



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 925**

51 Int. Cl.:  
**A61K 36/00** (2006.01)  
**A61K 33/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06824774 .1**  
96 Fecha de presentación : **24.07.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1940432**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.07.2008**

54 Título: **Composiciones antiinflamatorias y procedimientos de uso.**

30 Prioridad: **31.08.2005 US 215912**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.05.2011**

73 Titular/es: **JOHNSON & JOHNSON CONSUMER  
COMPANIES, Inc.**  
**199 Grandview Road**  
**Skillman, New Jersey 08558, US**

72 Inventor/es: **Holland, Jean;**  
**Nikolovski, Janeta;**  
**Lyte, Peter;**  
**Southall, Michael y**  
**Zhu, Vivian**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 358 925 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

Composiciones antiinflamatorias y procedimientos de uso

### Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones que tienden a presentar propiedades antiinflamatorias y más en particular, a composiciones que comprenden combinaciones de agentes antiinflamatorios, composiciones que tienden a presentar propiedades antiinflamatorias sinérgicas inesperadamente altas cuando se compara con composiciones convencionales.

### Antecedentes

10 Se conoce una amplia variedad de principios activos para el cuidado de la piel adecuados para uso en composiciones para el cuidado personal. Ejemplos de tales principios activos para el cuidado de la piel incluyen extracto de hoja de olivo, que se ha descrito como que presentan actividades antihipertensoras y antidiabéticas, propiedades anti-radicales para productos alimentarios y cosméticos y actividad antiinflamatoria cuando se dan por la ruta oral (véase, por ejemplo, *Leaf extract of Olea europea rich in oleuropeine, products from 14 their application as medicines and compositions containing them*. Combes, Georges; Escaut, Alexandre. Fr. Demande, FR 2507477 A1 19821217, 1.982; Gonzalez M, et al, Hypoglycemic activity of olive leaf, *Planta Med* diciembre de 1.992; 58 (6): 15 513-515; Uso de un extracto de las hojas de Olea Europea como agente anti-radicales. Amari, Giorgio. Solic. Pat. Eur. Pat. (1.999), EP 937455 A1 19990825; Fehri B, et al. Olea europaea L.: stimulant, anti-ulcer and antiinflammatory effects. *Boll Chim Farm* (1.996) 135 (1): 42-49), Sigesbeckia (Hierba Santa), que se ha usado como un remedio para escalofríos, reumatismo, cólico renal y como cura para tiña junto con glicerina, Lignum Sappan 20 (Madera de Sapán), que se ha usado para activar la circulación sanguínea y eliminar el estado de sangre y para causar la disminución de la hinchazón y aliviar el dolor y Matricaria, que se reconoce que tiene propiedades medicinales significativas cuando se toma por vía oral y se usa como un febrífugo general. Otros principios activos para el cuidado de la piel incluyen extractos de aceites tales como extracto de aceite de Boswellia Serrata (Frankincense), que se describe que presentan propiedades anti-tumor y anti-artríticas y extracto de aceite de avena, 25 que se describe que presenta propiedades anti-irritantes y antioxidantes.

Los solicitantes han reconocido la necesidad de desarrollar combinaciones de principios activos para el cuidado de la piel para tratar, reducir y/o evitar con eficacia la inflamación de la piel debido a cualquiera de una variedad de fuentes. Mientras los solicitantes han reconocido una variedad de principios activos que tienden a presentar propiedades anti-inflamatorias, es difícil en general, si no imposible, prever asociaciones de tales principios activos que presenten propiedades antiinflamatorias sinérgicas, inesperadamente altas y eficacia en la reducción de la inflamación. 30

Además, los solicitantes han reconocido que en ciertos usos puede ser deseable usar cantidades relativamente bajas de principios activos desde una perspectiva de coste, para reducir el color u olor indeseable asociado a ciertos principios activos, por razones de estabilidad y similares. Sin embargo, muchos principios activos, o combinaciones de los mismos, tienden a presentar relativamente poca eficacia o ninguna en la reducción de la inflamación cuando se aplican en cantidades relativamente bajas. De acuerdo con esto, los solicitantes han identificado la necesidad de combinaciones de principios activos para el cuidado de la piel que presentan propiedades antiinflamatorias sinérgicas, relativamente altas y eficacia y ciertas combinaciones que pueden ser eficaces además incluso en cantidades relativamente bajas. 35

