(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 371 027**

(51) Int. CI.:
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 8/26 (2006.01)
A61K 8/891 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **05811402 .6**
(96) Fecha de presentación: **25.11.2005**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1846010**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **24.10.2007**

(54) Título: **AGENTE DÉRMICO EXTERNO QUE COMPRENDE ARCILLA MODIFICADA, PARA PREVENIR LA INFLAMACIÓN.**

(30) Prioridad:
22.12.2004 JP 2004371895

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.12.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.12.2011

(73) Titular/es:
POLA CHEMICAL INDUSTRIES INC.
6-48, YAYOI-CHO, SURUGA-KU
SHIZUOKA-SHI, SHIZUOKA 420-0914, JP

(72) Inventor/es:
OHARA, Yasuhiro;
SUZUKI, Masashi;
TAKANO, Norikazu y
MITSUYAMA, Shunpei

(74) Agente: **Mir Plaja, Mireia**

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

Agente dérmico externo que comprende arcilla modificada, para prevenir la inflamación

Campo técnico

[0001] La presente invención se refiere a un agente dérmico externo, específicamente a un agente dérmico externo que tiene un efecto para prevenir inflamaciones.

Antecedentes de la técnica

[0002] En los últimos años, ha aumentado rápidamente el número de pacientes que padecen dermatitis atópica o piel sensible y que presentan un mal pronóstico, siendo causada posiblemente la dermatitis atópica o piel sensible, por ejemplo, por una occidentalización considerable de los hábitos dietéticos y un aumento rápido del estrés social. En muchos casos, las inflamaciones de la piel (inflamación atópica de la piel) de dichos pacientes no son tratadas adecuadamente, mediante tratamientos con medicinas antiinflamatorias para la piel de uso externo o productos parafarmacéuticos antiinflamatorios que han sido usados convencionalmente.

[0003] Para dichas inflamaciones, en algunos casos, los cosméticos en los que se incorporan en abundancia polialcoholes que son materiales de uso genérico para cosméticos son más eficaces que las medicinas para la piel antiinflamatorias de uso externo o los productos parafarmacéuticos antiinflamatorios, o resultan eficaces los agentes médicos destinados a otros fines, tales como el antagonista 5-HT (véanse, por ejemplo, el Documento de Patente 1, el Documento de Patente 2, y el Documento de Patente 3).

[0004] No obstante, todavía no se ha encontrado un agente que tenga un efecto para tratar adecuadamente la inflamación atópica de la piel. Por lo tanto, muchas inflamaciones atópicas en la piel se tratan de forma paliativa mediante una combinación de administración externa de un agente antiinflamatorio esteroideo, tal como dexametasona o prednisolona, con un agente inmunosupresor tal como ciclosporina, un antioxidante tal como ácido ascórbico, o el antagonista 5-HT, y se obliga a que los pacientes que padecen inflamaciones atópicas de la piel tengan que aguantar las desventajas. Por consiguiente, se ha deseado desarrollar una preparación para prevenir la inflamación, de uso externo, que ejerza suficientemente su efecto para la dermatitis atópica incluso si la preparación se usa de manera independiente.

[0005] Por otra parte, se ha temido que dichas preparaciones presenten efectos secundarios, tales como contaminación por bacterias en áreas afectadas, y riesgos por radiación ultravioleta, y durante un periodo prolongado de tiempo ha existido un problema en el uso de las mismas para el tratamiento de inflamaciones atópicas de la piel.

[0006] Los agentes terapéuticos convencionales antes descritos para inflamaciones atópicas de la piel son agentes para tratar inflamaciones atópicas de la piel desarrolladas. Al mismo tiempo, no se han conocido medios para prevenir de manera eficaz la aparición de inflamaciones atópicas de la piel. En general, se sabe que el alivio de las inflamaciones desarrolladas resulta dificultoso, y es importante proporcionar un agente capaz de prevenir la aparición de inflamaciones atópicas de la piel.

[0007] Al mismo tiempo, se cree que un agente dérmico externo que reduzca un valor representativo de la retención de humedad, tal como un valor de pérdida de agua, es eficaz para una inflamación general de la piel. Se ha publicado que existe también una correlación entre una inflamación atópica de la piel y el valor de pérdida de agua (Documento No Patente 1). No obstante, el efecto terapéutico de los agentes dérmicos externos que reducen un valor representativo de la retención de humedad, tal como un valor de pérdida de agua en la inflamación atópica de la piel, es bajo. Por lo tanto, se ha deseado desarrollar un agente dérmico externo que presente un mecanismo funcional diferente a los de preparaciones convencionales para la piel, de uso externo.

[0008] Se conoce la inclusión de un polímero que incluye un grupo similar a la fosforilcolina que es de estructura similar a un componente biológico, en un agente dérmico externo antiinflamatorio junto con una medicina antiinflamatoria antes de su uso (véase, por ejemplo, el Documento de Patente 4). Se sabe que el agente dérmico externo antiinflamatorio presenta efectos para reducir la capacidad de retención de humedad en la piel y es poco irritante para esta última.

