



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 272 615**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/704** (2006.01)  
**A61K 31/60** (2006.01)  
**A61P 17/10** (2006.01)  
**A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 9/127** (2006.01)  
**A61K 36/484** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02015982 .8**  
86 Fecha de presentación : **18.07.2002**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1382342**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **21.01.2004**

54 Título: **Uso de composiciones que contienen ácido salicílico y ácido glicirrético para el tratamiento del acné.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.05.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.05.2007**

73 Titular/es: **Cognis IP Management GmbH**  
**Henkelstrasse 67**  
**40589 Düsseldorf, DE**

72 Inventor/es: **Arias, Carmen;**  
**Buchwald-Werner, Sybille;**  
**Fabry, Bernd y**  
**Rull Prous, Santiago**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

**ES 2 272 615 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**

Uso de composiciones que contienen ácido salicílico y ácido glicirrético para el tratamiento del acné.

**5 Campo de la invención**

La invención se encuentra en el campo de los extractos botánicos y se refiere al uso de una mezcla de principios activos como agente antiacné, que contiene ácido salicílico y sus derivados junto con los principios activos de la *Glycyrrhiza glabra*, a microcápsulas y pro-liposomas, que contienen estas mezclas así como al procedimiento para su producción.

**Estado de la técnica**

Por el término acné el experto entiende una enfermedad de la piel, que se caracteriza por nódulos inflamatorios y no inflamatorios y que pueden conducir a la formación de pústulas, abscesos y finalmente cicatrices. A pesar de que las causas son diferentes, el acné se atribuye al fin y al cabo a folículos pilosos obstruidos (comedones). Junto a una obstrucción condicionada por hormonas de las bocas de los folículos pilosos por grasas corporales, una causa fundamental para la aparición de acné consiste en el desarrollo por bacterias de enzimas y ácidos grasos libres que dañan el tejido, tal como por ejemplo *Propionibacterium acnes*.

A partir del estado de la técnica se conoce toda una serie de principios activos, que pueden utilizarse con mayor o menor éxito para la lucha contra el acné. Así se propone por ejemplo en la memoria de la patente española ES 9702410 B1 (Vinyals) el uso de sales de zinc del ácido glicirrético contra el acné. Como principios activos adicionales, que fundamentalmente son eficaces contra una producción excesiva de materia sebácea, se mencionan por ejemplo peróxido de benzoilo, hexaclorofeno, ácido dodecibencenosulfónico, sales de 2,2',2'-nitrotrietanol, dexpantenol o resorcina. Sin embargo ninguna de estas sustancias tomadas por sí solas muestran una acción satisfactoria contra los gérmenes, que están implicados de manera decisiva en la aparición de acné, especialmente de *Acne vulgaris*.

Por tanto el objetivo de la invención ha consistido en facilitar combinaciones de principios activos nuevas, que por un lado presenten una acción mejorada contra las bacterias implicadas en la aparición de acné y además apoyen al proceso curativo preferiblemente mediante propiedades antiinflamatorias.

**Descripción de la invención**

Es objeto de la invención el uso de una mezcla de principios activos, que contiene

(a) ácido salicílico así como sus derivados y

(b) ácido glicirrético así como sus derivados

para la producción de un medicamento para la lucha contra el acné.

Sorprendentemente se encontró que el ácido salicílico y el ácido glicirrético así como sus derivados, que por sí mismos se conocen respectivamente como principios activos para la lucha contra el acné, muestran un aumento del efecto sinérgico. Ha resultado especialmente eficaz el incluir los principios activos en microcápsulas o pro-liposomas, de los que pueden liberarse de manera dirigida. A este respecto, por otra parte, han resultado ser especialmente ventajosas las microcápsulas a base de quitosano, dado que estos biopolímeros catiónicos disponen por sí mismos de una acción antiinflamatoria y por consiguiente apoyan al proceso curativo.

**50 Ácido salicílico y sus derivados**

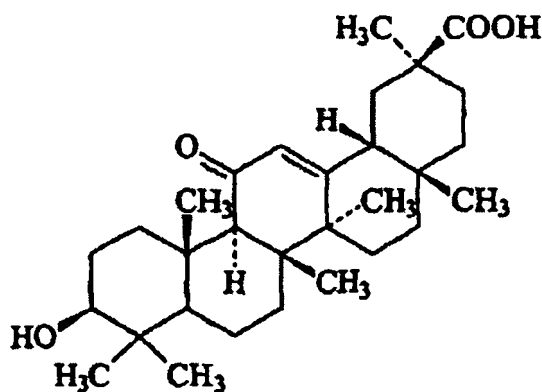
El ácido salicílico (componente a) representa un ácido carboxílico aromático. Sin embargo en el sentido de la invención no sólo es posible que llegue a utilizarse el ácido puro, de manera alternativa o en mezcla se tienen en cuenta también las sales alcalinas, alcalinotérreas, de amonio, de alquilamonio, de alcanolamonio, de glucamonio y de zinc del ácido salicílico, los ésteres del ácido salicílico con alcoholes alifáticos lineales o ramificados con de 1 a 18 átomos de carbono así como los ésteres parciales o totales del ácido salicílico con polioles con de 2 a 15 átomos de carbono y al menos 2 grupos hidroxilo.