### Sumario de la invención

Los solicitantes han descubierto composiciones que satisfacen la necesidad excepcional de asociaciones de principios activos para el cuidado de la piel que presentan propiedades antiinflamatorias sinérgicas, inesperadamente altas. Además, los solicitantes han reconocido que algunas de tales composiciones presentan propiedades antiinflamatorias sorprendentemente altas en cantidades relativamente bajas. 40

45 De acuerdo con esto, la presente invención proporciona una composición para uso en la reducción de la inflamación de la piel que comprende

(a) un agente antiinflamatorio seleccionado de extracto de hoja de olivo (Olea Europea) y (b) un agente antiinflamatorio que comprende una combinación de aminoácidos de cocoilo sódico, aspartato de magnesio y aspartato de potasio, en la que la relación de ingrediente (a) a ingrediente (b) en dicha composición es de 4:1 a 1:4.

50 La presente invención también proporciona productos para el cuidado personal que comprenden una composición de la presente invención para uso en la reducción de la inflamación de la piel.

### Descripción de realizaciones preferidas

Según ciertas realizaciones preferidas, la presente invención proporciona composiciones para uso en la reducción de la inflamación de la piel que comprenden (a) un agente antiinflamatorio seleccionado de extracto de hoja de olivo

(Olea Europea) y

(b) un agente antiinflamatorio que comprende una combinación de aminoácidos de cocoilo sódico, aspartato de magnesio y aspartato de potasio, en el que la relación de ingrediente (a) a ingrediente (b) en dicha composición es de 4:1 a 1:4. Los solicitantes han descubierto inesperadamente que tales asociaciones de agentes antiinflamatorios presentan propiedades antiinflamatorias sinérgicas e inesperadamente altas, en particular, las composiciones de la invención reivindicada presentan propiedades antiinflamatorias que son mayores que y con frecuencia aproximadamente 1,2 veces a más de aproximadamente 1,8 veces mayor que, la suma de las propiedades antiinflamatorias de los componentes activos individuales.

Como se usa en la presente memoria, el término "agente antiinflamatorio" se refiere en general a cualquier compuesto o combinación de compuestos que, con la introducción en la piel que presenta inflamación, tiende a reducir tal inflamación. Ejemplos de principios activos adecuados para uso en la presente invención incluyen extractos de hoja de olivo, incluyendo cualquiera, agua o extractos solubles en aceite de *Olea europea*. Muchos de tales principios activos adecuados están comercialmente disponibles a partir de una o más fuentes, por ejemplo, extracto de hoja de olivo (extracto soluble en agua disponible en B&T srl (Milán, Italia) bajo el nombre comercial Eurol BT y extracto soluble en aceite disponible en Active Organics).

Un agente antiinflamatorio preferido en particular comprende una combinación de aminoácidos de cocoilo sódico, aspartato de magnesio y aspartato de potasio (en asociación con sarcosina) comercialmente disponible en Seppic bajo los nombres comerciales Sepicalm S y Sepicalm S WP.

Como se usa en la presente memoria y por todo, el término "porcentaje en peso" significa el porcentaje en peso, sobre una base activa, de un agente basado en el peso de principio activo total de agente (a) y agente (b) a menos que se describa específicamente de otro modo.

En ciertas realizaciones preferidas, las composiciones comprenden de 40 a 60 por ciento en peso de agente (a) y de 60 a 40 por ciento en peso de agente (b).

La relación en peso de agente (a) a agente (b) es de 4:1 a 1:4. En ciertas realizaciones preferidas, la relación es de 2:1 a 1:2 y en otras realizaciones preferiblemente 1:1.