[0009] Se sabe que cuando se incluye bentonita en un agente dérmico externo inflamatorio, se puede estabilizar un sistema del agente dérmico externo inflamatorio (véase, por ejemplo, el Documento de Patente 5).

[0010] Al mismo tiempo, se sabe que cuando se incluye bentonita modificada orgánicamente en un aceite cosmético, la misma puede actuar como espesante en una fase oleosa (véase, por ejemplo, el Documento de Patente 6).

[Documento de Patente 1] JP-A-2003-95956
[Documento de Patente 2] JP-A-08-217695

[Documento de Patente 3] JP-A-2001-48721
[Documento de Patente 4] JP-A-2003-26608
[Documento de Patente 5] JP-A-2003-113069
[Documento de Patente 6] JP-A-2003-26529
[Documento No Patente 1] Watanabe, M. Tagami, H. Horii, I., Takahashi, M., Kligman, A.M. Functional analyses of the superficial stratum corneum in atopic xerosis. Arch.Dermatol. 127, 1689-1692, 1991

Exposición de la invención

[Problemas a resolver por la invención]

[0011] La presente invención se ha desarrollado teniendo en cuenta las circunstancias, y es un objetivo de la misma proporcionar una preparación que inhiba significativamente la aparición de inflamaciones atópicas de la piel y que sea eficaz para prevenir la aparición de las inflamaciones.

[0012] Es otro objetivo de la presente invención proporcionar la preparación antes descrita que sea poco irritante y que se pueda usar de forma diaria.

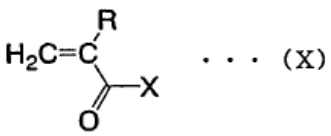
[0013] Es otro objetivo de la presente invención proporcionar un agente dérmico externo que presente un efecto para prevenir la aparición de inflamaciones atópicas de la piel y que tenga un efecto antiinflamatorio.

[Medios para resolver los problemas]

[0014] Los inventores de la presente invención han realizado estudios exhaustivos para buscar una preparación que pueda inhibir significativamente la aparición de inflamaciones atópicas de la piel, que sea eficaz para prevenir la aparición de las inflamaciones, que sea poco irritante, y que se pueda usar de forma diaria. Como consecuencia, han hallado una preparación que, no solamente presenta un valor representativo de la retención de humedad bajo, tal como el valor de pérdida de agua, sino que también dispone de un mecanismo para inhibir inflamaciones atópicas de la piel diferente al de un agente dérmico externo convencional, y han averiguado que la preparación presenta los efectos antes descritos, complementado así la presente invención.

[0015] Es decir, la presente invención se explica de la manera siguiente:

(1) Un agente dérmico externo, caracterizado porque incluye: 1) arcilla modificada por un compuesto que tiene un grupo amino cuaternario; y 2) un polímero o copolímero que tiene una cadena lateral que incluye una estructura similar a un componente biológico.
(2) Un agente dérmico externo según el punto anterior (1), en el que la arcilla es bentonita, montmorillonita, o caolitina modificada por un compuesto que tiene un grupo amino cuaternario.
(3) Un agente dérmico externo según el punto anterior (1) o (2), en el que el compuesto que tiene un grupo amino cuaternario es cloruro de dimetil diestearil amonio.
(4) Un agente dérmico externo según uno cualquiera de los puntos anteriores (1) a (3), en el que la estructura similar a un componente biológico es una estructura similar a un sacárido, una estructura similar a un aminoácido, o una estructura similar a un fosfolípido.
(5) Un agente dérmico externo según uno cualquiera de los puntos anteriores (1) a (4), en el que la estructura similar a un componente biológico es un grupo glucosiloxietilo, un residuo de lisina, o un grupo trimetilaminoetoxifosfoetilo.
(6) Un agente dérmico externo según uno cualquiera de los puntos anteriores (1) a (5), en el que el polímero o copolímero es un polímero o copolímero que se puede obtener por polimerización por adición de un monómero vinílico que incluye uno o dos o más tipos de ácidos acrílicos o ácidos metacrílicos representados, cada uno de ellos, por la siguiente fórmula (X):



. . . (X)

(en la fórmula (X), R representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y X representa un grupo que incluye una estructura similar a un componente biológico).
(7) Un agente dérmico externo según uno cualquiera de los puntos anteriores (1) a (6), en el que el polímero o copolímero es uno o dos o más tipos seleccionados del grupo consistente en metacrilato de poliglucosiloxietilo, polimetacriloil lisina, polimetacriloiloxietil fosforilcolina, un copolímero de metacriloiloxietil fosforilcolina-metacrilato de butilo, y un copolímero de metacriloiloxietil fosforilcolina-metacrilato de estearilo.

