



(19) ES	(20) NUMERO	(21) A I
	439.011	
(22) FECHA DE PRESENTACION	30-6-75	

PATENTE DE INVENCIÓN

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
484.637	1-7-74	ESTADOS UNIDOS

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	A61K	

(54) TITULO DE LA INVENCIÓN

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA COMPOSICION ANTI-ACNE.

(71) SOLICITANTE (S)

MERCK & CO., INC.

(73) DOMICILIO DEL SOLICITANTE

130 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey, Estados Unidos.

(72) INVENTOR (S)

STEPHEN N. Curtis.

(74) TITULAR (S)

(75) REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGREA COTEQUEY

CONCEDIDA

- 4 FEB. 1977

BAD ORIGINAL

1 Esta invención se refiere a nuevos y útiles prepara-
dos farmacéuticos adecuados para la aplicación tópica en el
tratamiento y control del acné. Más especialmente, esta in-
vención se refiere a preparados tópicos anti-acné que com-
5 prenden un agente anti-acné de bis-biguanida y un vehículo
penetrante en la piel constituido por un agente penetrante
en la piel y un disolvente farmacéuticamente aceptable, ade-
cuado para aplicación tópica, a métodos y obtención de estos
preparados y al método para el tratamiento tópico y el con-
10 trol del acné empleando estos preparados.

 Aunque la etiología del acné es todavía incierta,
existe una evidencia cada vez mayor de que este trastorno es
el resultado de una interacción entre factores fisiológicos,
bacteriológicos y químicos. Parece que las lipasas produci-
15 das por Corynebacteria acnes, el microorganismo intensamente
implicado como agente etiológico en el acné, en los recessos
anaerobios del folículo sebáceo, separan ácidos grasos li-
bres de los lípidos del sebo. Estas sustancias son comedo-
génicas además de irritantes y probablemente inician la se-
20 cuencia de acontecimientos, comenzando con la hiperqueratini-
zación folicular que conduce a la formación de comedones,
oclusión folicular y la consiguiente rotura de la pared fo-
licular y termina en una pústula inflamatoria.

 En la bibliografía se han descrito métodos tópicos y
25 orales de tratamiento del acné. Se han empleado preparados
tópicos para evitar el bloqueo del conducto folicular y vol-
ver a abrirlo una vez que se ha bloqueado, para penetrar en
el folículo o el sebo espesado, donde son absorbidos o para
obtener una combinación útil de estas acciones. Sin embargo,
30 estos preparados tienen inconvenientes de uso ya que pueden

1 tener una capacidad de absorción baja, ser inherentemente tó-
xicos si son absorbidos por el organismo a través de la piel,
mantener el crecimiento de mohos, bacterias y otros micro-
organismos, difíciles de aplicar solos o en un preparado far-
5 macéutico o cosméticamente objetables debido a su olor, co-
lor, etc. Actualmente, la tetraciclina, que posee actividad
antibacteriana y anti-lipásica, administrada por vía oral,
constituye una de las formas más eficaces de terapia. Sin em-
bargo, la aparición de efectos secundarios, resistencia mi-
10 crobiana a la droga y reacciones alérgicas, son algunos de
los inconvenientes encontrados en el uso de antibióticos.

Un objeto de esta invención es proporcionar un prepa-
rado para el tratamiento tópico del acné que contiene como
agente anti-acné una bis-biguanida y un agente que posee ac-
15 tividad penetrante en la piel.

Otro objeto de esta invención es ablandar el tapón
sebáceo para facilitar su eliminación final.

Otro objeto de esta invención es proporcionar un pre-
parado efectivo contra el acné que comprende una concentra-
20 ción baja del agente anti-acné.

Todavía otro objeto de esta invención es proporcionar
un preparado capaz de evitar la formación de comedones, re-
trasar el desarrollo de pústulas e inhibir el crecimiento de
corinobacterias.

25 De acuerdo con esta invención, se ha encontrado que el
preparado de la misma puede ser beneficiosamente administra-
do por vía tópica a pacientes que padecen condiciones acné-
cas entre suaves y moderadas. Se cree que la piel actúa como
depósito absorbiendo grandes cantidades del compuesto anti-
30 acné y lo libera lentamente a la zona en tratamiento y que

1 el agente de penetración en la piel aumenta la penetración
del agente anti-acné en la piel.

