias como soriasis o esclerosis múltiple, en donde los métodos de tratamiento comprenden la etapa de suministrar un agente antimicrotúbulo en el lugar de la inflamación. Entre otros, se revela la aplicación de fluoruro de aluminio ( $\text{AlF}_3$ ) como agente antimicrotúbulo.

En US 3,995,029 se describe un método y composiciones para tratar el acné vulgar, en donde en la zona de la piel afectada se aplica una solución acuosa de un fluoruro soluble en agua junto con un tensioactivo. Como fluoruros adecuados se definen fluoruro estannoso, fluoruro potásico y fluoruro sódico.

Shelley y col. describen en su publicación el uso de una "formulación anhidra de cloruro de aluminio para la foliculitis crónica", donde la composición evita la sudoración y destruye las bacterias que causan la foliculitis.

Por tanto, sigue existiendo la necesidad de disponer de composiciones tópicas mejoradas para tratar los trastornos pilosebáceos inflamatorios. Existe una necesidad especial de proporcionar composiciones y métodos útiles para combatir lesiones de acné vulgar y foliculitis que:

(i) mejoren rápidamente la inflamación pilosebácea

(ii) puedan ser utilizados de forma tópica o sistémica;

(iii) estén disponibles para mujeres sin que produzcan teratogenicidad y

(iv) no presenten los efectos adversos de los retinoides o antibióticos orales.

El fluoruro de aluminio (trifluoruro de aluminio; fluoruro de aluminio), CAS n° 7784-18-1, EINECS n° 232-051-1, con fórmula empírica  $\text{AlF}_3$  (en adelante "AIF") es una sal inorgánica aprobada para su uso como agente de cuidado oral, es decir, como "un ingrediente cosmético y excipiente utilizado en productos para limpiar los dientes, actuar como desodorante oral o proporcionar efectos cosméticos" (International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, Wenninger y col., The Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association, 8th Edition, 2000). Además, dicho compuesto se usa en cerámica, como flujo en metalurgia, en la fabricación del aluminio, como inhibidor de la fermentación y como catalizador en reacciones orgánicas (Merck Index, 1996).

Ahora se ha descubierto sorprendentemente que el fluoruro de aluminio (AIF) o compuestos químicos que finalmente liberan AIF, o combinaciones de aluminio y sales fluoruro que finalmente liberan AIF, que se aplican como componente tópico en las lesiones inflamatorias de acné vulgar o foliculitis producen una mejora de las lesiones. Una búsqueda en la bibliografía no reveló ninguna referencia a la acción del AIF sobre los sebocitos o a un efecto terapéutico del AIF sobre las inflamaciones pilosebáceas, sino que por el contrario se mencionaban los efectos adversos inducidos, p. ej. por pastas dentífricas con fluoruro que inducen el acné vulgar (Arch. Dermatol. Saunders MA, 1975, 111:793).

## ES 2 329 987 T3

El objeto de la invención es proporcionar el uso de  $\text{AlF}_3$  en composiciones, la mayoría de ellas tópicas, para controlar inflamaciones de las glándulas pilosebáceas. Otro objeto de la invención es proporcionar métodos para controlar las inflamaciones de las glándulas pilosebáceas.

5 Dada la capacidad del  $\text{AlF}_3$  para controlar las inflamaciones de las glándulas pilosebáceas, debe ser posible utilizar dichas composiciones para tratar, además del acné vulgar y la foliculitis, también otros trastornos relacionados en la piel y en el cuero cabelludo de mamíferos, tales como acné rosácea, seborrea, impétigo o soriasis.

10 La invención, por tanto, consiste en el uso de  $\text{AlF}_3$  en composiciones para tratar inflamaciones de las glándulas pilosebáceas que comprenden como ingrediente activo  $\text{AlF}_3$  (como se ha definido antes en la presente memoria) o compuestos químicos que finalmente liberan  $\text{AlF}_3$  o combinaciones de aluminio y sales fluoruro que finalmente liberan  $\text{AlF}_3$ .

15 La composición de acuerdo con la invención comprende adecuadamente  $\text{AlF}_3$  a una concentración de entre 0,0001 y 50,0%, preferiblemente de entre 0,001 y 5%, y de forma ventajosa de entre 0,05 y 1,0%, en peso.

Las inflamaciones de las glándulas pilosebáceas que deben ser tratadas con la composición según la invención son preferiblemente acné vulgar y foliculitis.

20 La composición de acuerdo con la invención puede comprender también otros compuestos y/o composiciones farmacéutica y/o cosméticamente aceptables. Debe, por tanto, entenderse que todos los compuestos y/o las composiciones adicionales anteriormente mencionados deben ser aceptables.

25 Los principios activos pueden ser formulados en diferentes composiciones farmacéuticas y/o cosméticas, p. ej. solución, loción, tónico, champú, gel, espuma, cera, barra, mascarilla, jabón, hidratante, polvo, perfume, tinte, brillantina, aerosol, pomada, crema, ungüento, pasta, cápsula o comprimido de uso sistémico.