(8) Un agente dérmico externo según uno cualquiera de los puntos anteriores (1) a (7), que incluye además una silicona.
(9) Un agente dérmico externo según el punto anterior (8), en el que la silicona incluye por lo menos tres tipos de siliconas que incluyen una silicona volátil, una silicona de baja viscosidad, y una silicona de viscosidad media.
(10) Un agente dérmico externo según el punto anterior (8), en el que la silicona incluye un copolímero de alquilenóxido metilsiloxano, y el contenido del copolímero de alquilenóxido metilsiloxano es de entre el 0,1 y el 10% en masa con respecto a la cantidad total del agente dérmico externo.
(11) Un agente dérmico externo según el punto anterior (8), en el que la silicona incluye: 1) por lo menos tres tipos de dimeticonas o fenilmeticonas que incluyen una silicona volátil, una silicona de baja viscosidad, y una silicona de viscosidad media; y 2) un copolímero de alquilenóxido metilsiloxano.
(12) Un agente dérmico externo según uno cualquiera de los puntos anteriores (1) a (11), que incluye además un éster de ácido graso de sacarosa.
(13) Un agente dérmico externo según uno cualquiera de los puntos anteriores (1) a (12), que incluye además uno o dos o más tipos de componentes antiinflamatorios seleccionados del grupo consistente en extracto alcohólico de *Compositae Arctium lappa*, extracto alcohólico de *Araliaceae Panax Notoginseng*, extracto alcohólico de Betulaceae *Betula maximowicziana*, extracto alcohólico de *Leguminosae Sophora flavescens*, extracto alcohólico de *Lamiaceae Salvia officinalis*, extracto alcohólico de *Juglandaceae Engelhardtia chrysolepis*, extracto alcohólico de *Compositae Achillea millefolium*, extracto alcohólico de Lamiaceae *Rosmarinus officinalis*, ácido glicirricínico y/o una sal del mismo, éster de ácido glicirretínico, ácido ursólico y/o una sal del mismo, éster de ácido ursólico, un glicósido de esteroide vegetal (fitosterol), indometacina, ketoprofeno, ketotifeno, bufexamaco, dexametasona, prednisolona, beclometasona, betametasona, hidrocortisol, y tacrolimus.
(14) Un agente dérmico externo según uno cualquiera de los puntos anteriores (1) a (13), que está en forma en forma de una emulsión de agua-en-aceite.
(15) Un agente dérmico externo según uno cualquiera de los puntos anteriores (1) a (14), que se usa para aliviar o prevenir la dermatitis atópica.

[Efecto de la invención]

[0016] Según la presente invención, se puede proporcionar un agente dérmico externo que puede inhibir significativamente la aparición de inflamaciones atópicas de la piel, que es eficaz para prevenir la aparición de las inflamaciones, que es poco irritante, y que se puede usar de forma diaria.

Breve descripción de los dibujos

[0017]

La Fig. 1 es un gráfico que muestra los resultados del Ejemplo de Prueba 1-1.
La Fig. 2 es un gráfico que muestra los resultados del Ejemplo de Prueba 1-2.

Modo óptimo para llevar a cabo la invención

[0018] Según se ha descrito anteriormente, el agente dérmico externo de la presente invención incluye arcilla modificada por un compuesto que tiene un grupo amino cuaternario (a la que se hace referencia en lo sucesivo también como “arcilla modificada”) y un polímero o copolímero que tiene una cadena lateral que incluye una estructura similar a un componente biológico, y puede incluir además cualquier otro ingrediente tal como una silicona, ingrediente antiinflamatorio, o éster de ácido graso de sacarosa.

<1. Arcilla modificada por compuesto que tiene grupo amino cuaternario>

[0019] El agente dérmico externo de la presente invención está caracterizado porque incluye arcilla modificada por un compuesto que tiene un grupo amino cuaternario. El compuesto que modifica la arcilla y tiene un grupo amino cuaternario no está limitado en particular, aunque un ejemplo del mismo incluye un compuesto al que se hace referencia como quaternium. El quaternium es una sal de amonio cuaternario sustituido, que tiene un peso molecular bajo y un material destinado a cosméticos que se ha registrado en la Nomenclatura Internacional de Ingredientes Cosméticos (INCI).

[0020] Por otra parte, el compuesto que modifica la arcilla y tiene un grupo amino cuaternario es preferentemente un compuesto de quaternium que se incluye en un agente dérmico externo convencional de entre los compuestos de quaternium. Los ejemplos preferibles del compuesto de quaternium usado en un agente dérmico externo convencional incluyen cloruro de estearil trimetil amonio y cloruro de dimetil diestearil amonio. El cloruro de estearil trimetil amonio, el cloruro de dimetil diestearil amonio, pueden formar una estructura de emulsión estable de agua-en-aceite junto con la arcilla, de manera que se estima que dichos compuestos pueden potenciar la función de barrera cutánea del agente dérmico externo de la presente invención.