Las composiciones de la presente invención pueden incluir además cualquiera de una variedad de agentes antiinflamatorios adicionales y otros agentes cosméticamente activos además de agente (a) y agente (b). Un "agente cosméticamente activo" es un compuesto que tiene un efecto cosmético o terapéutico en la piel, por ejemplo, agentes para tratar las arrugas, el acné o para iluminar la piel. En una realización, el agente se selecciona del, pero no se limita al, grupo que consiste en: hidroxíácidos; peróxido de benzoilo; azufre-resorcinol; D-pantenol; hidroquinona; agentes antiinflamatorios; agentes iluminadores de la piel; agentes antimicrobianos y antifúngicos tales como miconazol, cetoconazol y elubial; vitaminas tales como ácido ascórbico; tocoferoles y tocotrienoles tales como acetato de tocoferilo; retinoides tales como retinol, retinal, palmitato de retinilo, acetato de retinilo y ácido retinoico; hormonas tales como estrógenos y dihidroxiandrostenediona; 2-dimetilaminoetanol; ácido lipoico; aminoácidos tales como una prolina y tirosina; ácido lactobiónico; agentes autobronceadores tales como dihidroxiacetona; dimetilaminoetanol; acetil-coenzima A; niacina; riboflavina; tiamina; ribosa; transportadores de electrones tales como NADH y FADH<sub>2</sub>; extractos botánicos tales como ginkgo biloba, aloe vera y soja y derivados de los mismos. Ejemplos de hidroxíácidos incluyen, pero no se limitan a (i) alfa-hidroxíácidos tales como ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico y ácido tartárico (ii) beta-hidroxíácidos tales como ácido salicílico y/o polihidroxíácidos. Véase, por ejemplo, la Solicitud de Patente Europea N° 273.202. Ejemplos de derivados de ácido ascórbico incluyen, pero no se limitan a, palmitato de ascorbilo, fosfato de ascorbilmagnesio, fosfato de ascorbilsodio, fosfato de ascorbilmagnesio, ascorbil glucósido, ascorbato de sodio y polipéptido de ascorbilo. Un ejemplo de un derivado de hidroquinona incluye, pero no se limita a, arbutina. En ciertas realizaciones preferidas, la composición de la presente invención comprende además uno o más de tocoferol y/o ésteres de tocoferol tales como acetato de tocoferol.

Los solicitantes han reconocido que las composiciones de la presente invención, que presentan propiedades antiinflamatorias inesperadamente altas, se pueden usar con gran ventaja en cualquiera de una serie de productos para el cuidado personal/de la salud. Por ejemplo, las presentes composiciones se pueden usar en cremas, lociones, bálsamos, lavados, geles, barras, aerosoles, pomadas, espumas y cosméticos/maquillaje. Estos productos pueden comprender diversos tipos de sistemas potadores cosméticamente aceptables incluyendo, pero no limitándose a, disoluciones en una sola fase (por ejemplo, disoluciones a base de aceites), emulsiones y geles. El término "portador tópico cosméticamente aceptable" se refiere a un portador para uso tópico que es capaz de tener los demás ingredientes dispersados o disueltos en el mismo y que poseen propiedades de seguridad aceptables. Los productos de cuidado personal se pueden destinar al uso en el cuidado de la piel, cuidado de niños, salud de la mujer, cuidado de heridas, combinaciones de dos o más de los mismos y similares, por los consumidores. Tales productos se pueden comercializar por cualquiera de una variedad de beneficios incluyendo reducción de la dermatitis del pañal, anti-acné, anti-envejecimiento, protección UV, balsámico, humectante, combinaciones de dos o más de los mismos y similares.

Los productos para el cuidado personal/de la salud que comprenden la composición de agente de la presente

5 invención pueden incluir además cualquiera de una variedad de materiales usados convencionalmente en productos para el cuidado personal. Por ejemplo, se puede usar uno o más tensioactivos aniónicos, no iónicos, anfóteros y/o catiónicos, agentes pearlescentes u opacificantes, agentes espesantes, acondicionadores secundarios, humectantes, agentes quelantes y aditivos que mejoren el aspecto, el tacto y la fragancia de las composiciones, tales como colorantes, fragancias, conservantes, agentes de ajuste de pH y similares.

10 Los productos para el cuidado personal producidos según la presente invención pueden comprender cualquier cantidad adecuada de las composiciones antiinflamatorias presentes. Los solicitantes han reconocido sorprendentemente que las composiciones de la presente invención presentan beneficios antiinflamatorios significativos incluso cuando están presentes en formulaciones para el cuidado personal en cantidades relativamente bajas, por ejemplo tan bajas como 0,02 por ciento en peso de principio activo o menos, basado en el peso total del producto para el cuidado personal (de ahora en adelante el "porcentaje en peso de composición en el producto"). De acuerdo con esto, los productos para el cuidado personal de la presente invención pueden comprender desde más de cero a 5 por ciento en peso de composición en el producto, incluyendo de 0,02 a 4 por ciento en peso de composición en el producto, desde 0,1 a 2 por ciento en peso de la composición en el producto y desde 0,1 a 1 por ciento en peso de la composición en el producto. En ciertas realizaciones preferidas, los productos para el cuidado personal comprenden desde más de cero a 1 por ciento en peso de la composición en el producto, más preferiblemente de 0,02 a 0,5 por ciento en peso en el producto e incluso más preferiblemente de 0,02 a 0,1 por ciento en peso en el producto.