Ejemplos típicos son las sales de sodio, de potasio, de amonio, de trietanolamonio, de glucamonio y de zinc del ácido salicílico, los ésteres del ácido salicílico con metanol, etanol, los propanoles y butanoles isómeros así como el alcohol hexílico, alcohol octílico, alcohol 2-etilhexílico, alcohol decílico, alcohol laurílico, alcohol isotridecílico, alcohol miristílico, alcohol cetílico, alcohol palmoleílico, alcohol estearílico, alcohol isoestearílico, alcohol oleílico, alcohol elaidílico, alcohol petroselinico, alcohol linólico, alcohol linolenílico, alcohol elaeoestearílico, alcohol araquílico, alcohol gadoleílico, alcohol behenílico y alcohol erúxico y sus mezclas. Ejemplos adicionales son los ésteres parciales o totales del ácido salicílico con glicerina; alquilenglicoles, como por ejemplo etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, hexilenglicol así como polietilenglicoles con un peso molecular promedio de desde 100 hasta 1.000 Dalton; mezclas técnicas de oligoglicerinas con un grado de condensación propio de desde 1,5 hasta

10 tales como por ejemplo las mezclas técnicas de diglicerina con un contenido en diglicerina de desde el 40 hasta el 50% en peso; compuestos de metilol, como especialmente trimetiloletano, trimetilolpropano, trimetilolbutano, pentaeritrito y dipentaeritrito; (alquil inferior)glucósidos, especialmente aquéllos con de 1 a 8 átomos de carbono en el resto alquilo, tal como por ejemplo metilglucósido y butilglucósido; alcoholes sacáridos con de 5 a 12 átomos de carbono, tal como por ejemplo sorbitol o manitol; azúcares con de 5 a 12 átomos de carbono, tal como por ejemplo glucosa o sacarosa; aminoazúcares, tal como por ejemplo glucamina; o dialcoholaminas, tal como dietanolamina o 2-amino-1,3-propanodiol. Preferiblemente se utiliza como componente (a) ácido azelaico o su sal de zinc.

#### 10 *Ácido glicirrético y sus derivados*

El ácido glicirrético (componente b, véase la figura) y sus derivados se encuentran como componentes en extractos de *Glycyrrhiza glabra*; los derivados con un enlace sacárico 1,2- $\beta$  son responsables del sabor a regaliz.



Sin embargo en el sentido de la invención no sólo es posible que llegue a utilizarse el ácido puro, de manera alternativa o en mezcla se tienen en cuenta también las sales alcalinas, alcalinotérricas, de amonio, de alquilamonio, de alcanolamonio, de glucamonio y de zinc del ácido glicirrético, los ésteres del ácido glicirrético con alcoholes alifáticos lineales o ramificados con de 1 a 18 átomos de carbono así como los ésteres parciales o totales del ácido glicirrético con polioles con de 2 a 15 átomos de carbono y al menos 2 grupos hidroxilo.

Ejemplos típicos son las sales de sodio, de potasio, de amonio, de trietanolamonio, de glucamonio y de zinc del ácido glicirrético, los ésteres del ácido glicirrético con metanol, etanol, los propanoles y butanoles isómeros así como el alcohol hexílico, alcohol octílico, alcohol 2-etilhexílico, alcohol decílico, alcohol laurílico, alcohol isotridecílico, alcohol miristílico, alcohol cetílico, alcohol palmoleílico, alcohol estearílico, alcohol isoestearílico, alcohol oleílico, alcohol elaidílico, alcohol petroselinico, alcohol linólico, alcohol linolenílico, alcohol elaeostearílico, alcohol araquílico, alcohol gadoleílico, alcohol behenílico y alcohol erúxico y sus mezclas. Ejemplos adicionales son los ésteres parciales o totales del ácido glicirrético con glicerina; alquilenglicoles, como por ejemplo etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, hexilenglicol así como polietilenglicoles con un peso molecular promedio de desde 100 hasta 1.000 Dalton; mezclas técnicas de oligoglicerinas con un grado de condensación propio de desde 1,5 hasta 10 tal como por ejemplo las mezclas técnicas de diglicerina con un contenido en diglicerina de desde el 40 hasta el 50% en peso; compuestos de metilol, tal como especialmente trimetiloletano, trimetilolpropano, trimetilolbutano, pentaeritrito y dipentaeritrito; (alquil inferior)glucósidos, especialmente aquéllos con de 1 a 8 átomos de carbono en el resto alquilo, tal como por ejemplo metilglucósido y butilglucósido; alcoholes sacáridos con de 5 a 12 átomos de carbono, tal como por ejemplo sorbitol o manitol; azúcares con de 5 a 12 átomos de carbono, tal como por ejemplo glucosa o sacarosa; aminoazúcares, tal como por ejemplo glucamina; o dialcoholaminas, tal como dietanolamina o 2-amino-1,3-propanodiol. Preferiblemente se utiliza como componente (b) la sal de potasio, de amonio y/o de zinc del ácido glicirrético o sus ésteres con alcoholes grasos con de 16 a 18 átomos de carbono.

