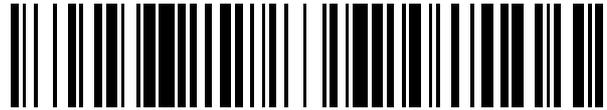


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 769 673**

21 Número de solicitud: 201831255

51 Int. Cl.:

A61K 31/05 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

20.12.2018

43 Fecha de publicación de la solicitud:

26.06.2020

71 Solicitantes:

**DEPREZ, Philippe (100.0%)
Pla de l'Estany 29, Pol. Ind. El Pla
17486 Castelló d'Empúries (Girona) ES**

72 Inventor/es:

DEPREZ, Philippe

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

54 Título: **Composición a base de fenol y sus usos**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a una composición para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad de la piel, donde la composición comprende cantidades particulares de fenol y ATC, y se administra tópicamente.

ES 2 769 673 A1

DESCRIPCIÓN

Composición a base de fenol y sus usos

5 Campo de la invención

La presente invención pertenece al campo del tratamiento de enfermedades de la piel. En particular, la presente invención se refiere a una composición que comprende cantidades particulares de fenol y ácido tricloroacético (ATC) o equivalente para el uso en el
10 tratamiento o la prevención de una enfermedad de la piel.

Antecedentes de la invención

Los *peelings* se clasifican tradicionalmente como *peelings* superficiales, medios y
15 profundos, y esta clasificación está directamente relacionada con el tipo de sustancia química utilizada. Los procedimientos de *peeling* de media profundidad y de gran profundidad pueden alcanzar las capas de la dermis papilar y reticular de la piel y utilizan sustancias químicas proteocoagulantes. Los agentes de coagulación de las proteínas pueden definirse como agentes químicos que alteran la conformación de las proteínas
20 presentes en la piel, produciendo su precipitación y aglomeración, lo que da lugar a una reacción de blanqueamiento típica de la piel, conocida como el punto de *frosting*. Es importante señalar que los ácidos alfa hidróxidos y los ácidos beta hidróxidos no son proteocoagulantes, aunque se utilizan normalmente como agentes de *peeling* superficial que actúan sobre la piel mediante un mecanismo de acción diferente.

25 Los *peelings* de media profundidad y de gran profundidad son tratamiento de la piel, indicados para un gran número de patologías de la piel, como por ejemplo el fotoenvejecimiento, la queratosis actínica, el carcinoma de células basales in situ (enfermedad de Bowen), el tratamiento de las cicatrices del acné, el melasma, los nevos epidérmicos, el vitíligo, el xeroderma pigmentoso, el angiosarcoma y las verrugas cutáneas, y los efectúan exclusivamente médicos debidamente formados y cualificados (Berker D et al, 2007; Morton CA et al, 2014; Khunger N, 2008; Hopkins JD et al, 2000; Savant SS et al, 1999 ; Neerja Puri et al, 2012; Wee SY et al, 1999; Pyun SH et al , 2008; Piamphongsant T, 2006). El fotoenvejecimiento está clasificado como una enfermedad por la Organización
30 Mundial de la Salud: Clasificación internacional de enfermedades L57: Cambios de la piel debidos a exposición crónica a radiación no ionizante (también denominado

fotoenvejecimiento). Algunos de los signos del fotoenvejecimiento son la elastosis dérmica, la aparición de arrugas y la degradación de la matriz extracelular de la piel.

5 La molécula química de referencia para los procedimientos de *peeling* de media profundidad y de gran profundidad es el fenol. El fenol (C_6H_5OH), también denominado ácido carbólico, tiene un peso molecular de 94,1 y está formado por un grupo hidroxilo fijado a un anillo de benceno. El fenol tiene una importante actividad de coagulación de las proteínas (proteo-coagulación).

10 A lo largo de los años, el fenol se ha mezclado con otras sustancias químicas con el fin de incrementar su grado de penetración cutánea de manera que también se puedan alcanzar las capas profundas de la piel. Las concentraciones de fenol que utilizan normalmente los médicos son de entre el 50% y el 100% de fenol puro en el preparado final, pero en la literatura también se mencionan concentraciones inferiores de hasta solo el 15%.

15 La fórmula de Ahronson es una formulación de fenol glicerinado que contiene un 88% de fenol líquido en glicerol anhidro. La fórmula de Truppmann y Maschlek contiene fenol glicerinado a aproximadamente el 50% y aceite de croton. La fórmula de Lip y Eyelid de SKIN TECH PHARMA GROUP contiene un 60% de fenol y aceite de croton.

20 Aunque el fenol es la sustancia de referencia para los procedimientos de *peeling* de media y gran profundidad, su uso sigue estando limitado a un pequeño número de médicos con la formación apropiada debido a su elevada toxicidad. De hecho, el fenol es tóxico, por ejemplo para el miocardio. Los problemas potencialmente mortales asociados a los *peelings* a base de fenol consisten normalmente en arritmias cardíacas. Algunos autores han señalado que lo primero que se observa es taquicardia, seguida de contracciones ventriculares prematuras, bigeminia, taquicardia atrial paroxística y taquicardia ventricular; progresando algunos de ellos a fibrilación atrial (Gross BG et al, 1984; Truppmann ES et al, 25 *peelings* a base de fenol consisten normalmente en arritmias cardíacas. Algunos autores han señalado que lo primero que se observa es taquicardia, seguida de contracciones ventriculares prematuras, bigeminia, taquicardia atrial paroxística y taquicardia ventricular; progresando algunos de ellos a fibrilación atrial (Gross BG et al, 1984; Truppmann ES et al, 1979). También pueden producirse hepatotoxicidad y nefrototoxicidad a dosis elevadas. En un estudio clínico efectuado con más de 794 cirujanos plásticos a comienzos de la década de los 80 del siglo XX, el 13% indicaron complicaciones cardíacas, siendo la taquicardia la complicación más frecuente (Litton C et al, 1981).

30 El 25% del fenol se metaboliza convirtiéndose en agua y dióxido de carbono que se elimina directamente por los pulmones. El 75% restante se elimina en la orina en forma libre y conjugada. Así pues, la integridad de la función hepática y renal es primordial para la

metabolización y la eliminación correctas del fenol. La toxicidad del fenol está directamente relacionada con la cantidad total administrada al paciente y el tiempo necesario para su eliminación. Se han notificado otros acontecimientos adversos, aparte de su toxicidad, como por ejemplo formación de cicatrices, infecciones secundarias, hiperpigmentación e hipopigmentación, eritema persistente y ulceración de la piel tratada. Cuanto mayor es la dosis de fenol utilizada, mayor es el riesgo de desarrollar acontecimientos adversos. En conclusión, aunque los *peelings* a base de fenol son ciertamente efectivos, se asocian con problemas potencialmente mortales.

5

10

Sorprendentemente, el inventor de la presente invención ha desarrollado composiciones de *peelings* a base de fenol que ofrecen una mejor efectividad y actividad, por ejemplo como agente proteo-coagulante, y una reducción de los acontecimientos adversos, lo que resulta muy útil para disponer de un mejor tratamiento y prevención de enfermedades de la piel.