30 La composición de acuerdo con la invención puede aplicarse vía tópica como tal o ingerida internamente dentro de un vehículo apropiado solvente, disolvente, emulgente, extracto, soluciones, p. ej. acuosas, alcohólicas u oleosas, suspensión, microemulsión, microcápsulas, vesículas, etc..

35 La composición de acuerdo con la invención también puede ser formulada como comprimido, cápsula, gotas o suspensión para ingerir internamente. Estas composiciones pueden comprender diferentes tipos de vehículos, incluidos, aunque no de forma limitativa, soluciones, aerosoles, emulsiones, geles, sólidos y liposomas.

40 Las composiciones de acuerdo con la invención, y en particular las utilizadas para tratar el acné vulgar y la foliculitis, también pueden comprender, por ejemplo, uno o más compuestos farmacéutica o cosméticamente activos suplementarios capaces de actuar de diferentes formas para mejorar la acción del  $\text{AlF}_3$  y/o proporcionar otras ventajas antiacné o antifoliculitis, como se indica a continuación.

a. Antibióticos tópicos, p. ej. clindamicina, tetraciclina, eritromicina, sulfacetamida, etc.;

45 b. Antibióticos administrados de forma sistémica, p. ej. tetraciclina, minociclina, doxilina, eritromicina, clindamicina, cefalosporina, sulfa-trimetoprim, etc.;

c. Peróxido de benzoilo;

d. Retinoides tópicos, p. ej. ácido tretinoico, adapaleno, isotretinoína, etc.;

50 e. Retinoides sistémicos, p. ej. isotretinoína, etc.;

f. Esteroides de cualquier concentración, desde suaves (p. ej. hidrocortisona) a fuertes (p. ej. propionato de clobetasol);

55 g. Anti-inflamatorios no esteroideos de cualquier clase, p. ej. derivados del ácido acético, oxicams, salicilatos, fenematos, pirazoles, derivados del ácido propiónico, etc.;

h. Eicosanoides tópicos, p. ej. PGE2, etc.;

60 i. Astringentes, p. ej. cloruro de aluminio, alcanfor, alantoina, resorcina, etc.;

j. Antifúngicos, p. ej. triazoles, metronidazol, alilaminas, etc.;

k. Estrógenos, p. ej. anticonceptivos, etc.;

65 l. Antioxidantes, p. ej. ácido ascórbico y sus sales, glutatión, selenio, etc.;

## ES 2 329 987 T3

m. Compuestos que favorecen la producción de tejido natural de óxido nítrico, p. ej. precursores tales como L-arginina, o compuestos que directa o indirectamente producen la liberación de óxido nítrico, p. ej. trinitrato de glicerilo;

5 n. Otros principios activos suplementarios utilizados para el acné, p. ej. alfa-hidroxiácidos (tales como ácido glicólico y ácido láctico), inhibidores de la 5-alfa-reductasa, ácido azelaico, bisabolol, cetilbetaína, azufre elemental o sus derivados, loción de calamina, ácido salicílico, resorcina, cinc, óxido de cinc, etc.;

10 o. Vitaminas, p. ej. vitamina A, vitamina C y sus sales, tocoferol (vitamina E) y otros ésteres de tocoferol, piridoxina, pantenol, ácido pantoténico, etc.;

p. Antiandrógenos, p. ej. espironolactona, acetato de ciproterona, inhibidores de la 5-alfa-reductasa tales como finasterida, etc.;

15 q. Inhibidores del intercambiador sodio-protón tópicos, p. ej. amilorida y sus derivados, etc.;

r. Amiodarona tópica;

20 s. Extractos vegetales conocidos por su efecto terapéutico como p. ej. aloe vera, camomila, cera de candelilla, pepino, forsitia, ginseng, semilla de uva, incienso, jojoba, lavanda, limón, manjistha, raíz de ortiga, romero, semilla de calabaza, polygonum, salvia, soja, aceite árbol de té;

25 t. Jabones, p. ej. jabones que contienen triclosán, hexaclorofeno, semilla o aceites de salvado, barras dermatológicas, tonificadores de aclarado y limpieza, abrasivos suaves para la piel tales como microesferas de óxido de aluminio o polietileno, maquillajes, etc.; y

u. Aminoácidos, p. ej. arginina, triptófano, etc.

30 La composición de acuerdo con la invención puede aplicarse también como parte de un tratamiento físico, p. ej. con radiación ultravioleta, de espectro azul o infrarrojo, de crioterapia, de ultrasonido, etc.

La composición de acuerdo con la invención puede prepararse, p. ej. mediante métodos convencionales como resulta obvio en vista de los ejemplos incluidos a continuación.

35 La invención también comprende el uso de la composición de acuerdo con la invención para preparar un remedio para tratar en personas y animales las inflamaciones de las glándulas pilosebáceas, en particular el acné vulgar y la foliculitis.