En una forma de realización preferida de la presente invención en lugar del ácido glicirrético puro o sus derivados puede utilizarse directamente el extracto de *Glycyrrhiza glabra*, que representa habitualmente una mezcla de ácido 18- $\beta$ -glicirrético, sal de potasio del ácido 18- $\beta$ -glicirrético y estearato del ácido 18- $\beta$ -glicirrético. El ácido glicirrético propiamente dicho puede obtenerse en el comercio con una pureza del 98% en peso por ejemplo bajo la marca Plantactiv® GLA 18 (Cognis Iberia, S.L.).

Los componentes (a), (b) y dado el caso (c) pueden estar presentes en las microcápsulas en cantidades totales del 1 al 30% en peso (con respecto al peso de la cápsula).

## ES 2 272 615 T3

### Agentes antiacné

Las preparaciones finales pueden contener los componentes (a) y (b) en la razón de peso de 90 : 10 a 10 : 90, determinándose sinergias considerables en el intervalo de desde 75 : 25 hasta 25 : 75 y especialmente de 60 : 40 a 40 : 60. Como componentes adicionales la preparación que ha de usarse según la invención puede contener otras sustancias antiinflamatorias o eficaces contra el acné, como por ejemplo extractos de plantas o vitamina B6. Ejemplos típicos de extractos de plantas adecuados son los principios activos de las siguientes plantas: *Aesculus hippocastanum* (castaño de indias), *Argania spinosa*, *Babista tinctoria* (índigo natural), *Cantella asiatica*, *Camelilla sinensis* (té verde), *Chamonella recutita* (manzanilla), *Ginkgo biloba* (Ginkgo), *Oleo europea* (oliva), *Litschi chinensis* (litchi), *Melissa officinalis* (toronjil), *Panax ginseng* (ginseng), *Passiflora incarnata* (pasiflora), *Prunus dulcis* (almendra dulce), *Pterocarpus marsupium*, *Ruscus aculeatus*, *Trifolium pratense* (trébol rojo), *Uva ursi* (uva de oso), *Vaccinium myrtillus* (arándano), *Vigna acontifolia*, y *Vitis vinifera* (vino natural).

En una forma de realización preferida de la invención se llegan a utilizar aquellas preparaciones que contienen (con respecto a los principios activos)

(a) del 10 al 90, preferiblemente del 20 al 80% en peso de ácido salicílico y/o sus derivados,

(b) del 10 al 90, preferiblemente del 20 al 80% en peso de ácido glicirrético y/o sus derivados, y

(c) del 0 al 20, preferiblemente del 5 al 10% en peso de extractos de plantas y/o vitamina B6 con la condición de que se completen las cantidades hasta el 100% en peso.