15

Resumen de la invención

20

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad patológica de la piel, que comprende un 10,2% w/w_t o más de fenol y un 10,2% w/w_t o más de ATC o equivalente de ATC, y que se administra por vía tópica.

25

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad de la piel en un sujeto que lo necesite, que comprende la administración por vía tópica al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un 10,2% w/w_t o más de fenol y un 10,2% w/w_t o más de ATC o equivalente de ATC.

30

Un tercer aspecto de la presente invención se refiere a un método de prevención de una enfermedad de la piel en un sujeto que comprende la administración por vía tópica al sujeto de una cantidad profilácticamente efectiva de una composición que comprende un 10,2% w/w_t o más de fenol y un 10,2% w/w_t o más de ATC o equivalente de ATC.

35

Otros objetos, características, ventajas y aspectos de la presente invención serán evidentes para los expertos en la materia con la descripción que sigue y las reivindicaciones adjuntas.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1.- Gráfico que representa el porcentaje de proteo-coagulación para diversas composiciones. “n° F” quiere decir “n° % de fenol”; 20 F, por ejemplo, quiere decir 20% de fenol. “n° T” quiere decir “n° % ATC”; 18 T, por ejemplo, quiere decir 18% de ATC. “n° F+n° T” quiere decir “n° % de fenol + n° % de ATC”; 20 F+18 T, por ejemplo, quiere decir 20% de fenol y 18% de ATC. * p < 0,001.

Figura 2.- Gráfico que representa la cantidad de proteo-coagulación definida por la absorbancia (Abs.) a 660 nm para las composiciones 1-15 de las Tablas 4A y 4B. Los valores teóricos se muestran en columnas blancas y los valores experimentales reales se muestran en columnas negras. La flecha denota una actividad de proteo-coagulación significativa.

Figura 3.- Gráfico que representa el porcentaje de proteo-coagulación para diversas composiciones. “n° F”, “n° T” y “n° F+n° T” tal como se han definido para la Figura 1. BG se refiere a la fórmula de Baker-Gordon. * p = 0,0023.

Figura 4.- Imágenes de músculo de pollo tratado con diferentes composiciones a tiempo 0, 1 y 5 minutos. “n° F”, “n° T” y “n° F+n° T” tal como se han definido para la Figura 1.

Figura 5.- Imágenes del rostro de dos mujeres tratados con una composición que comprende (A) 60% fenol (sin ATC), o (B) 30% fenol y 12% ATC.

Descripción detallada de la invención

Debe tenerse en cuenta que, tal como se utilizan en la presente aplicación, las formas en singular, como por ejemplo “uno” y “una” y “el” y “la” incluirán sus plurales correspondientes, a menos que el contexto indicase claramente otra cosa. A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tendrán el mismo significado que el que entendería normalmente una persona con conocimientos básicos en la materia a la que pertenece la presente invención.

Con el fin de facilitar la comprensión y aclarar el significado de términos específicos en el contexto de la presente invención, se proporcionan las siguientes definiciones y realizaciones particulares y preferidas de la misma, aplicables a todas las realizaciones de

los diferentes aspectos de la presente invención:

En el contexto de la presente invención, el término "composición de *peeling* a base de fenol" se refiere a una composición de *peeling* que comprende un 10,2% w/wt o más de fenol, preferiblemente al menos el 12% y más preferiblemente al menos el 20% w/wt de fenol.

La expresión "ATC o equivalente de ATC" (expresada también como "ATC o equivalente") se refiere al ácido monocloroacético ($C_2H_3O_2Cl$) y/o al ácido dicloroacético ($CHCl_2COOH$) y/o al ácido tricloroacético (CCl_3COOH), todos ellos con actividad de proteo-coagulación, refiriéndose preferiblemente al ATC.

El **primer aspecto** de la presente invención se refiere a una composición para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad de la piel, donde dicha composición comprende un 10,2% w/wt o más de fenol y un 10,2% w/wt o más de ATC o equivalente de ATC, y administrándose por vía tópica.

En el contexto de la presente invención, los porcentajes se indican por peso con respecto al peso total de la composición (w/wt), a menos que se indicase otra cosa.

En una realización particular, la composición de la presente invención de acuerdo con cualquiera de las realizaciones del primer aspecto de la invención es una composición de *peeling* a base de fenol

En otra realización particular, la enfermedad de la piel es una enfermedad de la piel patológica caracterizada por un incremento anómalo de la proliferación de las células de la piel y/o un incremento anómalo de la melanogénesis y/o una matriz extracelular de la piel dañada.

En una realización particular de acuerdo con cualquiera de las realizaciones del primer aspecto de la invención, la enfermedad de la piel se selecciona entre las del grupo formado por fotoenvejecimiento de la piel, queratosis actínica, enfermedad de Bowen, tratamiento de las cicatrices del acné, melasma, nevos epidérmicos, vitíligo, xeroderma pigmentoso, angiosarcoma, verrugas cutáneas y combinaciones de las mismas.

En una realización particular de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes,

la composición comprende $\geq 10,2\%$ - $79,8\%$ w/w_t de fenol. Preferiblemente, la composición comprende un 12% - 50% w/w_t de fenol, y más preferiblemente por un 20% - 40% w/w_t de fenol.

- 5 En otra realización particular de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, la composición comprende un $10,2\%$ - $79,8\%$ w/w_t de ATC o equivalente. Preferiblemente, la composición comprende un 11% - 30% w/w_t de ATC o equivalente, y más preferiblemente por un 12% - 25% w/w_t de ATC o equivalente.
- 10 En otra realización particular de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, la composición también comprende un disolvente y/o agua. Particularmente el disolvente es etanol. Preferiblemente, la composición comprende al menos un 10% , más preferiblemente entre un 10% y un $79,6\%$, de disolvente (por ejemplo etanol) y/o agua.
- 15 En una realización preferida, la composición de la invención comprende o consiste en fenol, ATC y disolvente y/o agua, tal como se define en cualquiera de las composiciones mostradas en las Tablas 1 y 2.

Tal como se muestra en los Ejemplos, todas estas composiciones según la invención son
20 composiciones de *peeling* muy efectivas útiles para el tratamiento de enfermedades de la piel.

La composición de la invención puede incluir opcionalmente otros componentes. En una
realización particular de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, la
25 composición comprende opcionalmente un surfactante o surfactantes, hexaclorofeno, una saponina o saponinas, cresol, aceite, glicerol y combinaciones de los mismos.