[0021] Por otro lado, la arcilla que será modificada por un compuesto que tiene un grupo amino cuaternario (arcilla no modificada) se puede usar sin ninguna limitación particular siempre que sea arcilla que se incluya en un agente dérmico externo convencional. Los ejemplos de la arcilla que se incluye en un agente dérmico externo convencional incluyen: bentonita basada en esmectita y montmorillonita; caolinita; illita; arcilla marina; arcilla rosa del desierto (*desert rose clay*) y pascalita.

[0022] De entre ellas, la preferida es bentonita, montmorillonita, que conlleva montmorillonita, hectrita, nontronita y aluminiasaponita, o caolinita, de la cual se estima que estabiliza una estructura de emulsión de agua-en-aceite y mejora una función de barrera de la piel que padece inflamación dérmica atópica.

[0023] La "modificación" de arcilla por un compuesto que tiene un grupo amino cuaternario se refiere a, por ejemplo, la inserción de un compuesto que tiene un grupo amino cuaternario entre capas de silicato en arcilla, aunque no se limita particularmente a ello, y se refiere a la realización de cambios de propiedades físicas de la arcilla por un compuesto que tiene un grupo amino cuaternario. Preferentemente, dicha modificación genera iones pareados (enlaces iónicos) en el grupo amino cuaternario en un compuesto que tiene un grupo amino cuaternario y una porción aniónica en arcilla, para producir de este modo arcilla que presenta una capacidad surfactante y es un complejo formado mediante la asociación de un grupo hidrófobo y un grupo hidrófilo en un estado suave.

[0024] En lo sucesivo en el presente documento se describirá un ejemplo de un método de producción de arcilla modificada por un compuesto que tiene un grupo amino cuaternario para su inclusión en el agente dérmico externo de la presente invención.

[0025] La arcilla no modificada antes descrita se dispersa en un medio de dispersión. El medio de dispersión es preferentemente un disolvente basado en agua, y puede ser agua. Por otra parte, a la solución de dispersión que incluye la arcilla no modificada, dispersada, se le adiciona un compuesto que tiene un grupo amino cuaternario, y la mezcla se agita bien. El compuesto que tiene un grupo amino cuaternario se puede adicionar después de disolverse en agua. La cantidad de un compuesto que tiene un grupo amino cuaternario a adicionar está preferentemente entre el 0,1 y el 20% en masa, más preferentemente entre el 0,5 y el 15% en masa con respecto a la cantidad de la arcilla no modificada, dispersada, ya que el compuesto estabiliza una estructura de emulsión de agua-en-aceite del agente dérmico externo de la presente invención y mejora la función barrera de la piel que padece inflamaciones dérmicas atópicas.

[0026] Después de agitarse, los dispersoides se recogen con un filtro de papel, y se realiza una deshidratación y un secado, para producir de este modo arcilla modificada en la presente invención. Alternativamente, el medio de dispersión se elimina mediante concentración al vacío sin recogida de los dispersoides con un filtro de papel, y a continuación se realiza un secado, para producir de este modo arcilla modificada en la presente invención.

[0027] La arcilla modificada resultante preferentemente se pulveriza a un tamaño deseado (preferentemente, tiene un tamaño de partículas de entre 1 y 1.000 µm) y se incluye en el agente dérmico externo de la presente invención.

[0028] La arcilla modificada en la presente invención se puede preparar según se ha descrito anteriormente y así se puede usar, o también se puede usar arcilla modificada disponible comercialmente. Algunas arcillas modificadas disponibles comercialmente se usan como preparaciones dérmicas para su uso externo, tales como cosméticos. Un ejemplo de la arcilla modificada disponible comercialmente incluye hectrita modificada con cloruro de dimetil diestearil amonio, que se comercializa como "Bentone 38V" en Elementis.

[0029] La arcilla modificada en la presente invención promueve la emulsificación del agente dérmico externo de la presente invención, tiene un efecto de estabilización de un estado de emulsificación, y ejerce de manera sinérgica un efecto antiinflamatorio junto con un polímero o copolímero que tiene una cadena lateral que incluye una estructura similar a un componente biológico que se describirá posteriormente.

[0030] En lo sucesivo en el presente documento se mostrarán ejemplos de producción de la arcilla modificada en la presente invención.

<Ejemplo de Producción 1>

[0031] 95 partes en masa de caolín se dispersaron en 500 partes en masa de agua, y a esto se le adicionaron 100 partes en masa de solución acuosa de cloruro de estearil trimetil amonio al 5 % en masa. Después de agitarla bien, la mezcla se concentró a presión reducida y, a continuación, se secó mientras se calentaba a 40ºC a presión reducida. El producto secado resultante se pulverizó con un molino de bolas en seco. El producto pulverizado resultante se pulverizó adicionalmente con un pulverizador en el que se montó un tamiz que tenía agujeros circulares de 0,9 mm, y los segundos agregados se trituraron, para producir de este modo partículas que tenían, cada una de ellas, un tamaño de la partícula principal. En los Ejemplos de más abajo se usó la caolinita modificada orgánicamente, resultante.