20 La composición se usa para tratar y/o reducir la inflamación y/o rojez de la piel causada por cualquiera de una variedad de fuentes, incluyendo, pero no limitándose a, diversas formas de eczema y soriasis, acné y rosácea, dermatitis irritante por contacto y alérgica, dermatosis inducida por la luz solar, infecciones causadas por organismos extraños, picaduras de insectos, abrasión física y piel seca. Tales procedimientos pueden comprender poner en contacto la piel con necesidad de tratamiento antiinflamatorio con una composición de la presente invención descrita anteriormente.

25 Las composiciones y/o los productos para el cuidado personal de la presente invención se pueden poner en contacto con la piel mediante cualquiera de una variedad de medios. Por ejemplo, las composiciones y los productos se pueden aplicar de manera tópica a la piel, pelo o uñas. Preferiblemente, en ciertas realizaciones, las composiciones y/o los productos se aplican de manera tópica a la piel.

30 Los solicitantes han reconocido que las presentes composiciones cuentan con la reducción de la rojez y más en general la reducción de la inflamación de la piel de una manera más eficaz que composiciones comparables.

**Ejemplos**

La invención se ilustra además en los siguientes ejemplos que se pretende que sean ilustrativos, pero no limitantes de ninguna manera.

**Ejemplo 1: Evaluación en Línea Celular de Macrófagos RAW 264**

35 Los fagocitos mononucleares o macrófagos se encuentran en grandes números en la piel y son un importante componente de la respuesta inmunitaria innata. En la piel, los macrófagos son las células principales implicadas en el reconocimiento y la eliminación de patógenos extraños tales como bacterias por producción de óxido nítrico, un potente mediador pro-inflamatorio. Sin embargo, la liberación de óxido nítrico también puede dar como resultado inflamación de la piel y daño a las células adyacentes de la piel y la producción de óxido nítrico regulada hacia arriba puede dar como resultado lesión de tejidos. La capacidad del Extracto de Hoja de Olivo, Sepicalm o una combinación de Extracto de Hoja de Olivo y Sepicalm para afectar a la respuesta inflamatoria se ilustró por su capacidad para reducir la activación de los macrófagos en el siguiente ensayo.

40 Las células de la línea celular de los macrófagos de murina (RAW264) se ajustaron a una densidad de  $4 \times 10^5$  células/ml en DMEM con FBS al 10% (American Type Culture Collection, Manassas, VA) y se añadieron 100 µl a una placa de cultivo de tejidos de 96 pozos de fondo plano. Se estimularon células de macrófagos de murina con 1 µg/ml del componente del pozo de células bacterianas, lipopolisacárido (LPS) como control positivo o en presencia o ausencia de Extracto de Hoja de Olivo, Sepicalm o una combinación de Extracto de Hoja de Olivo y Sepicalm. Se trataron cultivos de macrófagos durante 24 horas a 37°C con CO<sub>2</sub> al 5% en presencia o ausencia de muestras de ensayo después se ensayó la formación de Nitritos, el producto final estable de óxido nítrico, con el ensayo de Griess. Los resultados se expresan como el porcentaje de inhibición de producción de mediador inflamatorio comparado con un cultivo de control estimulado.

Macrófagos de murina RAW 264 estimulados por LPS

Material de ensayo (Concentración)	Porcentaje (%) Inhibición de Liberación de Óxido Nítrico	Relación Sepicalm:Extracto de Hoja de Olivo
Extracto de Hoja de Olivo (0,01%)	6,5 +/- 0,8	

Sepicalm (0,01%).	12,1+/- 0,05	
Extracto de Hoja de Olivo (0,01%)+Sepicalm (0,01%)	20,9+/- 0,02*	1:1
Extracto de Hoja de Olivo (0,02%)	24,5 /- 1,2	
Sepicalm (0,02%).	27,1+/-1,1	
Extracto de Hoja de Olivo (0,02%)+Sepicalm (0,02%).	77,2 +/- 0,1*	1:1
Hoja de Olivo (0,005%)	1,31 +/- 0,6	
Sepicalm (0,02%).	32,1 ± 0,6	
Hoja de Olivo (0,005%)+Sepicalm (0,02%)	39,8.+/- 1,4*	4:1
Sepicalm (0,005%).	3,26 +/- 1,5	
Hoja de Olivo (0,02%)	16,6 ± 0,6	
(0,005%)+Hoja de Olivo (0,02%)	29,31 +/- 2,1*	1:4
* = P<0,05 comparado con Extracto de Hoja de Olivo o Sepicalm sólo usando una prueba t de student de una cola		