40 La invención también comprende un método para tratar en personas y animales las inflamaciones de las glándulas pilosebáceas, en particular el acné vulgar y la foliculitis, con una composición de acuerdo con la invención.

La invención se ha descrito en términos de realizaciones preferidas pudiendo las cantidades de dichos compuestos variar de acuerdo con los requisitos específicos.

45 La invención se ilustra a continuación mediante los siguientes ejemplos y las figuras adjuntas a esta memoria sin que estos representen una limitación de la misma.

Las Figs. 1a, 1b y 1c muestran una lesión de acné vulgar, en donde:

50 la Fig. 1a muestra una lesión de acné vulgar al cabo de 0 horas;

la Fig. 1b muestra una lesión de acné vulgar al cabo de 14 horas;

55 la Fig. 1c muestra una lesión de acné vulgar al cabo de 26 horas;

La Fig. 2 muestra un área de lesión de acné vulgar;

Las Figs. 3a, 3b y 3c muestran una lesión de foliculitis, en donde:

60 la Fig. 3a muestra una lesión de foliculitis al cabo de 0 horas;

la Fig. 3b muestra una lesión de foliculitis al cabo de 10 horas;

65 la Fig. 3c muestra una lesión de foliculitis al cabo de 18 horas;

La Fig. 4 muestra un área de lesión de foliculitis;

Las Figs. 5a, 5b, 5c muestran al paciente con acné grave, en donde:

## ES 2 329 987 T3

la Fig. 5a muestra al paciente con acné grave antes del tratamiento;

la Fig. 5b muestra al paciente con acné grave al cabo de 6 semanas del inicio del tratamiento;

5 la Fig. 5c muestra al paciente con acné grave 4 meses más tarde;

Las Figs. 6a y 6b muestran al paciente con acné moderado, en donde:

la Fig. 6a muestra al paciente con acné moderado antes del tratamiento;

10

la Fig. 6b muestra al paciente con acné moderado tras 3 meses de tratamiento; y

Las Figs. 7a y 7b muestran el recuento del número de lesiones de acné inflamatorio, en donde:

15

la Fig. 7a muestra la media de lesiones de acné en la cara, antes y después del tratamiento.

la Fig. 7b muestra la media de las lesiones de acné en la espalda, antes y después del tratamiento.

### Ejemplo 1

20

Una lesión de acné vulgar (Figs. 1a, 1b y 1c) inflamatorio en la mejilla derecha de un joven de 12 años fue tratada con AIF trihidratado a una concentración del 0,5% disuelto en agua solamente. El paciente se aplicaba cada 3-4 h la solución en pulverización. Las fotos fueron tomadas en una habitación con luz artificial constante con una cámara digital Sony Mavica FD95 a una resolución de 1600 x 1200 píxeles. Las figuras muestran un desvanecimiento rápido de la pápula a las 14 h del inicio del tratamiento y su resolución final a las 26 h.

25

El área de inflamación se midió mediante técnicas de análisis de imágenes de la forma siguiente:

30

Las fotos (Figs. 1a, 1b y 1c) se guardaron como archivo BMP y se cargaron en un software de diagnóstico por imagen Scion v. 4.02 (NIH, EE.UU.). Las tres fotos se analizaron simultáneamente en el mismo marco. En primer lugar, las fotos en escala de grises fueron suavizadas, se fijó en ellas el umbral manualmente, se convirtieron en fotografía binaria y los resultados se transformaron a un filtro de delineado. El área de cada pápula delineada se midió con el software ( $n=3$ ) y los datos se representaron adicionalmente y se analizaron estadísticamente con una prueba de t de Student en la Fig. 2 (Sigmaplot, Jandel, Java). Los resultados (Fig. 2) muestran que la aplicación de AIF cura la pápula inflamada en aproximadamente 24 h ( $p<0,01$  a las 14 h y a las 26 h). El experto en la materia reconocerá lo sorprendente del proceso de curación de la pápula en un día.

35

### Ejemplo 2

40

Una lesión inflamatoria de foliculitis (Figs. 3a, 3b y 3c) en el muslo posterior izquierdo de una persona de 43 años fue tratada con AIF trihidratado a una concentración del 0,5% disuelto en agua solamente. El paciente se aplicó cada 3-4 h la solución en pulverización. Las fotos se tomaron en una habitación con luz artificial constante con una cámara digital Sony Mavica FD95 a una resolución de 1600 x 1200 píxeles. Las Figs. 3a, 3b y 3c muestran el rápido desvanecimiento de la pápula a las 10 h del inicio del tratamiento y su resolución final a las 18 h.