5 Como ya se ha dicho, los agentes anti-acné empleados
en los preparados tópicos de esta invención son compuestos
de bis-biguanida. El solicitante ha encontrado que las bis-
biguanidas útiles son las seleccionadas entre el grupo for-
mado por 1,1'-hexametilén-bis-5-(hexil)biguanida, 1,1'-hexa-
metilén-bis-5-(heptil)biguanida, 1,1'-hexametilén-bis-5-
10 (n-octil)biguanida, 1,1'-hexametilén-bis-5-(2-etilhexil)bi-
guanida y 1,1'-hexametilén-bis-5-(nonil)biguanida. También
son útiles en los preparados de esta invención las sales de
adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de estas bi-
guanidas entre las que se encuentran, por ejemplo, los mono-
15 hidrohaluros y dihidrohaluros, sulfamatos, sacaratos, tar-
tratos, acetatos, sulfatos, ftalatos, succinatos, citratos,
lactatos y nitratos. Estas bis-biguanidas son compuestos co-
nocidos y o bien se encuentran en el mercado o pueden ser
preparadas por técnicas ya totalmente descritas (véase, por
ejemplo, la patente estadounidense nº 3.468.898; donde están
20 descritas como agentes antibacterianos).

Los agentes anti-acné son altamente sustantivos para
la piel; no son alergénicos; poseen actividad anti-lipásica;
toleran cantidades razonables de jabón y materia orgánica;
resisten al desarrollo de las bacterias resistentes a las
25 drogas; son antimicóticas inhibiendo así el crecimiento ex-
cesivo de los hongos sobre la piel; son bactericidas a con-
centraciones bajas; poseen un amplio espectro de activi-
dad anti-bacteriana y son muy activas in vitro contra
Corynebacterium acnes. Se consigue un tratamiento y un con-
30 trol efectivos de las condiciones acnéicas susceptibles a las

1 aplicaciones tópicas con los preparados de esta invención
que contienen de 0,01 a 0,2 % en peso del agente anti-acné.

5 Como aspecto importante de esta invención, el solici-
tante ha encontrado que para asegurarse de que es adsorbida
una cantidad efectiva del agente anti-acné por aplicación tó-
pica, es necesario emplear un vehículo que permita una pene-
tración eficiente del agente anti-acné en el canal pilo-
sebáceo. Para conseguir este resultado, el solicitante ha in-
corporado a los preparados de esta invención un agente pene-
10 trante en la piel seleccionado entre el grupo formado por
lactato de laurilo, metilpirrolidona, salicilato de metilo
y Vitamina A [ácido 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclo-
hexen-1-il)-2,4,6,8-nonatetraenoico] para aumentar la pene-
tración del agente anti-acné en la piel. La cantidad de agen-
15 te penetrante en la piel requerida para conseguir el resulta-
do deseado y al mismo tiempo evitar concentraciones que sean
irritantes en aplicación tópica, varía ampliamente según el
agente particular seleccionado y debe ser críticamente con-
trolada en cada caso. Así, cuando se emplea metilpirrolidona,
20 puede constituir del 36 al 41 % del peso del preparado; cuan-
do se emplea lactato de laurilo, puede constituir del 10 al
20 % del peso del preparado; cuando se emplea salicilato de
metilo, puede constituir de 5 a 9 % del peso del preparado;
y cuando se emplea Vitamina A en forma ácida, puede consti-
25 tuir de 0,05 a 0,1 % del peso del preparado.

El disolvente empleado no es un elemento crítico de
los preparados de esta invención. Puede emplearse cualquier
disolvente del agente anti-acné y del agente penetrante en
la piel que sea farmacéuticamente aceptable para la aplica-
30 ción tópica. Los disolventes típicos útiles en los prepara-

1 dos de esta invención son, por ejemplo, agua, etanol, iso-
propanol, 2-octildodecanol, ftalato de dietilo, propilen-
glicol, glicerina, dipropilenglicol y mezclas de los mismos.