### Microcápsulas y pro-liposomas

Por el término “microcápsulas” el experto entiende unidades esféricas con una diámetro en el intervalo de desde aproximadamente 0,0001 hasta aproximadamente 5 mm, que al menos contienen un núcleo líquido o sólido, que se rodea al menos de un recubrimiento continuo. Más concretamente, se trata de fases sólidas o líquidas de dispersión fina recubiertas con polímeros formadores de película, en cuya producción se precipitan los polímeros tras la emulsión y coacervación o polimerización interfacial sobre el material que va a recubrirse. Según otro procedimiento se introducen ceras fundidas en una matriz (“microesponjas”), que como micropartículas pueden estar recubiertas adicionalmente con polímeros formadores de película. Las cápsulas microscópicamente pequeñas, también denominadas nanocápsulas, pueden secarse como polvo. Además de las microcápsulas de un núcleo también se conocen unidades con múltiples núcleos, también denominadas microesferas, que contienen distribuidos dos o más núcleos en el material de recubrimiento continuo. Además las microcápsulas de uno o múltiples núcleos pueden estar rodeadas de un segundo, tercer, etc., recubrimiento adicional. El recubrimiento puede consistir en materiales naturales, semisintéticos o sintéticos. Materiales de recubrimiento naturales son por ejemplo la goma arábiga, agar-agar, agarosa, maltodextrina, ácido alginico o sus sales, por ejemplo alginato de sodio o calcio, grasas y ácidos grasos, alcohol cetílico, colágeno, quitosano, lecitina, gelatina, albúmina, goma laca, polisacáridos, tal como almidón o dextrano, polipéptidos, hidrolizados de proteínas, sacarosa y ceras. Los materiales de recubrimiento semisintéticos son entre otros celulosas químicamente modificadas, especialmente éteres y ésteres de celulosa, por ejemplo, acetato de celulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa, así como derivados de almidón, especialmente ésteres y éteres de almidón. Los materiales de recubrimiento sintéticos son por ejemplo polímeros tales como poliacrilatos, poliamidas, poli(alcohol vinílico) o polivinilpirrolidona.

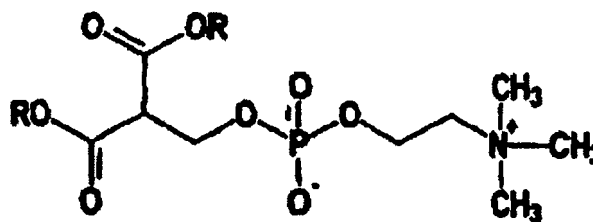
Ejemplos de microcápsulas del estado de la técnica son los productos comerciales siguientes (en cada caso, el material de recubrimiento se indica entre paréntesis): Hallcrest Microcapsules (gelatina, goma arábiga), Coletica Thalaspheeres (colágeno marítimo), Lipotec Millicapseln (ácido alginico, agar-agar), Induchem Unispheres (lactosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa); Unicerin C30 (lactosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa), Kobo Glycospheres (almidón modificado, ésteres de ácidos grasos, fosfolípidos), Softspheres (agar-agar modificado), y Kuhs Probiol Nanospheres (fosfolípidos) así como Primaspheres y Primasponges (quitosano, alginatos) y Primasys (fosfolípidos).

Las microcápsulas de quitosano y el procedimiento para su producción son objeto de solicitudes de patente anteriores del solicitante de patente [WO 01/01926, WO 01/01927, WO 01/01928, WO 01/01929].

### Pro-liposomas

En lugar de las microcápsulas descritas también se tienen en cuenta los pro-liposomas como vehículo para las mezclas de principios activos. Para aclarar el término se hace referencia a que los pro-liposomas no contienen agua y que sólo la absorben formando liposomas verdaderos, cuando se introducen en un entorno acuoso. Por tanto, un objeto adicional de la invención se refiere a mezclas de principios activos pro-liposomales, que presentan los componentes (a) y (b), y que se obtienen tratando las mezclas en disolventes cosmética y farmacéuticamente aceptables con lecitinas y/o fosfolípidos.

Por la denominación lecitinas el experto entiende aquellos glicerofosfolípidos, que se forman mediante esterificación a partir de ácidos grasos, glicerina, ácido fosfórico y colina. Por ello, las lecitinas también se denominan a menudo en el mundo técnico como fosfatidilcolinas (PC).



En la fórmula anterior se indica esquemáticamente una lecitina, representando R normalmente un restos de hidrocarburo alifáticos lineales con de 15 a 17 átomos de carbono y de hasta 4 dobles enlaces cis. Como ejemplos de lecitinas naturales, que se tienen en cuenta para el encapsulado, se mencionan las cefalinas, que también se denominan ácidos fosfatídicos y representan derivados de los ácidos 1,2-diacil-sn-glicerín-3-fosfóricos. Por el contrario se entienden por fosfolípidos habitualmente monoésteres y preferiblemente diésteres del ácido fosfórico con glicerina (fosfatos de glicerina) que por lo general se suman a las grasas. Además para el encapsulado liposomal también se tienen en cuenta las esfingosinas o esfingolípidos.

#### *Procedimiento de producción de pro-liposomas*

Los pro-liposomas pueden obtenerse en el sentido de la invención tratando los principios activos en disolventes cosmética o farmacéuticamente aceptables con lecitinas y/o fosfolípidos. Para ello los principios activos se presentan habitualmente o bien en un disolvente y se ponen en contacto con las lecitinas o fosfolípidos a temperaturas en el intervalo de desde 30 hasta 70°C o bien las mezclas libres de agua se añaden con agitación en una solución a las lecitinas o fosfolípidos. A este respecto, los principios activos y las lecitinas y/o fosfolípidos pueden utilizarse en la razón de peso de 1 : 20 a 5 : 1, preferiblemente de 1 : 2 a 4 : 1. Como disolventes son adecuados preferiblemente alcoholes inferiores con de 1 a 4 átomos de carbono, tales como por ejemplo etanol o polioles, que por lo general tienen de 2 a 15 átomos de carbono y al menos dos grupos hidroxilo,; en este caso se prefiere propilenglicol.