Mientras que tanto el Extracto de Hoja de Olivo como Sepicalm tienen actividad antiinflamatoria moderada individualmente, encontramos sorprendentemente que una combinación de Extracto de Hoja de Olivo y Sepicalm es destacablemente eficaz en la reducción de la inflamación. La actividad antiinflamatoria de la combinación de Extracto de Hoja de Olivo y Sepicalm es mayor que la suma de las actividades individuales, que indica que la combinación de Extracto de Hoja de Olivo y Sepicalm presenta una respuesta sinérgica.

#### **Ejemplo 2: Comparación de potenciación de Sepicalm de extractos naturales solubles en agua frente a solubles en aceite en Línea Celular de Macrófagos RAW 264**

La capacidad del Sepicalm para mejorar de manera sinérgica la actividad antiinflamatoria de extractos solubles en agua y solubles en aceite de materiales naturales se ilustró por su capacidad para reducir la activación de macrófagos en el siguiente ensayo.

Las células de la línea celular de los macrófagos de murina (RAW264) se ajustaron a una densidad de  $4 \times 10^5$  células/ml en DMEM con FBS al 10% (American Type Culture Collection, Manassas, VA) y se añadieron 100  $\mu$ l a una placa de cultivo de tejidos de 96 pozos de fondo plano. Se estimularon células de macrófagos de murina con 0,1  $\mu$ g/ml del componente del pozo de células bacterianas, lipopolisacárido (LPS) como control positivo o en presencia o ausencia de Sepicalm, extractos solubles en agua (Sievesbeckia y Lignum Sappan), extractos parcialmente solubles en agua/parcialmente solubles en aceite (Matricaria), extractos solubles en aceite (Extracto de Aceite de Avena, Extracto de Aceite de Boswellia Serrata) o una combinación de extracto más Sepicalm. Sigesbeckia, denominado Hierba Santa, es un extracto acuoso. (Sederma Edison NJ). En China se usa como un remedio para escalofríos, reumatismo y cólico renal; usado en Bretaña brevemente como cura para tiña en asociación con glicerina. Lignum Sappan también denominado Madera de Sapán, es un extracto acuoso de duramen seco de Caesalpinia sappan. Se usa para activar la circulación sanguínea y eliminar el estado de sangre y causar la disminución de la hinchazón y aliviar el dolor. La Matricaria presenta componentes tanto solubles en agua como solubles en aceite. (Indena, Milan Italia). *Tanacetum parthenium*, una planta comúnmente conocida como Matricaria, se ha reconocido desde la Edad Media que tenía propiedades medicinales significativas cuando se tomaba por vía oral usada como un febrífugo general, de ahí su nombre común. Extracto de aceite de Boswellia Serrata (Quest Intl; South Plainfield, NJ) también denominado Frankincense es un extracto de la oleo-goma-resina del árbol, *Boswellia Serrata*, encontrada en los bosques secos en partes de la India. Su oleo-goma-resina es fragante, transparente y amarillo parduzco de color. Los principales ingredientes del extracto son tres ácidos de triperpeno y ácidos -boswéllicos de los que se ha demostrado que el ácido -boswéllico es responsable de las propiedades anti-tumor y anti-artríticas de la *Boswellia serrata*. El extracto de aceite de avena (Dragoco, Totowa, NJ) aislado de avena, Avena sativa, se ha usado como anti-irritante y antioxidante. Se trataron cultivos de macrófagos durante 24 horas a 37°C con CO<sub>2</sub> al 5% en presencia o ausencia de muestras de ensayo después se ensayó la formación de Nitritos, el producto final estable de óxido nítrico, con el ensayo de Griess. Los resultados se expresan como el porcentaje de inhibición de producción de

mediador inflamatorio comparado con un cultivo de control estimulado.