5 Por lo tanto, en su aspecto de composición, esta in-
vención puede describirse como basada en el concepto de nue-
vos y útiles preparados farmacéuticos, adecuados para la
aplicación tópica en el tratamiento y control del acné, que
comprenden un agente anti-acné a base de bis-biguanida selec-
10 cionado entre el grupo formado por 1,1'-hexametilen-bis-5-
(hexil)biguanida, 1,1'-hexametilen-bis-5-(heptil)biguanida,
1,1'-hexametilen-bis-5-(n-octil)biguanida, 1,1'-hexametilen-
bis-5-(2-etilhexil)biguanida, 1,1'-hexametilen-bis-5-(nonil)-
biguanida y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente
15 aceptables; un agente penetrante en la piel seleccionado en-
tre el grupo formado por lactato de laurilo, metilpirrolidona,
salicilato de metilo y Vitamina A ácida y un disolvente
farmacéuticamente aceptable adecuado para la aplicación tó-
pica; donde la bis-biguanida constituye de 0,01 a 0,2 % del
20 peso del preparado y donde el lactato de laurilo constituye
de 10 a 20 % del peso del preparado, la metilpirrolidona con-
stituye de 36 a 41 % del peso del preparado, el salicilato
de metilo constituye de 5 a 9 % del peso del preparado y la
Vitamina A ácida constituye de 0,05 a 0,1 % del peso del pre-
25 parado. Se considera que en el tratamiento y control de los
estados acnéicos se aplican tópicamente dosis unitarias de
estos preparados.

Aunque no es esencial para la eficacia de los prepara-
dos antes descritos, eventualmente puede incluirse en el
30 preparado un antioxidante como inhibidor de la formación de

1 nuevas cabezas de comedones negros. Los antioxidantes ade-
cuados son, por ejemplo, hidroxitolueno butilado, ácido as-
córbico e hidroxianisol butilado. Cuando se emplea, el anti-
oxidante habitualmente constituye de 0,01 a 0,15 % del peso
5 del preparado.

Las composiciones de esta invención se preparan con-
venientemente agitando el agente anti-acné y un disolvente
adecuado, como los descritos anteriormente, mientras que se
agrega una solución que contiene el agente penetrante en la
10 piel y una cantidad mínima de este disolvente adecuado. La
mezcla resultante se envejece (habitualmente 10 a 30 minu-
tos) con agitación, se añade el resto del disolvente y fi-
nalmente las mezclas resultantes se envejecen (habitualmen-
te 10 a 30 minutos) con agitación continua para garantizar
15 la uniformidad. Opcionalmente, puede agregarse un antioxidan-
te antes de envejecer la mezcla. Alternativamente, como ob-
servará fácilmente el experto en la técnica, el agente anti-
acné, el agente penetrante en la piel y opcionalmente el an-
tioxidante pueden ser combinados en una cantidad mínima de
20 disolvente y agitados hasta que la mezcla sea uniforme. Una
vez conseguida la uniformidad, se añade el resto del disol-
vente y la mezcla se envejece de nuevo para garantizar una
uniformidad completa.

25 Como se ha descrito antes, los preparados tópicos de
esta invención son eficaces en el tratamiento y control de
los estados acnóticos susceptibles de terapia tópica, espe-
cialmente de los estados acnóticos de leve a moderados y
pueden encontrarse en cualquier forma adecuada para aplica-
ción tópica. Las formas de dosificación tópicas adecuadas
30 son, por ejemplo, lociones, refrescantes, cremas, ungüentos,

1 jales, pomadas y emulsiones. Todas estas formas de dosifi-
 5 cación se preparan fácilmente empleando procedimientos de for-
 mulación convencionales y técnicas muy conocidas por los
 expertos en este campo. Se sobreentiende que la dosis espe-
 cífica para cualquier paciente particular dependerá de di-
 versos factores tales como la actividad de los agentes acti-
 vos específicos empleados y la gravedad del acné en trata-
 miento. Habitualmente se consigue una respuesta efectiva por
 aplicación tópica de los preparados de esta invención de 2 a
 10 4 veces diarias en la zona en tratamiento.

Los siguientes ejemplos ilustran la formación de pre-
 parados anti-acné típicos de esta invención; sin embargo,
 no se pretende que establezcan ninguna limitación salvo las
 indicadas en las reivindicaciones del apéndice.