#### **Ejemplos**

##### **Ejemplos de producción**

##### Ejemplo 1

Se disuelven 3 g de agar-agar en 200 ml de agua en el calor de ebullición en un matraz de tres bocas de 500 ml con agitador y refrigerador de reflujo. A continuación se mezcló la mezcla en el intervalo de aproximadamente 30 min con agitación fuerte, en primer lugar con una dispersión homogénea de 10 g de glicerina y 2 g de talco hasta el límite de 100 g de agua y después con una preparación de 25 g de quitosano (Hydagen® DCMF, al 1% en peso en ácido glicólico, Cognis Deutschland GmbH & Co. KG), 4 g de ácido salicílico, 4 g de sal de zinc del ácido glicirrético, Phenonip® (mezcla de conservantes que contiene fenoxietanol y parabenos) y 0,5 g de Polysorbat-20 hasta el límite de 100 g de agua. Se filtró la matriz obtenida, se calentó hasta 60°C y se añadió por goteo a una solución de alginato de sodio al 0,5% en peso. Tras la criba se obtuvo una preparación acuosa, que contenía el 8% en peso de microcápsulas con un diámetro promedio de 1 mm.

##### Ejemplo 2

Se disolvieron 3 g de agar-agar en 200 ml de agua en el calor de ebullición en un matraz de tres bocas de 500 ml con agitador y refrigerador de reflujo. A continuación se mezcló la mezcla en el intervalo de aproximadamente 30 min con agitación fuerte, en primer lugar con una dispersión homogénea de 10 g de glicerina y 2 g de talco hasta el límite de 100 g de agua y después con una preparación de 25 g de quitosano, 4 g de sal de potasio del ácido salicílico, 4 g de sal de zinc del ácido glicirrético, 0,5 g de Phenonip® y 0,5 g de Polysorbat-20 hasta el límite de 100 g de agua. Se filtró la matriz obtenida, se temperó hasta 50°C y se dispersó con fuerte agitación en 2,5 veces el volumen de aceite de parafina, que previamente se había enfriado hasta 15°C. A continuación se lavó la dispersión con una solución acuosa que contenía el 1% en peso de laurilsulfato de sodio y el 0,5% en peso de alginato de sodio y después múltiples veces con una solución acuosa de Phenonip al 0,5% en peso, separando la fase grasa. Tras la criba se obtuvo una preparación acuosa, que contenía el 8% en peso de microcápsulas con un diámetro promedio de 1 mm.

##### Ejemplo 3

Se disolvieron 3 g de agar-agar en 200 ml de agua en el calor de ebullición en un matraz de tres bocas de 500 ml con agitador y refrigerador de reflujo. A continuación se mezcló la mezcla en el intervalo de aproximadamente 30 min con agitación fuerte, en primer lugar con una dispersión homogénea de 10 g de glicerina y 2 g de talco hasta el límite de 100 g de agua y después con una preparación de 25 g de quitosano, 4 g de sal de zinc del ácido salicílico, 4 g de

## ES 2 272 615 T3

sal de zinc del ácido glicirrético, 0,5 g de Phenonip® y 0,5 g de Polysorbat-20 hasta el límite de 100 g de agua. Se filtró la matriz obtenida, se calentó hasta 60°C y se añadió por goteo a una solución al 15% en peso de lauret sulfato de sodio. Tras la criba se obtuvo una preparación acuosa, que contenía el 9% en peso de microcápsulas con un diámetro promedio de 1 mm.

5

### Ejemplo 4

Se disolvieron 3 g de agar-agar en 200 ml de agua en el calor de ebullición en un matraz de tres bocas de 500 ml con agitador y refrigerador de reflujo. A continuación se mezcló la mezcla en el intervalo de aproximadamente 30 min con agitación fuerte, en primer lugar con una dispersión homogénea de 10 g de glicerina y 2 g de talco hasta el límite de 100 g de agua y después con una preparación de 25 g de quitosano, 4 g de ácido salicílico, 4 g de extracto de *Glycyrrhiza glabra*, 0,5 g de Phenonip® y 0,5 g de Polysorbat-20 hasta el límite de 100 g de agua. Se filtró la matriz obtenida, se calentó hasta 60°C y se añadió por goteo a una solución al 15% en peso de pirofosfato de sodio. Tras la criba se obtuvo una preparación acuosa, que contenía el 8% en peso de microcápsulas con un diámetro promedio de 1 mm.