<Ejemplo de Producción 2>

[0032] 95 partes en masa de montmorillonita se dispersaron en 500 partes en masa de agua, y a esto se le adicionaron 100 partes en masa de solución acuosa de cloruro de tributil amonio al 5 % en masa. Después de agitarla bien, la mezcla se concentró a presión reducida y, a continuación, se secó mientras se calentaba a 40ºC a presión reducida. El producto secado resultante se pulverizó con un molino de bolas en seco. El producto pulverizado resultante se pulverizó adicionalmente con un pulverizador en el que se montó un tamiz que tenían agujeros circulares de 0,9 mm, y los segundos agregados se trituraron, para producir de este modo partículas que tenían, cada una de ellas, un tamaño de la partícula principal. En los Ejemplos de más abajo se usó la montmorillonita resultante modificada orgánicamente.

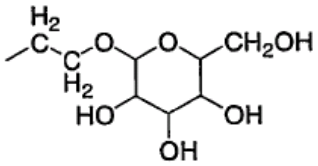
<2. Polímero o copolímero que tiene una cadena lateral que incluye una estructura similar a un componente biológico>

[0033] El agente dérmico externo de la presente invención incluye un polímero o copolímero (a los que en lo sucesivo se hará referencia en conjunto como "(co)polímero") como componente esencial. El (co)polímero que se incluye en el agente dérmico externo de la presente invención tiene una cadena principal que tiene enlaces continuos de átomo de carbono-átomo de carbono, igual que un polímero vinílico, y una cadena lateral que incluye una estructura similar a un componente biológico.

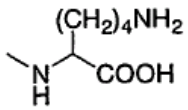
[0034] El (co)polímero que se incluye en el agente dérmico externo de la presente invención se puede obtener mediante polimerización simple o copolimerización de un monómero vinílico capaz de experimentar polimerización por adición. El monómero vinílico capaz de experimentar polimerización por adición no está limitado particularmente, aunque ejemplos del mismo incluyen ácidos (ésteres) (met)acrílicos, estirenos, y alcoholes vinílicos. De entre ellos, los preferidos son ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de alquilo, y metacrilato de alquilo.

[0035] La cadena lateral del (co)polímero que se incluye en el agente dérmico externo de la presente invención tiene una estructura similar a un componente biológico. En este caso, el componente biológico significa un sacárido, proteína, péptido, aminoácido, fosfolípido, esfingoglicolípido, esfingofosfolípido, etcétera, que es esencial para la estructura de un cuerpo vivo. La estructura similar a un componente biológico significa una estructura en la que ha variado una estructura parcial del componente biológico o una parte de la estructura parcial del mismo. En este caso, "una parte varía" significa que la parte se ha sometido a glicosidación, alquilación, alquenilación, arilación, acilación, amidación, fosforilación, (alquil)aminación, o fosforilación.

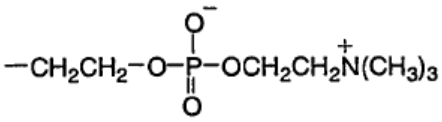
[0036] La estructura similar a un componente biológico de la cadena lateral del (co)polímero en la presente invención es preferentemente una estructura similar a un sacárido, una estructura similar a un aminoácido, o una estructura similar a un fosfolípido. Un ejemplo de la estructura similar a un sacárido incluye un grupo glucosiloxietilo; un ejemplo de la estructura similar a un aminoácido incluye un residuo de lisina; un ejemplo de la estructura similar a un fosfolípido incluye un grupo trimetilaminoetoxifosfoetilo.



grupo glucosiloxietilo



residuo de lisina



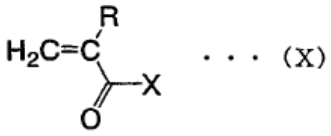
grupo trimetilaminoetoxifosfoetilo

[0037] Tal como se ha descrito anteriormente, un (co)polímero a incluir en el agente dérmico externo de la presente invención se produce mediante (co)polimerización de monómeros vinílicos. De hecho, por lo menos una parte de

monómeros vinílicos a (co)polimerizar se modifica a un monómero vinílico en el cual se inserta apropiadamente una estructura similar a un componente biológico, para producir de este modo un (co)polímero que tiene una cadena lateral que incluye una estructura similar a un componente biológico.

[0038] Posteriormente se describe un ejemplo de un método de producción de un (co)polímero a incluir en el agente dérmico externo de la presente invención.

[0039] Se obtiene el monómero vinílico antes descrito en el que se inserta una estructura similar a un componente biológico. Ejemplos del monómero vinílico en el que se inserta una estructura similar a un componente biológico incluyen un ácido acrílico y un ácido metacrílico representados, cada uno de ellos, por la siguiente fórmula (X).



· · · (X)

(en la fórmula (X), R representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y X representa un grupo que incluye una estructura similar a un componente biológico).