15 EJEMPLO 1

Ingredientes	% en peso					
	1	2	3	4	5	6
20 1,1'-hexametil- len-bis-5-(2- etilhexil)bi- guanida.2HCl	0,01	0,1	0,01	0,1	0,1	0,2
Vitamina A áci- da	0,05	0,05	0,1	0,1	0,1	0,1
Isopropanol	35,0	25,0	45,0	35,0	50,0	35,0
25 Agua destila- da c.s.	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

A una mezcla agitada que contiene dihidrocloruro de
 1,1'-hexametileno-bis-5-(2-etilhexil)biguanida y una pequeña
 cantidad de isopropanol, la temperatura ambiente se añade
 una solución de vitamina A ácida en isopropanol y una canti-
 dad suficiente de agua para garantizar la disolución. Des-
 30 pués la solución resultante se envejece con agitación duca-

1 te unos 10 minutos mientras se añade el resto del agua y se continúa agitando durante 10 minutos más para garantizar la uniformidad.

5 En lugar de la 1,1'-hexametilén-bis-5-(2-etilhexil)-biguanida se pueden emplear otros agentes anti-acné tales como 1,1'-hexametilén-bis-5-(hexil)biguanida, 1,1'-hexametilén-bis-5-(heptil)biguanida, 1,1'-hexametilén-bis-5-(n-octil)-biguanida y 1,1'-hexametilén-bis-5-(nonil)biguanida.

EJEMPLO 2

Ingredientes	% en peso					
	1	2	3	4	5	6
1,1'-hexametilén-bis-5-(2-etilhexil)biguanida.2HCl	0,01	0,05	0,1	0,2	0,1	0,2
15 Lactato de laurilo	10,0	12,0	14,0	16,0	18,0	20,0
Etanol c.s.	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

20 A una mezcla agitada que contiene el dihidrocloruro de 1,1'-hexametilén-bis-5-(2-etilhexil)biguanida y una pequeña cantidad de etanol a la temperatura ambiente se añade una solución de lactato de laurilo en una cantidad mínima de etanol. Esta mezcla se envejece unos 10 minutos con agitación; se añade la cantidad restante de etanol y se continúa agitando durante 10 minutos más para asegurar la uniformidad.

25 En lugar del lactato de laurilo pueden emplearse otros agentes penetrantes en la piel tales como metilpirrolidona, salicilato de metilo o Vitamina A. En lugar del etanol pueden emplearse otros disolventes como agua, isopropanol, 2-octildodecanol, ftalato de etilo, propilenglicol, glicerina o dipropilenglicol y en lugar de la 1,1'-hexametilén-bis-

30

1 5-(2-etilhexil)biguanida pueden emplearse otros agentes anti-
acné tales como 1,1'-hexametilen-bis-5-(hexil)biguanida,
1,1'-hexametilen-bis-5-(heptil)biguanida, 1,1'-hexametilen-
5 bis-5-(n-octil)biguanida y 1,1'-hexametilen-bis-5-(nonil)-
biguanida.

EJEMPLO 3

% en peso

Ingredientes	% en peso					
	1	2	3	4	5	6
1,1'-hexameti- 10 len-bis-5-(2- etilhexil)bigua- nida.2HCl	0,01	0,05	0,1	0,2	0,1	0,2
Metilpirrolidona	36,5	36,0	36,0	36,0	40,5	41,0
Salicilato de metilo	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	9,0
15 Etanol c.s.	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

15 A una mezcla agitada que contiene dihidrocloruro de
1,1'-hexametilen-bis-5-(2-etilhexil)biguanida, metilpirrolidona
y salicilato de metilo a la temperatura ambiente, se aña-
de aproximadamente la mitad de la cantidad de etanol. La mez-
cla resultante se agita después durante unos 10 minutos, se
20 añade el resto del etanol y se continúa agitando durante 10
minutos más para garantizar la uniformidad.

25 En lugar de la metilpirrolidona y el salicilato de
metilo pueden emplearse otros agentes penetrantes en la piel
tales como metilpirrolidona, salicilato de metilo o Vitami-
na A ácida. En lugar del etanol pueden emplearse otros di-
solventes como agua, isopropanol, 2-octildecanol, ftalato
de dietilo, propilenglicol, glicerina o éteropropilenglicol.