15

### Ejemplo 5

20

Se disolvieron 3 g de agar-agar en 200 ml de agua en el calor de ebullición en un matraz de tres bocas de 500 ml con agitador y refrigerador de reflujo. A continuación se mezcló la mezcla en el intervalo de aproximadamente 30 min con agitación fuerte, en primer lugar con una dispersión homogénea de 10 g de glicerina y 2 g de talco hasta el límite de 100 g de agua y después con una preparación de 25 g de quitosano, 4 g de sal de zinc del ácido salicílico, 4 g de extracto de *Glycyrrhiza glabra*, 0,5 g de Phenonip® y 0,5 g de Polysorbat-20 hasta el límite de 100 g de agua. Se filtró la matriz así obtenida, se temperó hasta 50°C y se dispersó con fuerte agitación en 2,5 veces el volumen de aceite de parafina, que se había enfriado previamente hasta 15°C. A continuación se lavó la dispersión con una solución de pirofosfato de sodio al 15% en peso y entonces múltiples veces con una solución acuosa de Phenonip al 0,5% en peso, separando la fase grasa. Tras la criba se obtuvo una preparación acuosa, que contenía el 10% en peso de microcápsulas con un diámetro promedio de 1 mm.

25

30

### Ejemplo 6

Se disolvieron 3 g de gelatina en 200 ml de agua en el calor de ebullición en un matraz de tres bocas de 500 ml con agitador y refrigerador de reflujo. A continuación se mezcló la mezcla en el intervalo de aproximadamente 30 min con agitación fuerte, en primer lugar con una dispersión homogénea de 10 g de glicerina y 2 g de talco hasta el límite de 100 g de agua y después con una preparación de 25 g de quitosano, 4 g de sal de zinc del ácido salicílico, 4 g de extracto de *Glycyrrhiza glabra*, 0,5 g de Phenonip® hasta el límite de 100 g de agua. Se filtró la matriz obtenida, se calentó hasta 60°C y se añadió por goteo a una solución al 0,5% en peso de Hydagen® SCD (quitosano succinilado, Cognis Deutschland GmbH & Co. KG). Tras la criba se obtuvo una preparación acuosa, que contenía el 8% en peso de microcápsulas con un diámetro promedio de 1 mm.

40

### Ejemplo 7

Se disolvieron 3 g de agar-agar en 200 ml de agua en el calor de ebullición en un matraz de tres bocas de 500 ml con agitador y refrigerador de reflujo. A continuación se mezcló la mezcla en el intervalo de aproximadamente 30 min con agitación fuerte, en primer lugar con una dispersión homogénea de 10 g de glicerina y 2 g de talco hasta el límite de 100 g de agua y después con una preparación de 25 g de quitosano, 3 g de ácido salicílico, 3 g de extracto de *Glycyrrhiza glabra*, 2 g de extracto de *Camellia sinensis* (Herbalia® Green Tea, Cognis Iberia, S.L.), 0,5 g de Phenonip® y 0,5 g de Polysorbat-20 hasta el límite de 100 g de agua. Se filtró la matriz obtenida, se calentó hasta 60°C y se añadió por goteo a una solución de alginato de sodio al 0,5% en peso. Posteriormente se cribaron las preparaciones para obtener microcápsulas de igual diámetro.

55

### Ejemplo 8

En un mezclador se disolvieron 0,5 g de conservante (Phenonip®) en 50 g de una preparación acuosa al 2% en peso de carboximetilcelulosa y se ajustó la mezcla hasta pH = 3,5. A continuación se añadió con fuerte agitación una mezcla compuesta de 5 g de ácido salicílico, 5 g de sal de zinc del ácido glicirrético y monoestearato de sorbitan + 20 OE. Después se añadió con agitación adicional una cantidad tal de una solución al 1% en peso de quitosano en ácido glicólico, de modo que se ajustó una concentración de quitosano del 0,075% en peso (con respecto a la preparación). A continuación se elevó el valor de pH mediante la adición de trietanolamina hasta 5,5 y se decantaron las microcápsulas producidas.

65

## ES 2 272 615 T3

### Ejemplo 9

En un mezclador se disolvieron 0,5 g de conservante (Phenonip®) en 50 g de una preparación acuosa al 2% en peso de poli(ácido acrílico) (Pemulen® TR-2), ajustándose un valor de pH de 3. A continuación se añadió con fuerte agitación una mezcla compuesta de 5 g de ácido salicílico, 5 g de extracto de *Glycyrrhiza glabra*, y monolaurato de sorbitan + 15 OE. Después se añadió con agitación adicional una cantidad tal de una solución al 1% en peso de quitosano en ácido glicólico, de modo que se ajustó una concentración de quitosano del 0,01% en peso (con respecto a la preparación). A continuación se elevó el valor de pH mediante la adición de trietanolamina hasta 5,5 y se decantaron las microcápsulas producidas.