En otra realización particular de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones
precedentes, la composición comprende un surfactante ($>0\%$ de surfactante). De forma
30 ventajosa, gracias a ello se consigue una mejora de la penetración cutánea de la
composición de *peeling* a base de fenol de la invención. Más particularmente, el surfactante
se selecciona del grupo formado por surfactantes aniónicos, como por ejemplo lauril sulfato
de sodio, sulfatos de sodio, sulfatos de amonio, sulfosuccinatos, sarcosinas, sarcosinatos,
isetionatos y tauratos; surfactantes catiónicos, como por ejemplo cloruro de benzalconio,
35 estearalconio y centrimonio; surfactantes ziteriónicos, como por ejemplo cocamidopropil
betaína, betaína de coco, lauril betaína e hidroxisultaínas; y surfactantes no iónicos, como

por ejemplo polisorbatos, cera emulsionante NF, cera E, oleato de glicerilo, estearato de glicerilo, cetearats, olets, sorbitanos, lauril glucósido y poliglucosa; y combinaciones de los mismos. En una realización preferida de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de este párrafo, la composición comprende hasta un 1% (>0%-1%) de surfactante. En otra
5 realización preferida, la composición comprende un 0,0001% w/w_t o más de surfactante, más preferiblemente un 0,0001%-1%, y aún más preferiblemente un 0,001%-1%.

En otra realización particular de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones precedentes, la composición también comprende hexaclorofeno, saponinas, cresol o
10 combinaciones de los mismos (>0% de hexaclorofeno, saponinas, cresol o combinaciones de los mismos). El Cresol (C₇H₈O) puede ser cualquiera de los tres metilfenoles con la misma fórmula molecular pero con diferentes estructuras: *orto-* (*o-*)cresol, *meta-* (*m-*)cresol y *para-* (*p-*)cresol. Las saponinas pueden seleccionarse del grupo formado por extractos de glucósidos vegetales, como por ejemplo los que se encuentran en los siguientes
15 extractos y plantas: extracto de rosa, árbol quillay (*Quillaja saponariathe*), nueces jaboneras de la India (*Sapindus mukorossi*), plantas leguminosas y castañas de Indias y raíces de la saponaria (también denominada hierba jabonera, *Saponaria officinalis*). En una realización preferida de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de este párrafo, la composición comprende hasta un 4% (>0%-4%) de hexaclorofeno, saponinas, cresol o
20 combinaciones de los mismos. En otra realización preferida, la composición comprende un 0,01% w/w_t o más de hexaclorofeno, saponinas, cresol o combinaciones de los mismos, más preferiblemente un 0,01%-4%, y aún más preferiblemente un 1%- 4%.

En otra realización particular de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones precedentes, la composición también comprende aceite, glicerol o combinaciones de
25 ambos (>0% de aceite, glicerol o combinaciones de ambos). El aceite puede seleccionarse del grupo formado por aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de croton y combinaciones de los mismos. En una realización preferida de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de este párrafo, la composición comprende hasta un 4% (>0%-4%) de aceite,
30 glicerol, alcohol o combinaciones de los mismos. En otra realización preferida, la composición comprende un 0,01% w/w_t o más de aceite, glicerol, alcohol o combinaciones de los mismos, más preferiblemente un 0,01%-4% y aún más preferiblemente un 0,5%-4%.

En una realización particular de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones del primer
35 aspecto de la invención, la composición comprende:
- 10,2% - 79,8% w/w_t de fenol,

- 10,2% - 79,8% w/w_t de ATC o equivalente,
y opcionalmente:
 - hasta un 1% w/w_t de surfactante, preferiblemente 0,0001%-1%, y más preferiblemente 0,001%-1%, y/o
- 5 - hasta un 4% w/w_t de hexaclorofeno, saponinas, cresol o combinaciones de los mismos, preferiblemente 0,01%-4%, más preferiblemente 1%-4%, y/o
 - hasta un 4% w/w_t de aceite, glicerol o combinaciones de ambos, preferiblemente un 0,01%-4%, más preferiblemente 0,5%-4%.
- 10 Más particularmente, la composición comprende:
 - 12%-50% w/w_t de fenol, preferiblemente 20% - 40%,
 - 11%-30% w/w_t de ATC o equivalente, preferiblemente 12% - 25%, y opcionalmente
 - hasta un 1% w/w_t de surfactante, preferiblemente 0,0001%-1%, y más preferiblemente 0,001%-1%, y/o
- 15 - hasta un 4% w/w_t de hexaclorofeno, saponinas, cresol o combinaciones de los mismos, preferiblemente 0,01%-4%, más preferiblemente 0,5%-4%, y/o
 - hasta un 4% w/w_t de aceite, glicerol o combinaciones de ambos, preferiblemente 0,01%-4%, más preferiblemente 0,5%-4%.
- 20 En una realización preferida de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones precedentes, la composición comprende agua y/o un disolvente, como por ejemplo etanol. More preferiblemente, la composición comprende al menos un 10% w/w_t de agua y/o disolvente (por ejemplo etanol).
- 25 En una realización preferida de la invención, la composición consiste en:
 - 12%-50%, preferiblemente un 20% - 40%, de fenol,
 - 11%-30%, preferiblemente un 12% - 25%, de ATC o equivalente, y
 - al menos 10% de agua y/o un disolvente, preferiblemente agua y/o etanol, y opcionalmente
- 30 - hasta un 1% w/w_t de surfactante, preferiblemente 0,0001%-1%, y más preferiblemente 0,001%-1%, y/o
 - hasta un 4% w/w_t de hexaclorofeno, saponinas, cresol o combinaciones de los mismos, preferiblemente 0,01%-4%, más preferiblemente 0,5%-4%, y/o
 - hasta un 4% w/w_t de aceite, glicerol o combinaciones de ambos, preferiblemente 0,01%-
- 35 4%, más preferiblemente 0,5%-4%,
donde la suma de todos los componentes de la composición es el 100% y el porcentaje se

indica en peso basándose en el peso total de la composición.

La composición de la presente invención puede adoptar la forma de cualquier composición de *peeling* dermatológico convencional conocida, independientemente de la viscosidad. Por ejemplo, la composición de la presente invención puede adoptar la forma de una emulsión utilizando los emulgentes y las técnicas para la producción de emulsiones conocidas. Las emulsiones pueden ser emulsiones agua en aceite o emulsiones aceite en agua. La composición de la invención también puede adoptar la forma de pasta, crema, espuma, gel, emulsión, ungüento, loción, barra y jabón. Tanto dichas formas como sus métodos de producción son bien conocidos para las personas con conocimientos básicos en la materia. Consulte el *International Cosmetic Ingredient Dictionary & Handbook*, 15ª edición, año 2014, incorporado al presente por referencia, en lo relativo a los emulgentes, aceites, surfactantes, etc. conocidos.

El dispositivo de aplicación utilizado para dispensar la composición de la presente invención sobre la zona del cuerpo a tratar puede ser cualquier aplicador conocido en la técnica, como por ejemplo una esponja, toalla, algodón, bastoncillo de algodón, barra aplicadora, lápiz aplicador, aplicador pulverizador y similares.