Macrófagos de murina RAW 264 estimulados por LPS

Material de ensayo (Concentración)	Porcentaje (%) Inhibición de Liberación de Óxido Nítrico	Solubilidad Física
Sepicalm (200 ug/ml)	10,58 ±0,7	
Siegesbeckia (2 ug/ml)	20,2 ± 1,7	Soluble en Agua
Siegesbeckia (2 ug/ml)+ Sepicalm-(200 ug/ml)	53,9 ± 0,8*	
Lignum Sapen (20 ug/ml)	25,9 ± 5,2	Soluble en Agua
Lignum Sapen (20 ug/ml)+	66,8 ± 1,3*	
Sepicalm (200 ug/ml)		
Matricaria (80 ug/ml)	36,0 ± 1,0	Soluble en Agua/Soluble en Aceite
Matricaria (80 ug/ml)+ Sepicalm (200 ug/ml)	55,63 ±1,9*	
Extracto de Aceite de Avena (50 ug/ml)	8,3 ± 3,6	Soluble en Aceite
Extracto de Aceite de Avena (50 ug/ml)+ Sepicalm (200 ug/ml)	12,5 ± 0,6	
Extracto de Aceite de Boswellia Serrata (50 ug/ml)	8,7 ± 3,1	Soluble en Aceite
Extracto de Aceite de Boswellia Serrata (50 ug/ml) +	17,55 ± 0,6	
Sepicalm (200 ug/ml)		
* = P<0,05 comparado con compuesto/extracto sólo usando una prueba t de student de doble cola		

5 Sepicalm mostró que producía un aumento sinérgico en actividad antiinflamatoria de extractos solubles en agua (Siegesbeckia y Lignum Sapen) y extractos parcialmente solubles en agua/parcialmente solubles en aceite (Matricaria), pero no aumentaba sinérgicamente la actividad antiinflamatoria de extractos solubles en aceite (Extracto de Aceite de Avena, Extracto de Aceite de Boswellia Serrata). Estos hallazgos demuestran que Sepicalm puede potenciar la actividad de extractos solubles en agua y extractos parcialmente solubles en agua/parcialmente solubles en aceite.

### Ejemplo 3

10 Se realizó un estudio en cuatro hembras Caucasianas adultas con la piel tipo 1-3 en la escala de Fitzpatrick. No se permitió el uso de loción/producto durante el estudio en las áreas designadas para el estudio.

Se indujo que se secase la piel de individuos voluntarios durante un periodo de acondicionamiento. {Subjects were asked to follow a skin-dry out protocol for 7 days prior to the study. Se pidió a los individuos que siguieran un protocolo de secado de la piel durante 7 días previamente al estudio. Esto consistió en lavar ambas piernas (desde la rodilla abajo) con jabón Ivory dos veces al día. Este protocolo se continuó durante el transcurso del estudio.

15 Para el estudio, se hicieron valoraciones tanto antes como 4 horas después de que se aplicara una cantidad fijada

5 de producto. También se indujo la irritación en un sitio separado en la pierna usando un protocolo de afeitado previamente a la aplicación de producto los días 1 y 3 solamente y se tomaron medidas como se describió anteriormente. Se ensayaron dos productos; un producto que contenía una composición activa que constaba de 1,0% de Sepicalm, 0,01% de Hoja de Olivo y 0,5% de Coviox T90 (el producto "activo") y un producto de placebo formulado activo ("placebo") con sólo 0,01% de hoja de olivo como principio activo antiinflamatorio. Las valoraciones incluían la evaluación de rojez de la piel, cuantificadas usando espectroscopia de reflectancia difusa (DRS) para medir la absorción por oxihemoglobina.

**Porcentaje de cambio en la rojez de la piel 4 horas después de cada tratamiento en piel seca.**

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Principio activo	24,65%	-37,81%	-22,52%	-27,13%
SE	17,53%	8,35%	10,04%	9,48%
Placebo	31,74%	-12,68%	4,86%	6,31%
SE	27,12%	12,28%	23,59%	22,19%

10

**Porcentaje de cambio en la rojez de la piel 4 horas después de cada tratamiento en piel irritada, seca.**

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Principio activo	7,67%	-39,69%	-31,78%	-1,13%
SE	7,19%	11,59%	9,79%	13,37%
Placebo	15,88%	-3,86%	-1,96%	-5,80%
SE	23,97%	26,25%	11,39%	11,43%

**Ejemplo 4**

15 La mezcla de ingredientes que ha demostrado un efecto sinérgico beneficioso se puede incorporar en varios tipos de productos. Los productos pueden incluir, pero no se limitan a, emulsión, tensioactivo, sistemas de comprimido/polvo y poliméricos, anhidros. Ejemplos de cada tipo de sistema: también se identifican intervalos de ingredientes y los límites superior e inferior de los componentes sinérgicos.