45

El área de inflamación se midió mediante técnicas de análisis de imágenes de la forma siguiente:

50

Las fotos (Figs. 3a, 3b y 3c) se guardaron como archivo BMP y se cargaron en un software de diagnóstico por imagen Scion v. 4.02 (NIH, EE.UU.). Las tres fotos se analizaron simultáneamente en el mismo marco. En primer lugar, las fotos en escala de grises fueron suavizadas, se fijó en ellas el umbral manualmente, se convirtieron en fotografía binaria y los resultados se transformaron a un filtro de delineado. El área de cada pápula delineada se midió con el software ( $n=3$ ) y los datos se representaron adicionalmente y se analizaron estadísticamente con una prueba de t de Student en la Fig. 4 (Sigmaplot, Jandel, Java). Los resultados (Fig. 4) muestran que la aplicación de AIF cura la pápula inflamada en aprox. 18 h ( $p<0,01$  a las 10 h y  $p < 0,001$  a las 18 h). El experto reconocerá lo sorprendente del proceso de curación de la pápula en menos de un día.

55

60

65

## ES 2 329 987 T3

Ejemplo 3

*Crema antiacné*

5

emulsión a/a

10

15

20

25

30

CTFA/INCI	DENOMINACIÓN QUÍMICA	% p/p
<b>PARTE A</b>		
	ESTEARATO DE GLICERILO Autoemulsionante	10,00
	DICAPRILATO\DICAPRATO DE PROPILENGLICOL	8,00
	ALCOHOL CETEARÍLICO y CETEARILSULFATO DE SODIO	5,00
<b>PARTE B</b>		
	PROPILENGLICOL	3,00
	FLUORURO DE ALUMINIO	0,30
	PARABENOS	0,30
	AGUA PURIFICADA (AQUA)	69,30
<b>PARTE C</b>		
	AZUFRE (COLOIDAL)	4,00
	<b>TOTAL</b>	<b>100,00</b>

*Método de fabricación:*

35

40

45

50

55

60

65

- Calentar la Parte A y la B, por separado, a 70-75°C
- Agregar la Parte A sobre la B agitando enérgicamente
- Enfriar a TA (temp. ambiente) con agitación moderada
- Agregar el ingrediente que figura en la Parte C
- Agregar la Parte C a 40°C.

## ES 2 329 987 T3

Ejemplo 4

*Crema antiacné*

5

emulsión a/a

10

15

20

25

30

CTFA/INCI	DENOMINACIÓN QUÍMICA	% p/p
A. FASE OLEOSA		
	ESTEARATO DE ISOPROPILO	5,00
	ACEITE DE PARAFINA	15,00
	CONSERVANTE	0,20
	COPOLÍMERO DE PEG-22/DODECILGLICOL	3,00
	HIDROXISTEARATO DE HIDROXIOCTILO	5,00
	COPOLÍMERO DE METOXI PEG-22/DODECILGLICOL	3,00
B. FASE ACUOSA		
	SORBITOL 70%	5,00
	FLUORURO DE ALUMINIO	0,10
	AGUA	63,70
	TOTAL	100,00

*Método de fabricación:*

35

- Calentar la Parte A y la B, por separado, a 75-80°C
- Agregar la Parte A sobre la B agitando enérgicamente
- Enfriar a TA agitando moderadamente.

40

45

50

55

60

65

## ES 2 329 987 T3

### Ejemplo 5

#### *Gel limpiador antiacné*

5

10

15

20

CTFA/INCI	DENOMINACIÓN QUÍMICA	% p/p
	LAUROILSARCOSINATO DE SODIO	6,70
	PROPILENGLICOL	8,00
	QUATERNIUM -15	0,20
	HIDROXIETILCELULOSA	1,00
	CLORURO DE ALUMINIO HEXAHIDRATADO	2,00
	FLUORURO DE ALUMINIO	0,10
	AGUA (AQUA)	81,50
	PERFUME; COLOR	0,50
	TOTAL	100,00

25

#### *Método de fabricación:*

30

35

40

45

50

55

60

65

- Agregar hidroxietilcelulosa en agua agitando con energía
- Agregar Quaternium-15 y mezclar hasta la disolución
- Agregar las sales de aluminio y mezclar hasta disolución
- Agregar el tensioactivo lauroilsarcosinato de sodio
- Agregar propilenglicol, perfume y color

## ES 2 329 987 T3

### Ejemplo 6

#### *Gel loción antiacné*

CTFA/INCI	DENOMINACIÓN QUÍMICA	% p/p
RESORCINOL		0,50
MENTOL		5,00
BISABOLOL		0,20
FOSFATO DE DEA-OLETH-3		2,50
HIDROXIPROPILCELULOSA		2,50
ANFÓTERO - 1		5,00
FLUORURO DE ALUMINIO		0,10
CLORURO DE ALUMINIO HEXAHIDRATADO		2,00
ETANOL AL 96%		40,00
AGUA		42,20
TOTAL		100,00

#### *Método de fabricación:*

- Agregar hidroxipropilcelulosa en agua agitando fuerte
- Agregar Anfotérico-1 y mezclar hasta la disolución
- Agregar sales de aluminio y mezclar hasta la disolución
- Agregar el tensioactivo fosfato de DEA-Oleth-3
- Disolver en alcohol: Bisabolol, mentol y resorcinol y agregar a la mezcla.