Tal como se muestra en los Ejemplos, las ventajas del uso de la composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones del primer aspecto de la invención consisten en potenciar de manera notable la actividad de las composiciones de *peeling* de fenol en términos de efectividad y de acción. Esto se consigue incrementando en gran medida la actividad proteo-coagulante de un cierto *peeling* de fenol con una cierta concentración de fenol incorporando a la composición ATC o un equivalente de ATC (véase los Ejemplos 2-5).

Sorprendentemente, el inventor descubrió que la actividad proteo-coagulante de la composición de *peeling* de fenol con ATC es mayor que la suma de las actividades proteo-coagulantes del ATC y del fenol cuando se formulan con la misma concentración final por separado. Esto respalda una actividad sinérgica de los dos compuestos químicos en la coagulación de las proteínas. Tal como se muestra en el Ejemplo 3, dicha sinergia solo se produce cuando la concentración final de fenol puro en la fórmula es igual o mayor del 10,2% w/wt.

De forma ventajosa, la actividad sinérgica del fenol con el ATC o equivalente de ATC permite utilizar composiciones de *peeling* a base de fenol con un contenido menor de fenol,

pero mostrando unos efectos equivalentes o superiores a los de los *peelings* a base de fenol conocidos hasta la fecha, haciendo que el uso de los *peelings* a base de fenol sea más seguro, limitando el riesgo de acontecimientos adversos.

5 Así pues, la composición de la presente invención puede utilizarse para el tratamiento de un gran número de enfermedades de la piel, ya que la composición penetra fácilmente la piel, donde destruye las células y estructuras aberrantes de la piel mediante coagulación de las proteínas. La composición de la invención proporciona por lo tanto un tratamiento similar a una terapia ablativa.

10

Otra ventaja importante de la composición de la presente invención consiste en que se pueden tratar zonas del cuerpo grandes, proporcionándose así también un tratamiento profiláctico.

15 Un **segundo aspecto** de la presente invención se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad de la piel en un sujeto que lo necesite, que comprende la administración por vía tópica al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende 10,2% w/wt o más de fenol y 10,2% w/wt o más de ATC o equivalente de ATC.

20 Un **tercer aspecto** de la presente invención se refiere a un método de prevención de una enfermedad de la piel en un sujeto que comprende la administración por vía tópica al sujeto de una cantidad profilácticamente efectiva de una composición que comprende 10,2% w/wt o más de fenol y 10,2% w/wt o más de ATC o equivalente de ATC.

25 Las realizaciones particulares y preferidas que se describen en el primer aspecto de la invención (por ejemplo en relación con la composición, la enfermedad de la piel) son aplicables al segundo y al tercer aspecto de la invención.

Ejemplos

30

A continuación se describen de manera detallada realizaciones particulares de la invención con el fin de ilustrar la invención.

EJEMPLO 1.- Composiciones de *peeling* a base de fenol

35

En la Tabla 1 se muestran ejemplos de las composiciones de *peeling* a base de fenol de

acuerdo con la presente invención. Cada una de las composiciones de la 1 a la 15 comprende el porcentaje de fenol y ATC o equivalente indicado en la Tabla 1, completándose hasta el 100% con agua y/o etanol.

5 Tabla 1.- Composición

Composición	% Fenol	% ATC o equivalente
1	10,2	10,2 - 79,8
2	15	10,2 - 75
3	20	10,2 - 70
5	30	10,2 - 60
6	35	10,2 - 55
7	40	10,2 - 50
8	45	10,2 - 45
9	50	10,2 - 40
10	55	10,2 - 35
11	60	10,2 - 30
12	65	10,2 - 25
13	70	10,2 - 20
14	75	10,2 - 15
15	79,8	10,2

EJEMPLO 2.- Ensayo de actividad de coagulación de proteínas *in vitro*

10 Se evaluó la actividad de coagulación de proteínas *in vitro* de cinco composiciones diferentes. Las composiciones son las que se definen en la Tabla 2:

Tabla 2.- Composición

Composición	% Fenol	% ATC	% Agua
1 (20.F + 18.T)	20	18	62
2 (30.F + 12.T)	30	12	58
3 (30.F + 25.T)	30	25	45
4 (40.F + 12.T)	40	12	48
5 (40.F + 25.T)	40	25	35

15 El incremento de la actividad proteo-coagulante *in vitro* de todas estas composiciones es mayor de un factor de 2 cuando se compara con la suma de la actividad proteo-coagulante

individual del fenol y del ATC al mismo porcentaje que en la composición inicial en cuestión y es 2,9, 6,2, 2,1, 6,2 y 2,2 para las composiciones 1, 2, 3, 4 y 5, respectivamente (véase la Figura 1 y la Tabla 3).

- 5 El incremento de la actividad proteo-coagulante *in vitro* de todas estas composiciones se calculó de la siguiente manera:

Incremento = [actividad proteo-coagulante de la composición fenol+ATC] / [(actividad proteo-coagulante del ATC solo) + (actividad proteo-coagulante del fenol solo)].

- 10 Esto también puede contemplarse como: Incremento = Actividad real / Actividad teórica

La metodología para la evaluación de la actividad proteo-coagulante *in vitro* es una adaptación de la del ensayo descrito por Verma et al, 2011 (Verma et al., 2011). En resumen, todas las muestras se analizaron en condiciones de análisis estándar: se añadieron 50µL de una cierta composición a 1mL de una composición de BSA al 0,2%. A continuación, el tubo se agitó vorticialmente durante 3 segundos y se transfirieron 3 alícuotas de 100µl de la composición resultante a pocillos individuales de una microplaca de 96 pocillos. Se leyó el valor de la absorbancia de 660 nm utilizando un espectrofotómetro.

20

10 Tabla 3.- Actividad proteo-coagulante *in vitro*

Composición	Fenol	ATC	Fenol + ATC teórica	Fenol + ATC real	Incremento
1	6,9	17,0	23,9	71,1	2,9
2	12,3	3,0	15,3	95,4	6,2
3	12,3	31,3	43,6	94,0	2,1
4	12,5	3,0	15,5	97,6	6,2
5	12,5	31,3	43,8	100	2,2

EJEMPLO 3.- Actividad proteo-coagulante *in vitro*

- 25 Se evaluó la actividad proteo-coagulante *in vitro* de 15 composiciones diferentes (Figura 3). Las composiciones de ATC solo o de fenol solo se muestran en la Tabla 4A. La composición con fenol y con ATC se muestra en la Tabla 4B. En la Figura 2, las columnas en blanco corresponden al valor teórico (suma matemática de las absorbancia individual del ATC solo correspondiente y la absorbancia individual del fenol solo correspondiente).