20 **4A- Sistemas de Emulsión – No eliminado**

<b>Componentes</b>	<b>% p/p Composición</b>	<b>Intervalo de</b>
	Inferior	Superior
Fase Acuosa-agua/agente de viscosidad/tensioactivo, todos los demás ingredientes solubles en agua	30,0000	98,0000
Fase oleosa/Emolientes, Ceras, Alcoholes Grasos, Tensioactivos, todos los demás ingredientes solubles/miscibles en aceite	2,0000	70,0000
Sólidos para el aspecto, tacto, protección de la piel	0,0010	15,0000
Extracto de Hoja de Olivo	0,0001	0,7500
Aminoácidos de Cocoílo sódico, Sarcosina, Aspartato de Potasio, Aspartato de Magnesio, propilenglicol, agua	0,0050	10,0000
Ingredientes derivados/procedentes de la naturaleza adicionales con propiedades beneficiosas conocidas para efecto aditivo	0,0050	10,0000

<b>4B – Componentes de Sistemas de Tensioactivos (Eliminado por enjuague)</b>	<b>% p/p Composición</b>	<b>Intervalo de</b>
	Inferior	Superior
Fase Acuosa-agua/agente de viscosidad, tensioactivo	2,0000	98,0000
Fase Oleosa/Emolientes, Ceras, Alcoholes Grasos, Tensioactivos	2,0000	98,0000
Sólidos para el aspecto, tacto, protección de la piel	0,0010	15,0000
Extracto de Hoja de Olivo	0,0001	0,7500
Aminoácidos de Cocoílo sódico, Sarcosina, Aspartato de Potasio, Aspartato de Magnesio, propilenglicol, agua	0,0050	10,0000
Ingredientes derivados/procedentes de la naturaleza adicionales con propiedades beneficiosas conocidas para efecto aditivo	0,0050	10,0000

<b>4C- Componentes de Sistemas de Tensioactivos (sólidos)</b>	<b>Inferior % p/p Composición</b>	<b>Superior Intervalo de</b>
Base de Jabón	1,0000	99,0000
Base de Tensioactivo (no jabón)	1,0000	99,0000
Emolientes/ Acondicionadores de la Piel	0,0500	10,0000
Fragancia	0,0000	2,0000
AEDT Disódico	0,0100	1,0000
Agua Purificada	0,0000	10,0000
Extracto de Hoja de Olivo	0,0001	0,7500
Aminoácidos de Cocoílo sódico, Sarcosina, Aspartato de Potasio, Aspartato de Magnesio, propilenglicol, agua	0,0050	10,0000
Ingredientes derivados/procedentes de la naturaleza adicionales con propiedades beneficiosas conocidas para efecto aditivo	0,0050	10,0000

<b>4D - Sistemas Poliméricos - Componentes No Separados o Separados por Enjuague</b>	<b>% p/p Composición</b>	<b>Intervalo de</b>
	Inferior	Superior
Fase Acuosa - agua/agente de viscosidad/	15,0000	98,0000
Fase Oleosa/Emolientes, Ceras, Alcoholes Grasos	2,0000	85,0000
Sistemas Poliméricos	1,0000	10,0000
Sólidos para el aspecto, tacto, protección de la piel	0,0010	15,0000
Extracto de Hoja de Olivo	0,0001	0,7500
Aminoácidos de Cocoílo sódico, Sarcosina, Aspartato de Potasio, Aspartato de Magnesio, propilenglicol, agua	0,0050	10,0000
Ingredientes derivados/procedentes de la naturaleza adicionales con propiedades beneficiosas conocidas para efecto aditivo	0,0050	10,0000

<b>4E - Polvo o Comprimidos – Componentes No Separados o Capaces de Disolverse</b>	<b>% p/p Composición</b>		<b>Intervalo de</b>
	Inferior	Superior	
Almidón de Maíz	0,5000	99,0000	
Talco	0,5000	99,0000	
Diluyente/Carga/Vehículo	0,0000	25,0000	
Aglutinante/Aglomerante	0,0000	40,0000	
Lubricante	0,0000	10,0000	
Disgregante	0,0000	25,0000	
Sólidos para el aspecto, tacto, protección de la piel	0,0010	15,0000	
Extracto de Hoja de Olivo	0,0001	0,7500	
Aminoácidos de Cocoílo sódico, Sarcosina, Aspartato de Potasio, Aspartato de Magnesio, propilenglicol, agua	0,0050	10,0000	
Ingredientes derivados/procedentes de la naturaleza adicionales con propiedades beneficiosas conocidas para efecto aditivo	0,0050	10,0000	