### Ejemplo 10

En un mezclador se presentaron 5 g de ácido salicílico y 5 g de sal de zinc del ácido glicirrético y se mezclaron con 100 g de una solución al 20% en peso de lecitina de soja en propilenglicol. Se calentó la mezcla hasta 65°C y se agitó hasta que dio como resultado una solución transparente y homogénea.

### Ejemplo 11

En un mezclador se presentaron 5 g de ácido salicílico y 5 g de extracto liofilizado de *Glycyrrhiza glabra* y se mezclaron con 100 g de una solución al 20% en peso de lecitina de soja en propilenglicol. Se calentó la mezcla hasta 65°C y se agitó hasta que dio como resultado una solución transparente y homogénea.

### Acción antibacteriana

A continuación se sometieron a ensayo los siguientes principios activos o sus mezclas:

- A1 ácido salicílico
- A1 sal de potasio del ácido salicílico
- A2 sal de zinc del ácido salicílico
- B1 sal de zinc del ácido glicirrético
- B2 extracto de *Glycyrrhiza glabra*

Se estudió la acción antibacteriana de los principios activos y las mezclas de principios activos con ayuda del método de difusión sobre placas con agar o del método de dilución con agar. A este respecto, se impregnó en primer lugar un papel de filtro redondo de diámetro definido con la solución de prueba y éste se aplicó entonces sobre la superficie de una placa con agar, que previamente se había inoculado con los microorganismos de prueba. A continuación, se determina según tiempos definidos el tamaño de las zonas de inhibición. Esta técnica permite determinar especialmente la MIC (Minimum Inhibitory Concentration, concentración inhibidora mínima) como la concentración de la sustancia de prueba más baja, con la que todavía puede lograrse una inhibición completa de los microorganismos.

Método de difusión con agar. Se produjo el inóculo con el uso de un cultivo fresco en una fase de crecimiento estacionaria (tras aproximadamente 18-24 h) en una solución BHI (Brain-Heart-Infusion, infusión cerebro-corazón). Se ajustó la suspensión de bacterias a 0,5 unidades de MacFarland, que corresponden a  $1,5 \cdot 10^8$  unidades de formación de colonias (ufc)/ml; a continuación se diluyó 1/100 la suspensión con una solución de cloruro de sodio, para ajustar un valor de pH de  $1,5 \cdot 10^6$  ufc/ml. A continuación se esterilizó agar Mueller-Hinton (*Staphylococcus epidermis*, *Staphylococcus aureus*) y agar Wilkins-Chalgrens con el 5% en peso de sangre de oveja (*Propionobacterium acnes*) durante 15 min a 121°C y entonces se colocaron en placas de Petri. Se mezclaron las placas de Petri con de 2 a 4 ml de las suspensiones de bacterias y se secaron a temperatura ambiente. Se impregnaron los papeles de filtro con 20 µl de las sustancias de prueba y se aplicaron sobre la superficie de las placas con agar. Se incubaron las placas de Petri inoculadas durante de 18 a 24 h a 37°C (las placas de Petri con *Propionobacterium acnes* en condiciones anaerobias) y posteriormente se determinó la acción antimicrobiana mediante la determinación de la zona de inhibición de crecimiento. Los resultados se resumen en la tabla 1. En cada caso se indica el diámetro de las áreas de inhibición en mm.

Método de dilución con agar (determinación de la MIC). Se prepararon los distintos agares tal como se describió anteriormente, se mezclaron con distintas concentraciones de las sustancias de prueba, se homogeneizaron y después se secaron. A continuación se llevó a cabo la inoculación de las placas de Petri con 2 µl de las suspensiones de bacterias, respectivamente. Tras el nuevo secado, se incubaron las placas de Petri a 37°C durante de 18 a 24 h. En la tabla 2 se indican las MIC en mg/ml, es decir las concentraciones mínimas, con las que todavía puede conseguirse una inhibición completa del crecimiento de las bacterias. Se trata en cada caso del valor medio de determinaciones dobles.