20 Tabla 4A.- Composición

Composición	% Fenol	% ATC	% Agua
1 (9.F)	9	0	91
2 (10,2.F)	10,2	0	89,8
3 (12.F)	12	0	88
4 (9.T)	0	9	91
5 (10,2.T)	0	10,2	89,8
6 (11.T)	0	11	89

Tabla 4B.- Composición

Composición	% Fenol	% ATC	% Agua
7 (9.F + 9.T)	9	9	82
8 (10,2.F + 9.T)	10,2	9	80,8
9 (12.F + 9.T)	12	9	79
10 (9.F + 10,2.T)	9	10,2	80,8
11 (10,2.F + 10,2.T)	10,2	10,2	79,6
12 (12.F + 10,2.T)	12	10,2	77,8
13 (9.F + 11.T)	9	11	80
14 ((10,2.F) + (11.T))	10,2	11	78,8
15 ((12.F) + (11.T))	12	11	77

- 5 La metodología para la evaluación de la actividad proteo-coagulante *in vitro* fue la misma que la utilizada en el Ejemplo 2. La actividad proteo-coagulante *in vitro* corresponde a la cantidad de absorbancia detectada a 660 nm utilizando un espectrofotómetro. El gráfico representa la actividad proteo-coagulante *in vitro* de composiciones con un contenido del 9%, 10,2% u 11% de ATC en función del incremento de las concentraciones de fenol (9%, 10,2% y 12%). Tal como se muestra en la Figura 2, las únicas composiciones que tienen una actividad proteo-coagulante significativa son las que comprenden un 10,2% o más de ATC y un 10,2% o más de fenol.

EJEMPLO 4.- Análisis comparativo

15

La actividad proteo-coagulante de una composición de acuerdo con la presente invención (30% de fenol + 12% de ATC) se comparó con las siguientes composiciones:

- una composición de *peeling* con un 60% de fenol y sin ATC,
- Fórmula de Baker-Gordon (aproximadamente 50% de fenol) con 5 cm³ de fenol, 4 cm³ de

agua, 3 gotas de aceite de croton y 5 gotas de septisol,

- Composición con un contenido del 12% de ATC,

- Composición con un contenido del 30% de fenol.

5 Tal como se muestra en la Figura 3, la actividad proteo-coagulante fue equivalente entre la composición con un 60% de Fenol y la composición con un 30% de Fenol 30% + 12% de ATC. Además, la composición 30% de Fenol + 12% de ATC tenía una actividad estadísticamente superior a la fórmula de Baker-Gordon. Este ejemplo demuestra claramente que mediante la adición de ATC a una composición de *peeling* de fenol se
10 puede reducir la concentración total de fenol al menos dos veces y obtenerse una actividad proteo-coagulante equivalente. Esto permite reducir el porcentaje de fenol en las composiciones de *peeling* a base de fenol y, por lo tanto, reducir los efectos asociados con el uso de esos *peelings*, entre ellos los acontecimientos potencialmente mortales.

15 EJEMPLO 5.- Evaluación del punto de *frosting*

El punto de *frosting* se evaluó en músculo de pollo para diferentes composiciones a los 0, 1 y 5 minutos después de la aplicación de 0,1 ml de cada una de las composiciones. El *frosting* se evaluó visualmente y corresponde a la apariencia de color blanco de la piel
20 debido a la coagulación de las proteínas del músculo. Las composiciones fueron las siguientes:

- 12% de ATC (línea 1 en la Figura 4)

- 60% de fenol (línea 2 en la Figura 4)

- 30% de fenol + 12% de ATC (línea 3 en la Figura 4)

25 - 15% de fenol + 8% de ATC (línea 4 en la Figura 4).

Tal como se muestra en la Figura 4, la composición con solo un 12% de ATC dio un punto de *frosting*. Las composiciones con un 60% de fenol y un 30% de fenol y un 12% de ATC también dieron *frosting*. Sin embargo, no se observó punto de *frosting* con la composición
30 con un 15% de fenol y un 8% de ATC.

Este ejemplo demuestra que cuando se añade menos de un 10% w/w de ATC a un *peeling* a base de fenol, casi no se observa punto de *frosting* (aspecto blanco de la piel equivalente a la actividad minutos *in vitro*).

35

EJEMPLO 6.- Evaluación del punto de *frosting*

Se comparó el *frosting*, apariencia de color blanco de la piel debido a la coagulación de las proteínas de la piel, de un *peeling* a base de fenol con un 60% de fenol (sin ATC) y una composición de *peeling* a base de fenol con un 30% de fenol y un 12% de ATC de acuerdo con presente invención en dos mujeres al cabo de 1 minuto de la aplicación. Tal como se muestra en la Figura 5, el *frosting* observado en las dos mujeres era igual.

BIBLIOGRAFÍA

- 10 - Berker D et al. *Guidelines for the management of actinic keratoses*. Br J Dermatol. Febrero de 2007; 156(2):222-30.
- Gross BG. *Cardiac arrhythmia during phenol face peeling*. Plast Reconstr Surg. Abril de 1984; 73(4):590-4.
- Hopkins JD, Smith AW, Jackson IT. *Adjunctive treatment of congenital pigmented nevi with phenol chemical peel*. Plast Reconstr Surg. Enero de 2000; 105(1):1-11.
- 15 - Khunger N. *Standard guidelines of care for acne surgery*. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2008; 74(Suppl):S28–S36.
- Litton C, Trinidad G. *Complications of chemical face peeling as evaluated by a questionnaire*. Plast Reconstr Surg. Junio de 1981; 67(6):738-44.
- Morton CA, Birnie AJ, Eedy DJ. *British Association of Dermatologists' guidelines for the management of squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) 2014*. Br J Dermatol. 20 Febrero de 2014; 170(2):245-60.
- Neerja Puri, Asha Puri. *Comparative study on 100% TCA versus 88% phenol for the treatment of vitiligo*. Our Dermatol Online. 2012; 3(3): 184-186
- Piamphongsant T. *Phenol-castor oil: modified peel for dermal melasma*. Dermatol Surg. 25 Mayo de 2006; 32(5):611-7; discussion 617.
- Pyun SH, Shim IS, Ahn GB. *Xeroderma pigmentosum treated with advanced phenol-based peeling solution*. J Eur Acad Dermatol Venereol. Julio de 2008;22(7):879-80.
- Savant SS, Shenoy S. *Chemical peeling with phenol: For the treatment of stable vitiligo and alopecia areata*. Indian J Dermatol Venereol Leprol. Marzo-abril de 1999; 65(2):93-8.
- 30 - Truppman ES, Ellenby JD. *Major electrocardiographic changes during chemical face peeling*. Plast reconstr Surg. Enero de 1979; 63(1):44-8.
- Verma, A.M., Kumar, A.P. y Kavitha, D. (2011). *Anti Denaturation and Antioxidant Activities of Annona Cherimola in-Vitro*. Int. J. Pharma Bio Sci. 2, 1–6.
- Wee SY, Ahn DS. *Facial resurfacing in xeroderma pigmentosum with chemical peeling*. 35 Plast Reconstr Surg. Abril de 1999; 103(5):1464-7.