[0040] El ácido acrílico o ácido metacrílico representado por la fórmula antes descrita (X) se puede obtener, por ejemplo, por glucosiloxietilesterificación, trimetilaminoetoxifosfoetilesterificación, o amidación con un aminoácido (por ejemplo, lisina) de ácido acrílico o ácido metacrílico.

[0041] Se realiza una polimerización por adición, de uno o dos o más tipos de los monómeros vinílicos producidos en cada uno de los cuales se inserta una estructura similar a un componente biológico (preferentemente, ácidos acrílicos o ácido metacrílicos representados, cada uno de ellos, por la fórmula antes descrita (X)). De hecho, se pueden polimerizar solamente monómeros vinílicos en cada uno de los cuales se inserta una estructura similar a un componente biológico, aunque, si fuera necesario, los monómeros se pueden copolimerizar junto con cualquier otro monómero vinílico (un monómero vinílico en el que no se inserta una estructura similar a un componente biológico). De hecho, ejemplos del otro monómero vinílico incluyen uno o dos o más tipos de monómeros seleccionados de un ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de alquilo, y metacrilato de alquilo.

[0042] El (co)polímero a incluir en el agente dérmico externo de la presente invención puede ser un polímero preparado por polimerización regular (tal como copolimerización en bloque) de un monómero vinílico en el cual se inserta una estructura similar a un componente biológico, con cualquier otro monómero vinílico, aunque preferentemente es un polímero obtenido mediante copolimerización al azar.

[0043] Al mismo tiempo, el (co)polímero a incluir en el agente dérmico externo de la presente invención incluye preferentemente un monómero vinílico en el cual se inserta una estructura similar a un componente biológico (A) y cualquier otro monómero vinílico (B) en una relación de unidades de (A) : (B) = 100 : 0 a 5 : 95.

[0044] El peso molecular medio en peso del (co)polímero que se incluye en el agente dérmico externo de la presente invención puede estar entre 1×10^4 y 1×10^6, aunque no está limitado de forma particular.

[0045] Las condiciones de la reacción de polimerización correspondientes a la polimerización antes descrita pueden ser las mismas condiciones que las correspondientes a una reacción de polimerización general de un ácido acrílico o similar. Por ejemplo, la reacción se puede realizar en una solución o dispersión y se puede realizar usando un iniciador de polimerización. Un ejemplo del iniciador de polimerización incluye azobisisobutironitrilo.

[0046] El (co)polímero que se incluye en el agente dérmico externo de la presente invención puede ser uno de los (co)polímeros conocidos o (co)polímeros disponibles comercialmente. Algunos de ellos se usan como materiales para preparaciones dérmicas de uno externo. El agente dérmico externo de la presente invención puede incluir uno cualquiera de dichos (co)polímeros disponibles comercialmente.

[0047] Los ejemplos preferidos de los (co)polímeros disponibles comercialmente incluyen metacrilato de poliglucosiloxietilo (fabricado por Nippon Fine Chemical, “p-GEMA-s”), polimetacriloil lisina (fabricado por Gifu Shellac, “PMIysine”), polimetacriloiloxietil fosforilcolina (fabricado por NOF Corporation, “Lipidurer-C”), copolímero de metacriloiloxietil fosforilcolina-metacrilato de butilo (fabricado por NOF Corporation, “Lipidurer-PMB”), y copolímero de metacriloiloxietil fosforilcolina-metacrilato de estearilo (fabricado por NOF Corporation, “Lipidurer-S”). El más preferido es “Lipidurer-C”.

<3. Agente dérmico externo de la presente invención>

[0048] El agente dérmico externo de la presente invención incluye como ingredientes esenciales la arcilla modificada y el (co)polímero antes descritos.

[0049] El agente dérmico externo de la presente invención puede incluir un único tipo de la arcilla modificada antes descrita o puede incluir en combinación dos o más tipos de las arcillas modificadas antes descritas. El contenido total de la arcilla modificada antes descrita en el agente dérmico externo de la presente invención está preferentemente entre el 0,1 y el 5 % en masa, más preferentemente entre el 0,5 y el 3 % en masa, con respecto a la cantidad total del agente dérmico externo.

[0050] Si el contenido es significativamente menor que el límite inferior del contenido antes descrito, en algunos casos el efecto estabilizador de la arcilla modificada antes descrita sobre una emulsificación y el producto emulsificado no se expresan. Si el contenido es significativamente mayor que el límite superior del contenido antes descrito, se produce un endurecimiento debido a la gelatinización, lo cual provoca de manera negativa la liberación de agua o similares, y en algunos casos se ve perjudicada la estabilidad de un agente dérmico externo.

[0051] La arcilla modificada que se incluye en el agente dérmico externo de la presente invención se dispersa preferentemente en un agente dérmico externo.

[0052] El agente dérmico externo de la presente invención puede incluir un único tipo del (co)polímero antes descrito o puede incluir dos o más tipos de los (co)polímeros antes descritos en combinación. El contenido total del (co)polímero antes descrito en el agente dérmico externo de la presente invención está preferentemente entre el 0,1 y el 10% en masa, más preferentemente entre el 1 y el 5% en masa con respecto a la cantidad total del agente dérmico externo.