## ES 2 329 987 T3

### Ejemplo 7

#### *Loción de peeling antiacné*

CTFA/INCI	DENOMINACIÓN QUÍMICA	% p/p
	ÁCIDO SALICÍLICO	4,00
	ALCOHOL 96%	17,00
	CLORURO DE ALUMINIO HEXAHIDRATADO	2,00
	FLUORURO DE ALUMINIO	0,10
	AGUA DE ROSAS	76,90
	TOTAL	100,00

#### *Método de fabricación:*

- Agregar las sales de aluminio al agua de rosas
- Agregar y disolver el ácido salicílico en alcohol
- Agregar el alcohol al agua.

### Ejemplo 8

#### *Ungüento antiacné hidrófilo*

CTFA/INCI	DENOMINACIÓN QUÍMICA	% p/p
<b>A. FASE OLEOSA</b>		
	VASELINA	10,00
	ACEITE MINERAL	10,00
	ALCOHOL CETOSTEARÍLICO	4,00
	ISOSTEARATO DE ISOSTEARILO	6,00
<b>B. FASE ACUOSA</b>		
	LAURILSULFATO SÓDICO	1,50
	AGUA PURIFICADA (AQUA)	38,90
	METIL GLUCETH-20	10,00
	FLUORURO DE ALUMINIO	0,10
<b>C. PRINCIPIOS ACTIVOS</b>		
	PROPILENGLICOL	15,00
	AZUFRE COLOIDAL	4,00
	CONSERVANTE	0,50
	TOTAL	100,00

#### *Método de fabricación:*

- Calentar la Parte A y la B, por separado, a 75-80°C
- Agregar la Parte A sobre la B agitando enérgicamente
- Enfriar a TA agitando moderadamente
- A 45°C agregar la mezcla de la Parte C.

## ES 2 329 987 T3

### Ejemplo 9

#### Crema de día antiacné

5	CTFA/INCI DENOMINACIÓN QUÍMICA	% p/p
	A. FASE OLEOSA	
10	ALCOHOL ARAQUIDÍLICO Y BEHENÍLICO / ARAQUIDILGLUCÓSIDO	2,00
	ALCOHOL CETEARÍLICO Y CETEARIL GLUCÓSIDO	2,00
15	DICAPRILATO/CAPROATO DE PROPILENGLICOL	8,00
	ISOSTEARATO DE OCTILO	6,00
	PROPIL PARABENO	0,20
20	B. FASE ACUOSA	
	FLUORURO DE ALUMINIO	0,30
	LACTATO DE CALCIO	0,25
25	AGUA PURIFICADA (AQUA)	74,05
	POLIACRILAMIDA y C13-14 ISOPARAFINA y LAURETH-7	0,70
	C. COMPONENTES ADICIONALES	
30	CLINDAMICINA	0,50
	CONSERVANTE	0,50
	PROPILENGLICOL	5,00
35	FRAGANCIA	0,50
	TOTAL	100,00

40

#### Método de fabricación:

- Calentar las Partes A y B, por separado, a 60-65°C
- 45 - Agregar la Parte A a la B y homogeneizar enérgicamente
- Agitar con refrigeración a TA
- Mezclar los componentes de la Parte C
- 50 - Agregar la Parte C a 40°C.

55

60

65

## ES 2 329 987 T3

### Ejemplo 10

#### *Crema de noche antiacné*

5	CTFA/INCI DENOMINACIÓN QUÍMICA	% p/p
	A. FASE OLEOSA	
10	ALCOHOL ARAQUIDÍLICO/BEHENÍLICO Y ARAQUIDILGLUCÓSIDO	2,00
	ALCOHOL CETEARÍLICO	2,00
	ISOSTEARATO DE ISOSTEARILO	4,00
15	MIRISTATO DE ISOPROPILO	4,00
	ALCOHOL DE LANOLINA	0,50
	STEARETH-2	1,20
20	DIMETICONA	1,00
	B. FASE ACUOSA	
	AGUA PURIFICADA (AQUA)	70,80
25	STEARETH-20	0,30
	CLORURO DE ALUMINIO HEXAHIDRATADO	2,00
	FLUORURO DE ALUMINIO	0,20
30	AZUFRE COLOIDAL	4,00
	C. COMPONENTES ADICIONALES	
	CONSERVANTE	0,50
35	ÁCIDO SALICÍLICO	2,00
	FRAGANCIA	0,50
	PROPILENGLICOL	5,00
40	TOTAL	100,00

#### 45 *Método de fabricación:*

- Calentar las Partes A y B, por separado, a 60-65°C
- Agregar la Parte A a la B y homogeneizar enérgicamente
- 50 - Agitar con refrigeración a TA
- Mezclar los componentes de la Parte C.
- 55 - Agregar la Parte C a 40°C.