REIVINDICACIONES

- 1.- Composición para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad de la piel, donde la composición comprende 10,2% w/w_t o más de fenol y 10,2% w/w_t o más de ATC o un equivalente de ATC y donde la composición se administra tópicamente.
5
- 2.- Composición para su uso según la reivindicación 1, donde la enfermedad de la piel está caracterizada por un incremento anómalo de la proliferación de las células de la piel y/o un incremento anómalo de la melanogénesis y/o una matriz extracelular de la piel dañada.
10
- 3.- Composición para su uso según la reivindicación 1 ó 2, donde la enfermedad de la piel se selecciona del grupo formado por fotoenvejecimiento de la piel, queratosis actínica, enfermedad de Bowen, tratamiento de las cicatrices del acné, melasma, nevos epidérmicos, el vitíligo, xeroderma pigmentoso, angiosarcoma, verrugas cutáneas y combinaciones de los mismos.
15
- 4.- Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la composición comprende 10,2% - 79,8% w/w_t de fenol.
- 5.- Composición para su uso según la reivindicación anterior, donde la composición comprende 12%-50%, preferentemente 20%-40% w/w_t, de fenol.
20
- 6.- Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el equivalente de ATC se selecciona de ácido monocloroacético y/o ácido dicloroacético.
25
- 7.- Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde la composición comprende 10,2% - 79,8% w/w_t de ATC o equivalente.
- 8.- Composición para su uso según la reivindicación anterior, donde la composición comprende 11%-30%, preferentemente 12%-25% w/w_t, de ATC o equivalente.
30
- 9.- Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición comprende agua y/o un disolvente.
- 10.- Composición para su uso según la reivindicación 9, donde la composición comprende al menos 10% de agua y/o un disolvente.
35

11.- Composición para su uso según la reivindicación 9 ó 10, donde el disolvente es etanol.

12.- Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde la composición comprende:

- 5
- 20% w/w_t de fenol y 18% w/w_t de ATC o equivalente,
 - 30% w/w_t de fenol y 12% w/w_t de ATC o equivalente,
 - 30% w/w_t de fenol y 25% w/w_t de ATC o equivalente,
 - 40% w/w_t de fenol y 25% w/w_t de ATC o equivalente,
 - 10,2% w/w_t de fenol y 10,2 ó 11% w/w_t de ATC o equivalente, o
- 10
- 12% w/w_t de fenol y 10,2 ó 11% w/w_t de ATC o equivalente.

13.- Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde la composición comprende además:

- un surfactante, y/o
- 15
- hexaclorofeno, saponinas, cresol o combinaciones de los mismos, y/o
 - aceite, glicerol, alcohol o combinaciones de los mismos.

14.- Composición para su uso según la reivindicación 13, donde la composición comprende 0,0001% w/w_t o más de surfactante.

20

15.- Composición para su uso según la reivindicación anterior, donde la composición comprende 0,001%-1% w/w_t de surfactante.

16.- Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 13-15, donde la composición comprende 0,01% w/w_t o más de hexaclorofeno, saponinas, cresol o combinaciones de los mismos.

25

17.- Composición para su uso según la reivindicación anterior, donde la composición comprende 1%-4% w/w_t de hexaclorofeno, saponinas, cresol o combinaciones de los mismos.

30

18.- Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 13-17, donde la composición comprende 0,01% w/w_t o más de aceite, glicerol, alcohol o combinaciones de los mismos.

35

19.- Composición para su uso según la reivindicación anterior, donde la composición

comprende 0,5%-4% w/w; aceite, glicerol, alcohol o combinaciones de los mismos.

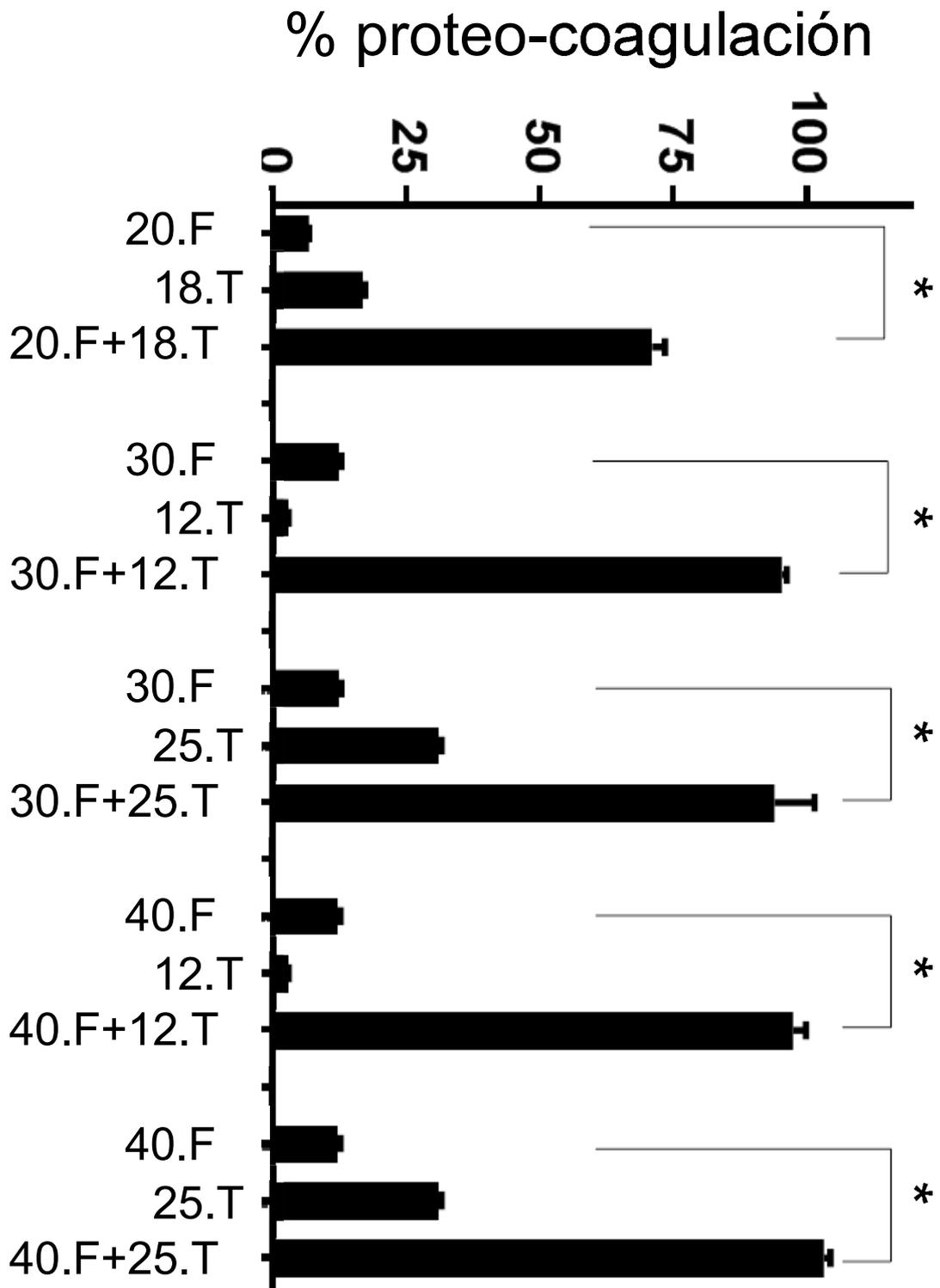


FIG. 1

Abs.