[0053] Si el contenido es significativamente menor que el límite inferior del contenido antes descrito, en algunos casos el efecto de mejoría de la inflamación de la piel no se ejerce suficientemente incluso si se aplica el agente dérmico externo. Si el contenido es significativamente mayor que el límite superior del contenido antes descrito, aunque el efecto antes descrito haya alcanzado su pico, en algunos casos la estabilidad del sistema se ve perjudicada.

[0054] El (co)polímero que se incluye en el agente dérmico externo de la presente invención preferentemente se disuelve o dispersa en un agente dérmico externo.

[0055] Tal como se ha descrito anterior, el agente dérmico externo de la presente invención incluye preferentemente una silicona además de los ingredientes esenciales antes descritos. La silicona a incluir se puede usar sin limitaciones particulares siempre que la misma se use en general en un agente dérmico externo. Los ejemplos preferibles de la misma incluyen dimeticona, fenilmeticona, ciclometicona, y copolímero de alquilenóxido metilsiloxano.

[0056] En particular, el agente dérmico externo de la presente invención incluye preferentemente por lo menos tres tipos de siliconas que incluyen una silicona volátil, una silicona de baja viscosidad, y una silicona de viscosidad media.

[0057] En este caso, la silicona volátil significa una silicona que tiene un punto de ebullición de 200ºC ó inferior a 1 atm. Ejemplos adecuados de la misma incluyen: ciclometiconas tales como pentámero cíclico de dimeticona, tetrámero cíclico de dimeticona, y trímero cíclico de dimeticona; y una dimeticona que tiene una viscosidad de 5 mPascales·s o inferior, a 1 atm y 20ºC.

[0058] La silicona de baja viscosidad significa una silicona que tiene una viscosidad de entre 10 y 1.000 mPascales·s, más preferentemente entre 10 y 500 mPascales·s a 1 atm y 20ºC.

[0059] La silicona de viscosidad media significa una silicona que tiene una viscosidad de entre 1.000 y 100.000 mPascales·s, más preferentemente entre 5.000 y 70.000 mPascales·s a 1 atm y 20ºC.

[0060] Cuando en el agente dérmico externo de la presente invención se incluyen por lo menos tres tipos de siliconas que incluyen una silicona volátil, una silicona de baja viscosidad, y una silicona de viscosidad media, se reduce la fricción en la aplicación del agente dérmico externo a la piel, de manera que se reduce la irritación provocada por la fricción en la piel. Por otra parte, cuando se incluyen los tres tipos de siliconas, se mejora la resistencia al agua de un recubrimiento formado por aplicación del agente dérmico externo, de manera que se reduce la sensación pegajosa característica de la oleaginosidad.

[0061] El contenido total de una silicona en el agente dérmico externo de la presente invención está preferentemente entre el 20 y el 40% en masa, más preferentemente entre el 25 y el 35% en masa con respecto a la cantidad total del agente dérmico externo. Esto es debido a que si el contenido de silicona es significativamente alto, en algunos casos la facilidad de utilización se ve perjudicada debido a la pegajosidad, mientras que si el contenido es significativamente bajo, en algunos casos no se ejerce el efecto antes descrito.

[0062] Además, el agente dérmico externo de la presente invención incluye preferentemente una silicona volátil, una silicona de baja viscosidad, y una silicona de viscosidad media en concentraciones de entre 0,1 y 3% en masa, entre 15 y 25% en masa, y entre 5 y 10% en masa, respectivamente, con respecto a la cantidad total del agente dérmico externo.

[0063] El efecto antiinflamatorio del agente dérmico externo de la presente invención no depende exactamente de la retención de humedad de la piel tal como la inhibición de la cantidad de pérdida de agua transepidérmica. No obstante, el hecho de comunicar a la piel resistencia al agua tiene la ventaja de que se puede prevenir la penetración, en la piel, de un ingrediente pro-inflamatorio soluble en agua. Por lo tanto, tal como se ha descrito anteriormente, el agente dérmico externo de la presente invención incluye preferentemente una silicona.

[0064] Al mismo tiempo, el agente dérmico externo de la presente invención puede incluir, como surfactante, un co-polímero de alquilenóxido metilsiloxano. Los ejemplos del copolímero de alquilenóxido metilsiloxano incluyen copolímero de polioxietileno metilsiloxano, y copolímero de polioxipropileno metilsiloxano. El copolímero de alquilenóxido metilsiloxano puede tener parcialmente una estructura de reticulación.