### Ejemplo 11

60 Una mujer de 22 años con acné quístico grave fue tratada durante 12 semanas con fluoruro de aluminio a una concentración del 0,20% g en una crema que contenía azufre, resorcinol y clindamicina. En el pasado no había respondido a los tópicos clásicos, tales como peróxido de benzoilo, agentes antimicrobianos o retinoides tópicos, ni al tratamiento sistémico con antibióticos. La paciente se aplicó la crema tres veces al día durante las 6 primeras semanas y dos veces al día a continuación. Los resultados se presentan en las Figs. 5a, 5b y 5c adjuntas y muestran la desaparición gradual y completa de las lesiones tras 4 meses de tratamiento. Resulta obvio para el experto en la técnica de tratamientos de acné que los resultados superan cualquier mejora que pueda conseguirse con un agente tópico común.

## Ejemplo 12

A un estudiante de 15 años, con acné leve y con tratamiento anterior con agentes antimicrobianos y peróxido de benzoilo, se le indicó que se aplicase dos veces al día 0,15% g de una crema de fluoruro de aluminio con azufre y resorcina. Los resultados se presentan en las Figs. 6a, y 6b adjuntas y muestran la desaparición gradual y completa de las lesiones al cabo de 3 meses de tratamiento.

## Ejemplo 13

Pacientes que padecían acné vulgar de leve a grave fueron tratados con una crema antiacné que contenía fluoruro de aluminio al 0,5% con azufre, resorcinol y clindamicina. La mayoría de los pacientes habían sido tratados anteriormente con antibióticos tópicos, peróxido de benzoilo y/o tetraciclinas sistémicas. Durante el período de tratamiento no se utilizaron otros medicamentos antiacné. Cada paciente se aplicó la crema dos veces al día durante 4-8 semanas. Los pacientes fueron fotografiados antes y después del tratamiento con una cámara digital Sony Mavica FD95 a una resolución de 1600x1200 píxeles.

Se realizó un recuento de las lesiones inflamatorias en la cara (frente o mejilla, n=14 personas, figura superior) y espalda (n=6 personas, figura inferior). La comparación entre la media de lesiones antes y después del tratamiento se presenta en las Figs. 7a y 7b que muestran una desaparición acelerada sin precedentes de las lesiones inflamatorias ya a las 4 semanas del inicio del tratamiento. La media de las lesiones se redujo de 8,8-4 a 1,6-0,9 en un lado de la cara ( $p<0,001$ , prueba t para datos apareados) y de 11,8-3,3 a 2,5-1,4 en la espalda ( $p<0,001$ , prueba t para datos apareados).

## Artículos

1. **Budavary S**, Ed., *Merck & CO*, The Merck Index, an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. Inc., 12th Edition, 1996.
2. **Epstein E**. *Arch Dermatol*. Fluoride toothpastes as a cause of acne-like eruptions. 1976 Jul; 112(7):1033-4
3. **Fitzpatrick TB**, **Eisen AZ**, **Wolff K et al**, Eds., *Dermatology in internal medicine*. *Mc-Graw-Hill*, In., 4th Edition, 1993.
4. **Krowchuk DP**. Treating Acne - A practical guide. *Medical Clinics of North America*, 2000; 84:811-28.
5. **Saunders MA** *Arch Dermatol*. 1975; 111:793 Fluoride toothpastes: a cause of acne-like eruptions.
6. **Taylor EJ**, Ed. *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*, *WB Saunders Comp.*, 27th Edition, 1988
7. **Strauss JS et al**, Safety of a new micronized formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne. *J Am Acad Dermatol*, 2001; 45:196-207.
8. **Wenninger JA**, **Canterbery RC** and **McEwen GN**, Eds., *International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook*, *The Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association*, 8th Edition, 2000.