TABLA 1

Zonas de inhibición [mm]			
Razón de principios activos	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus</i>	<i>Propionibacterium epidermidis acnes</i>
A1 (prueba ciega)	5	4	6
B1 (prueba ciega)	5	5	4
A1 : B1 = 75 : 25	11	12	11
A1 : B1 = 50 : 50	13	15	11
A1 : B1 = 25 : 75	10	16	11
A2 : B1 = 50 : 50	11	15	10
A3 : B1 = 50 : 50	11	14	12
A1 : B2 = 50 : 50	12	15	12

TABLA 2

MIC [mg/ml]			
Principios activos	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
A1 (prueba ciega)	1,25	>10	1,25
B1 (prueba ciega)	1,25	>10	1,25
A1 : B1 = 75 : 25	1,25	1,25	0,625
A1 : B1 = 50 : 50	0,625	1,25	0,625
A1 : B1 = 25 : 75	1,25	1,25	0,625
A2 : B1 = 50 : 50	1,25	1,25	0,625
A3 : B1 = 50 : 50	0,625	1,25	0,625
A1 : B2 = 50 : 50	0,625	1,25	0,625

Los resultados muestran que las mezclas de principios activos disponen frente a cada uno de los componentes de propiedades antimicrobianas sinérgicamente mejoradas especialmente frente a aquellos gérmenes que se ven implicados en la formación del acné.

REIVINDICACIONES

1. Uso de una mezcla de principios activos, que contiene

5 (a) ácido salicílico así como sus derivados y

(b) ácido glicirrético así como sus derivados

10 para la producción de un medicamento para la lucha contra el acné.

2. Uso según la reivindicación 1, **caracterizado** porque se utiliza como componente (a) derivados del ácido salicílico, que se seleccionan del grupo formado por sales alcalinas, alcalinotérreas, de amonio, de alquilamonio, de alcanolamonio, de glucamonio y zinc del ácido salicílico, los ésteres del ácido azelaico con alcoholes alifáticos lineales o ramificados con de 1 a 18 átomos de carbono así como los ésteres parciales o totales del ácido salicílico con polioles con de 2 a 15 átomos de carbono y al menos 2 grupos hidroxilo.

3. Uso según las reivindicaciones 1 y/o 2, **caracterizado** porque se utiliza como componente (a) ácido salicílico o su sal de zinc.

4. Uso según al menos una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque se utiliza como componente (b) derivados del ácido glicirrético, que se seleccionan del grupo formado por sales alcalinas, alcalinotérreas, de amonio, de alquilamonio, de alcanolamonio, de glucamonio y zinc del ácido glicirrético, los ésteres del ácido glicirrético con alcoholes alifáticos lineales o ramificados con de 1 a 18 átomos de carbono así como los ésteres parciales o totales del ácido glicirrético con polioles con de 2 a 15 átomos de carbono y al menos 2 grupos hidroxilo.

5. Uso según al menos una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque se utiliza como componente (b) un extracto de la *Glycyrrhiza glabra*.

6. Uso según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque se utiliza como componente (b) la sal de potasio, amonio y/o zinc del ácido glicirrético o sus ésteres con alcoholes grasos con de 16 a 18 átomos de carbono.

7. Uso según al menos una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque se utilizan los componentes (a) y (b) en la razón de peso de 90 : 10 a 10 : 90.

8. Uso según al menos una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque se utiliza como componente (c) adicional extractos de plantas y/o vitamina B6.

9. Uso según la reivindicación 8, **caracterizado** porque se utiliza como componente (c) extractos de plantas, que se seleccionan del grupo formado por *Aesculus hippocastanum* (castaño de indias), *Argania spinosa*, *Baptista tinctoria* (índigo natural), *Cantella asiatica*, *Camelilla sinensis* (té verde), *Chamonella recutita* (manzanilla), *Ginkgo biloba* (Ginkgo), *Oleo europea* (oliva), *Litschi chinensis* (litchi), *Melissa officinalis* (toronjil), *Panax ginseng* (ginseng), *Passiflora incarnata* (pasiflora), *Prunus dulcis* (almendra dulce), *Pterocarpus marsupium*, *Ruscus aculeatus*, *Trifolium pratense* (trébol rojo), *Uva ursi* (uva de oso), *Vaccinium myrtillus* (arándano), *Vigna acontifolia*, y *Vitis vinifera* (vino natural) así como sus mezclas.

10. Uso según al menos una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado** porque se utilizan mezclas, que contienen (con respecto al principio activo)

50 (a) del 10 al 90% en peso de ácido salicílico y/o sus derivados,

(b) del 10 al 90% en peso de ácido glicirrético y/o sus derivados, y

55 (c) del 0 al 20% en peso de extractos de plantas y/o vitamina B6

con la condición de que se completen las cantidades hasta el 100% en peso.

11. Uso según al menos una de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado** porque se utilizan las mezclas de principios activos en forma de microcápsulas.

12. Uso según al menos una de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado** porque se utilizan las mezclas de principios activos en forma de pro-liposomas.