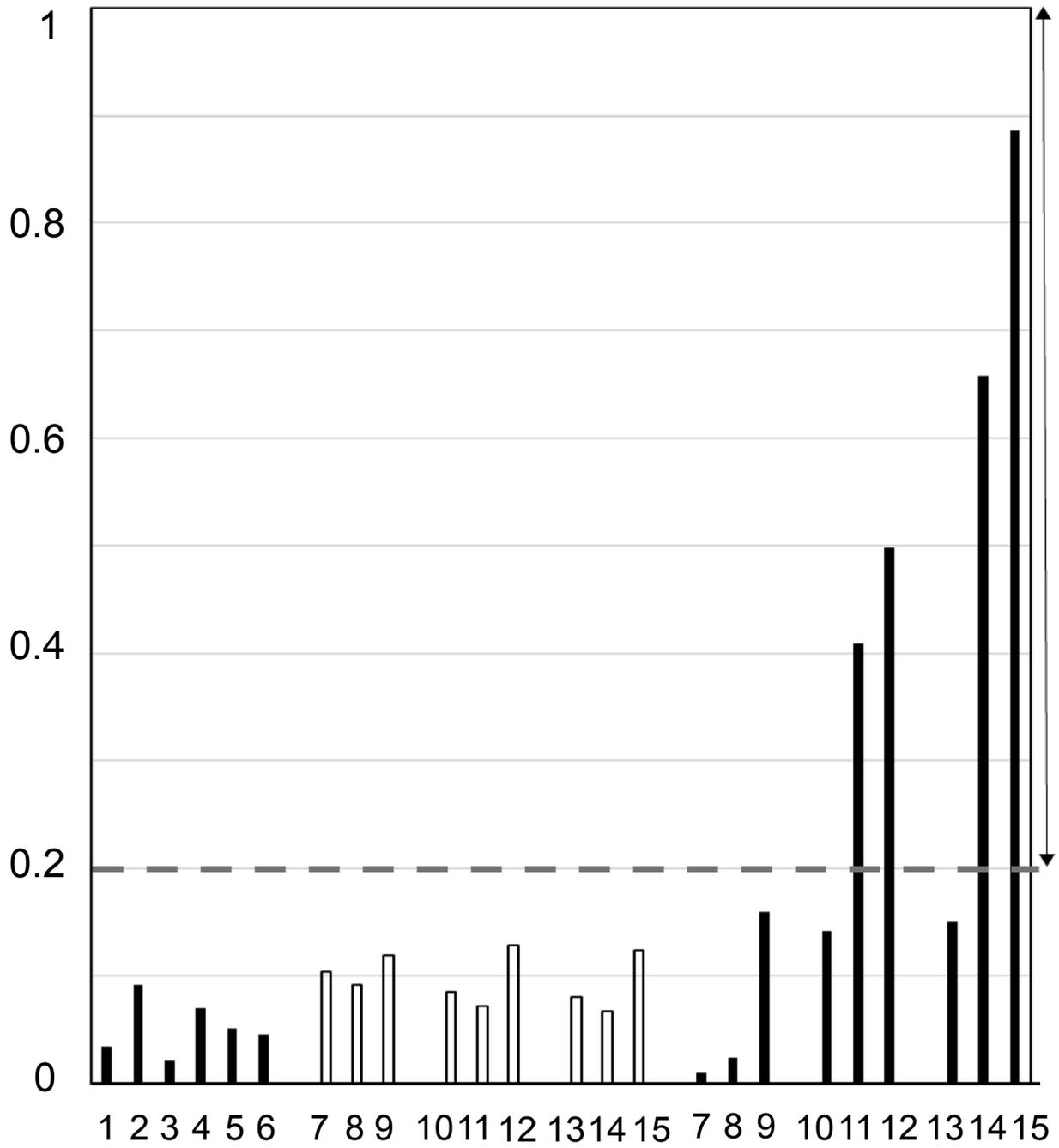


FIG. 2

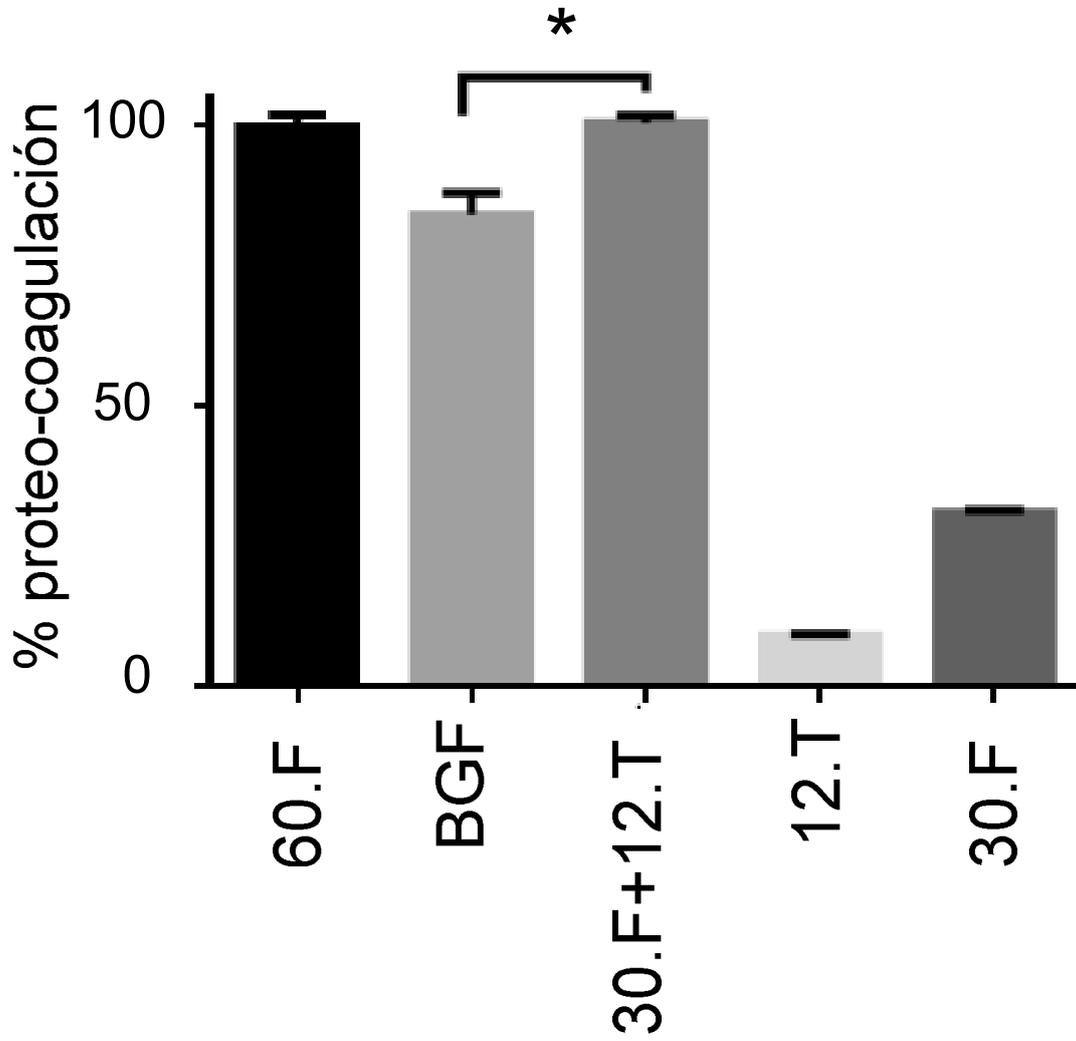


FIG. 3

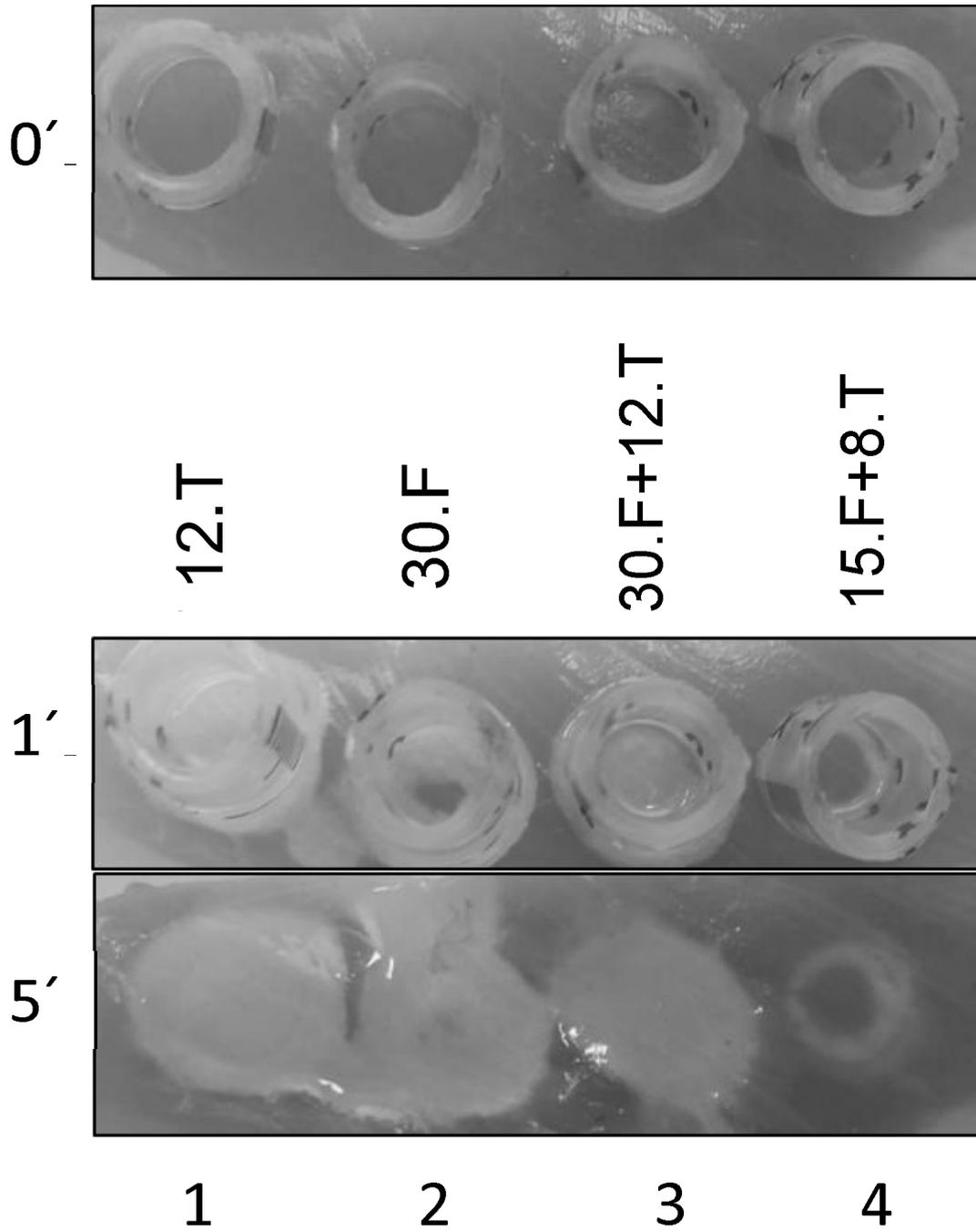


FIG. 4



FIG. 5A



FIG. 5B



- ②¹ N.º solicitud: 201831255
 ②² Fecha de presentación de la solicitud: 20.12.2018
 ③² Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤¹ Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤ ⁶ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	EP 2926867 A1 (DEPREZ PHILIPPE) 07/10/2015, Todo el documento.	1-19
A	KAMINAKA CHIKAKO <i>et al.</i> Nevoid basal cell carcinoma syndrome successfully treated with trichloroacetic acid and phenol peeling. The Journal of dermatology England Dec 2007, 30/11/2007, Vol. 34, Páginas 841 - 843, ISSN 0385-2407 (Print), <DOI: pubmed:18078412>	1-19
A	JP 2008231010 A (SHISEIDO CO LTD) 02/10/2008, (resumen) [en línea] [recuperado el 15.07.2019]. Recuperado de: EPOQUE WPI Database; DW 200869, nº acceso 2008-L80648.	1-19
A	JP 2005281135 A (SHISEIDO CO LTD) 13/10/2005, (resumen). [en línea] [Recuperado el 15.07.2019]. Recuperado de: EPOQUE EPODOC & WPI Databases; DW 200577, nº acceso 2005-752331.	1-19
A	JP 2005281135 A (SHISEIDO CO LTD) 13/10/2005, (resumen). [en línea] [Recuperado el 15.07.2019]. Recuperado de: EPOQUE EPODOC & WPI Databases; DW 200575, nº acceso 2005-728887.	1-19
A	US 2004234625 A1 (BURSTEIN PINCHAS) 25/11/2004, párrafos [0047], [0092].	1-19
A	WO 9709963 A1 (OBAGI ZEIN E <i>et al.</i>) 20/03/1997, Página 4, líneas 5-15; página 5, línea 10-página 7, línea 16.	1-19
A	WO 2006077156 A2 (MBS SRL <i>et al.</i>) 27/07/2006, Página 6, líneas 3-8; página 7, línea 28-página 8, línea 10.	1-19

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
16.07.2019

Examinador
N. Vera Gutierrez

Página
1/2

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/05 (2006.01)

A61K31/19 (2006.01)

A61P17/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, REGISTRY, CAS, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, NPL, XPESP, PATENW