## ES 2 329 987 T3

### REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de fluoruro de aluminio o combinaciones de aluminio y sales fluoruro que liberan fluoruro de aluminio para la preparación de composiciones para tratar el acné vulgar y la foliculitis.
2. Uso según la reivindicación 1, en donde la composición comprende AIF a una concentración de 0,0001-50% en peso.
- 10 3. Uso según la reivindicación 1, en donde la composición comprende AIF a una concentración de 0,001-5% en peso.
4. Uso según la reivindicación 1, en donde la composición comprende AIF a una concentración de 0,05-1% en peso.
- 15 5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la composición comprende un compuesto y/o una composición farmacéutica y/o cosméticamente aceptable adicional.
- 20 6. Uso según la reivindicación 5, en donde la composición comprende uno o más compuestos activos farmacéutica y/o cosméticamente aceptables seleccionados entre:
- a. antibióticos tópicos, p. ej. clindamicina, tetraciclina, eritromicina, sulfacetamida;
  - b. antibióticos administrados sistémicamente, p. ej. tetraciclina, minociclina, doxilina, eritromicina, clindamicina, cefalosporina, sulfa-trimetoprim;
  - 25 c. peróxido de benzoilo;
  - d. retinoides tópicos, p. ej. ácido tretinoico, adapaleno, isotretinoína;
  - 30 e. retinoides sistémicos, p. ej. isotretinoína;
  - f. esteroides de cualquier concentración, desde poco potentes (p. ej. hidrocortisona) hasta muy potentes (p. ej. propionato de clobetasol);
  - 35 g. anti-inflamatorios no esteroideos, de todas las clases, p. ej. derivados del ácido acético, oxicams, salicilatos, fenematos, pirazoles, derivados del ácido propiónico;
  - h. eicosanoides tópicos, p. ej. PGE<sub>2</sub>;
  - 40 i. astringentes, p. ej. cloruro de aluminio, alcanfor, alantoína, resorcina;
  - j. antifúngicos, p. ej. triazoles, metronidazol, alilaminas;
  - 45 k. estrógenos, p. ej. anticonceptivos;
  - l. antioxidantes, p. ej. ácido ascórbico y sus sales, glutatión, selenio;
  - m. compuestos que favorecen la producción de tejido natural de óxido nítrico p. ej. precursores tales como L-argi-  
50 nina, o compuestos que directa o indirectamente producen la liberación de óxido nítrico, p. ej. tri-nitrato de glicerilo;
  - n. otros principios activos suplementarios utilizados para el acné, p. ej. alfa-hidroxiácidos (tales como ácido glicólico y ácido láctico), inhibidores de la 5- alfa reductasa, ácido azelaico, bisabolol, cetilbetaína, azufre elemental o sus derivados, loción de calamina, ácido salicílico, resorcina, cinc, óxido de cinc;
  - 55 o. vitaminas, p. ej., vitamina A, vitamina C y sus sales, tocoferol (vitamina E) y otros ésteres de tocoferol, piridoxina, pantenol, ácido pantoténico;
  - p. anti-andrógenos, p. ej. espironolactona, acetato de ciproterona, inhibidores de la 5-alfa reductasa tales como  
60 finasterida;
  - q. inhibidores de sodio-protón tópicos, p. ej. amilorida o sus derivados;
  - r. amiodarona tópica;
  - 65 s. extractos vegetales conocidos por su efecto terapéutico, aloe vera, camomila, cera de candelilla, pepino, forsi-  
tia, ginseng, semilla de uva, incienso, jojoba, lavanda, limón, manjistha, raíz de ortiga, romero, semilla de calabaza, polygonum, salvia, soja, aceite del árbol del té, tomillo, hamamelis;

## ES 2 329 987 T3

t. jabones, p. ej. jabones que contienen triclosán, hexaclorofeno, semilla o aceite de salvado, barras dermatológicas, tónicos de aclarado o limpieza, abrasivos suaves para la piel tales como microesferas de óxido de aluminio o polietileno, maquillajes, etc.; y

5 u. aminoácidos, p. ej. arginina, triptófano.

7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición está presente en forma de loción, tónico, champú, gel, espuma, cera, barra, mascarilla, jabón, hidratante, polvo, perfume, tinte, brillantina, aerosol, pomada, crema, ungüento, pasta, cápsula o comprimido de uso sistémico.

10 8. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la composición se aplica de forma tópica.

9. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la composición debe ingerirse de forma interna.

15 10. Uso según la reivindicación 9, en donde la composición se ingiere dentro de un vehículo adecuado solvente, disolvente, emulgente, extracto, soluciones p. ej. acuosas, alcohólicas u oleosas, suspensión, microemulsión, microcápsulas, vesículas, etc. adecuados.

20 11. Uso según la reivindicación 10, en donde la composición tiene forma de comprimido, cápsula, gotas o suspensión.

12. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la composición se aplica también como parte de un tratamiento físico, p. ej. radiación ultravioleta, de espectro azul o infrarrojo, de crioterapia, de ultrasonido, etc.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