**4F - Producto Anhidro**

<b>Componentes</b>	<b>% p/p Composición</b>		<b>Intervalo de</b>
	Inferior	Superior	
Líquido @ 25C, ingredientes solubles en agua no sueltos ie) ésteres, aceite de parafina, aceite de soja, etc	0,01	99,9900	
Sólido 0- 37C Ingredientes Solubles en Agua no Suelos	0	99,0000	
Ceras Autoemulsionantes	0	15,0000	
Humectante	0,05	3,0000	
Aroma/Fragancia	0,3	10,0000	
Extracto de Hoja de Olivo	0,0001	0,7500	
Aminoácidos de Cocoílo sódico, Sarcosina, Aspartato de Potasio, Aspartato de Magnesio, propilenglicol, agua	0,0050	10,0000	
Ingredientes derivados/procedentes de la naturaleza adicionales con propiedades beneficiosas conocidas para efecto aditivo	0,0050	10,0000	

5

Los productos descritos en los Ejemplos 4A-4F se preparan por el siguiente o los siguientes procedimientos.

Instrucciones de fabricación para sistemas que contienen aceite y agua:

- 1) Combinar ingredientes en fase acuosa, mezclar y calentar hasta que sea homogéneo.
  - 2) Combinar ingredientes en fase oleosa, mezclar y calentar hasta que sea homogénea
  - 3) Cuando ambas fases estén a igual temperatura, añadir la fase oleosa a la fase acuosa con mezclado.
- 5 4) Mezclar hasta que sea uniforme, homogeneizar si es necesario.
- 5) Añadir conservantes y fragancias después de enfriamiento.

Instrucciones de fabricación para sistemas anhidros:

- 1) Poner todos los ingredientes en caldera primaria
  - 2) Calentar con mezclado hasta que la fase sea uniforme
- 10 3) Verter en moldes o envasar y permitir que se enfríe.

**REIVINDICACIONES**

- 5 **1.** Una composición para uso en la reducción de la inflamación de la piel que comprende: (a) un agente antiinflamatorio seleccionado de extracto de hoja de olivo (*Olea Europea*) y (b) un agente antiinflamatorio que comprende una combinación de aminoácidos de cocoilo sódico, aspartato de magnesio y aspartato de potasio, en la que la relación de ingrediente (a) a ingrediente (b) en dicha composición es de 4:1 a 1:4.
- 2.** La composición según la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende de 40 a 60 por ciento en peso de agente (a) y de 60 a 40 por ciento en peso de agente (b).
- 3.** La composición según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende además al menos un agente antiinflamatorio adicional.
- 10 **4.** La composición según la reivindicación 3, en la que al menos dicho agente antiinflamatorio adicional se selecciona del grupo que consiste en vitaminas tales como ácido ascórbico, tocoferoles y tocotrienoles.
- 5.** La composición según la reivindicación 4, en la que al menos dicho agente antiinflamatorio adicional comprende uno o más tocoferoles.
- 15 **6.** La composición según cualquier reivindicación precedente, en la que dicha inflamación está causada por eczema, soriasis, acné, rosácea, dermatitis irritante por contacto y alérgica, dermatosis inducida por la luz solar, infecciones causadas por organismos extraños, picaduras de insectos, abrasión física, piel seca o combinaciones de dos o más de los mismos.
- 7.** La composición según cualquier reivindicación precedente, en la que dicha inflamación está causada por piel seca.
- 20 **8.** La composición según cualquier reivindicación precedente, en la que dicha inflamación está causada por piel seca y abrasión física.
- 9.** Un producto para el cuidado personal que comprende una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en la reducción de la inflamación de la piel.
- 25 **10.** El producto para el cuidado personal según la reivindicación 9 en el que dicho producto comprende dicha composición de 0,02 a 1 por ciento en peso de composición en producto.
- 11.** El producto para el cuidado personal según la reivindicación 9 en el que dicho producto comprende dicha composición de 0,02 a 0,1 por ciento en peso de composición en producto.