1

EjemPlo A

% en peso

Ingredientes	1	2	3	4	5	6
1,1'-hexameten-bis-5-(2-etilhexil)biguanida.2HCl	0,01	0,1	0,2	0,1	0,2	0,1
Vitamina A ácida	0,05	0,07	0,1	0,1	0,1	0,1
Hidroxitolueno butilado	0,01	0,03	0,05	0,065	0,075	0,1
Isopropanol	35,0	25,0	45,0	35,0	50,0	35,0
Agua destilada c.s.	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

5

10

15

20

25

A una mezcla agitada que contiene dihidrocloruro de 1,1'-hexameten-bis-5-(2-etilhexil)biguanida y una pequeña cantidad de isopropanol, a la temperatura ambiente, se añade una solución de Vitamina A ácida e hidroxitolueno butilado en isopropanol y una cantidad suficiente de agua para garantizar la disolución. La solución resultante se envejece después con agitación durante unos 10 minutos mientras se añade el resto del agua y se continúa agitando durante 10 minutos más para garantizar la uniformidad.

En lugar de la 1,1'-hexameten-bis-5-(2-etilhexil)-biguanida pueden emplearse otros agentes anti-acné tales como 1,1'-hexameten-bis-5-(hexil)biguanida, 1,1'-hexameten-bis-5-(heptil)biguanida, 1,1'-hexameten-bis-5-(n-octil)biguanida y 1,1'-hexameten-bis-5-(nonil)biguanida.

En resumen, la patente de invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

30

1. Un procedimiento para la preparación de una composición anti-acné para la administración tópica, que contiene alrededor de 0,01 a 0,2 % en peso de un agente anti-

1 acné seleccionado entre el grupo formado por 1, 1'-hexametil-
tilen-bis-5-(hexil)biguanida, 1,1'-hexametilén-bis-5-(hept-
til)biguanida, 1,1'-hexametilén-bis-5-(n-octil)-biguanida,
1,1'-hexametilén-bis-5-(2-etilhexil)biguanida, 1,1'-hexa-
5 metilén-bis-5-(nonil)biguanida y sus sales de adición de
ácidos farmacéuticamente aceptables; un agente penetrante
en la piel seleccionado entre el grupo formado por lactato
de laurilo, metilpirrolidona, salicilato de metilo y Vita-
mina A ácida, donde el lactato de laurilo constituye del
10 10 al 20 % del peso del preparado, la metilpirrolidona
constituye del 36 al 41 % del peso del preparado, el sa-
licilato de metilo constituye del 5 al 9 % del peso del
preparado y la Vitamina A ácida constituye del 0,05 al
0,1 % del peso del preparado; y un disolvente farmacéuti-
15 camente aceptable adecuado para aplicación tópica; y op-
cionalmente un antioxidante; cuyo procedimiento consiste
en:

(a) agitar el agente anti-acné en un disolvente ade-
cuado, mientras se agrega una solución que contiene el
20 agente penetrante en la piel y una cantidad mínima de dicho
disolvente adecuado;

(b) envejecer la mezcla resultante, con agitación y

(c) añadir el resto del disolvente y envejecer la
mezcla resultante con agitación continua, para garantizar
25 la uniformidad;

pudiendo agregarse opcionalmente un antioxidante antes de
envejecer la mezcla.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
el disolvente es un compuesto seleccionado entre el grupo
30 formado por agua, etanol, isopropanol, 2-octildecanol,

1 ftalato de dietilo, propilenglicol, glicerina, dipropilenglicol y mezclas de los mismos.

5 3. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde el agente activo es 1,1'-hexametileno-bis-5-(2-etilhexil) biguanida.

4. Un procedimiento según la reivindicación 3, donde el agente penetrante en la piel es Vitamina A ácida y el disolvente es isopropanol y agua.

10 5. Un procedimiento según la reivindicación 3, donde el agente penetrante en la piel es lactato de Laurilo y el disolvente es etanol.

15 6. Un procedimiento según la reivindicación 3, donde el preparado comprende de 0,01 a 0,15 % en peso de un antioxidante seleccionado entre el grupo formado por hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado y ácido ascórbico.

7. Un procedimiento según la reivindicación 6, donde el antioxidante es hidroxitolueno butilado.

20 8. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA COMPOSICION ANTI-ACNE.

25

30

1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de catorce páginas mecanografiadas.

5

Madrid 30 de junio de 1975
BERNARDO UNGRIA
P.P.



10

15

20

25

30