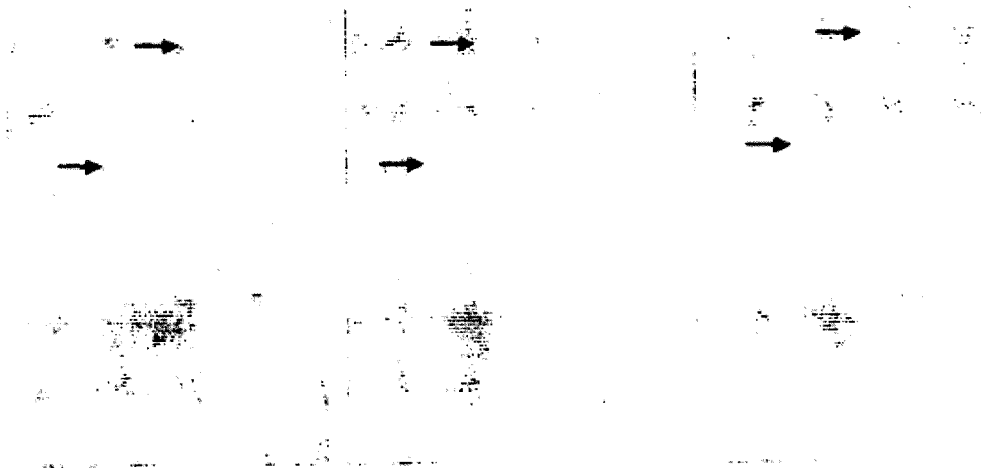


FIG. 1a, 0 h

FIG. 1b, 14 h

FIG. 1c, 26 h

Las flechas representan puntos de referencia

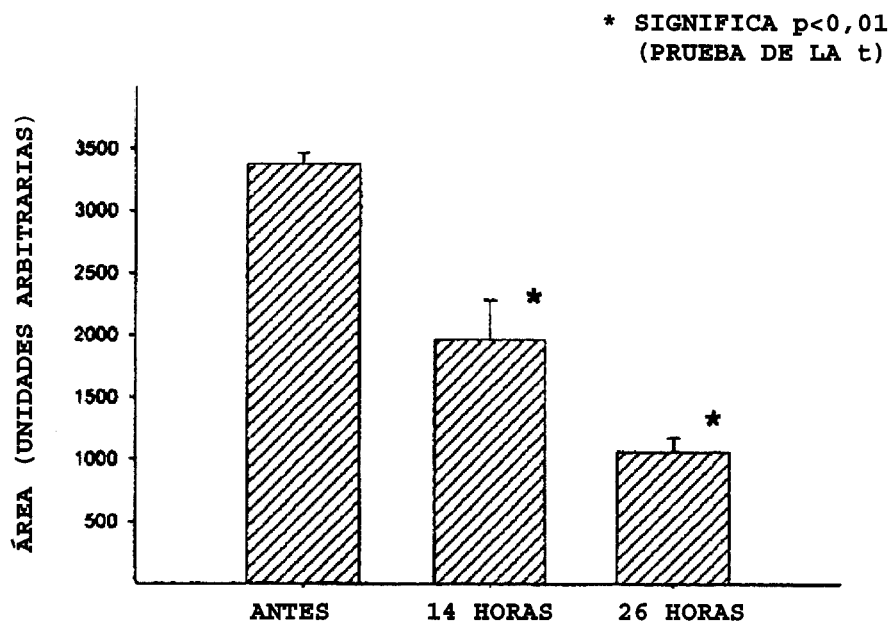


FIG. 2

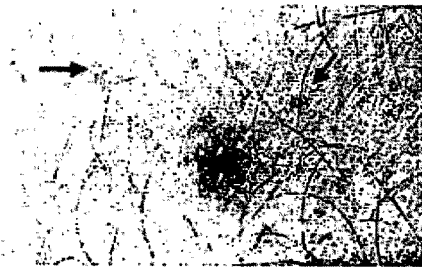


FIG. 3a, 0 h



FIG. 3b, 10 h



FIG. 3c, 18 h

Las flechas representan puntos de referencia

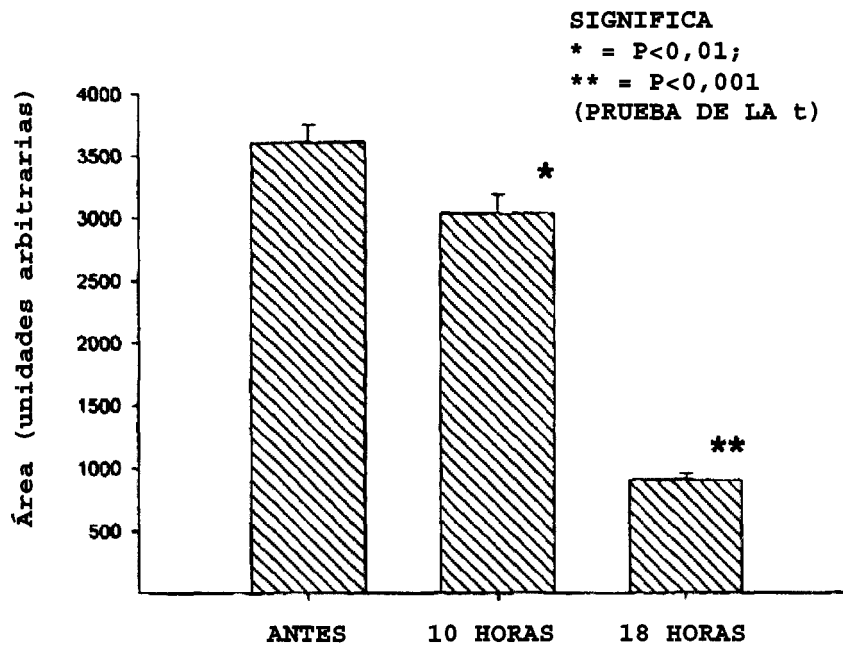


FIG. 4

FIG. 5a



FIG. 5b

Acné Grave

Antes de tratamiento

FIG. 5c



4 meses después

6 semanas desde el  
inicio del tratamiento

FIG. 6a



Antes

Acné Moderado

Tras 3 meses de tratamiento



FIG. 6b