[0065] Hay algún copolímero de alquilenóxido metilsiloxano comercialmente disponible, de manera que se puede comprar uno cualquiera de dichos copolímeros de alquilenóxido metilsiloxano, y el mismo se puede incluir en el agente dérmico externo de la presente invención. Entre los ejemplos preferibles de los mismo se incluyen: un aducto de polioxietileno tal como “Silicona KF-6011”, “Silicona KF-6013”, “Silicona KF-6014”, “Silicona KF-6015”, “Silicona KF-6016”, “Silicona KF-6017”, o “Silicona KF-6018”; y un aducto de polioxietileno-polioxipropileno tal como “Silicona KF-6012” (todos los productos son fabricados por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.). De ellos, se ejemplifica preferentemente la “Silicona KF-6017”.

[0066] El agente dérmico externo de la presente invención puede incluir un tipo de copolímero de alquilenóxido metilsiloxano o puede incluir dos o más tipos de copolímeros de alquilenóxido metilsiloxano combinados. El copolímero de alquilenóxido metilsiloxano tiene el efecto de estabilizar una estructura de emulsión del agente dérmico externo de la presente invención así como las propiedades antes descritas como silicona.

[0067] El contenido del copolímero de alquilenóxido metilsiloxano en el agente dérmico externo de la presente invención está preferentemente entre el 0,1 y el 10% en masa, más preferentemente entre el 1 y el 6% en masa con respecto a la cantidad total del agente dérmico externo. Si el contenido es significativamente bajo, el efecto antes descrito de estabilización de la estructura de emulsión no se ejerce de manera suficiente en algunos casos, mientras que si el contenido es significativamente alto, en algunos casos la estabilidad se ve perjudicada.

[0068] El agente dérmico externo de la presente invención incluye además preferentemente el copolímero antes descrito de alquilenóxido metilsiloxano además de la silicona volátil, la silicona de baja viscosidad, y la silicona de viscosidad media antes descritas, que son dimeticonas y/o fenil meticonas.

[0069] Tal como se ha descrito anteriormente, el agente dérmico externo de la presente invención incluye preferentemente un ingrediente que tiene un efecto antiinflamatorio. Cuando se incluye el ingrediente que tiene un efecto antiinflamatorio, el efecto antiinflamatorio del agente dérmico externo de la presente invención se puede mejorar de manera adicional.

[0070] Entre los ejemplos preferidos de los ingredientes que tienen un efecto antiinflamatorio se incluyen uno o dos o más tipos seleccionados del grupo consistente en extractos alcohólicos vegetales (incluyendo extracto alcohólico de *Compositae Arctium lappa*, extracto alcohólico de *Araliaceae Panax Notoginseng*, extracto alcohólico de *Betulaceae Betula maximowicziana*, extracto alcohólico de *Leguminosae Sophora flavescens*, extracto alcohólico de *Lamiaceae Salvia officinalis*, extracto alcohólico de *Juglandaceae Engelhardtia chrysolepis*, y extracto alcohólico de *Compositae Achillea millefolium*, extracto alcohólico de Lamiaceae *Rosmarinus officinalis*), ácido glicirricínico y/o una sal del mismo, ésteres de ácido glicirretínico (tales como glicirretinato de estearilo), ácido ursólico y/o una sal del mismo, éster de ácido ursólico, un glicósido de esteroide vegetal (fitosterol), indometacina, ketoprofeno, ketotifeno, bufexamaco, dexametasona, prednisolona, beclometasona, betametasona, hidrocortisol, tacrolimus, e ibuprofeno.

[0071] El extracto alcohólico vegetal antes descrito es un ingrediente obtenido mediante un tratamiento de extracción de una planta con un alcohol que es un disolvente de extracción. Entre los ejemplos preferidos del alcohol que es un disolvente de extracción se incluyen: alcoholes monovalentes tales como etanol e isopropanol; y alcoholes polivalentes tales como 1,3-butanodiol, propilen glicol, y glicerina.

[0072] El extracto alcohólico vegetal antes descrito se puede incluir en el agente dérmico externo de la presente invención junto con un disolvente de extracción usado para la extracción o se puede incluir en el mismo después de la eliminación (por ejemplo, eliminación por destilación) del disolvente de extracción. En el caso de que el disolvente de extracción presente volatilidad, el extracto se incluye preferentemente después de la eliminación del disolvente de extracción, mientras que en el caso de que el disolvente de extracción no presente volatilidad igual que un alcohol polivalente o similar, el extracto se incluye preferentemente junto con el disolvente de extracción.

[0073] El contenido total de un ingrediente antiinflamatorio en el agente dérmico externo de la presente invención está preferentemente entre el 0,01 y el 5% en masa, más preferentemente entre el 0,02 y el 1% en masa.

[0074] Tal como se describe posteriormente, la forma de dosificación del agente dérmico externo de la presente invención es preferentemente una forma de una emulsión. En el caso de que el agente dérmico externo de la presente invención se presente en forma de una emulsión, incluye preferentemente un éster de ácido graso de sacarosa como emulsionante. Entre los ejemplos preferidos del éster de ácido graso de sacarosa se incluyen monolaurato de sacarosa, monoestearato de sacarosa, dilaurato de sacarosa, y diestearato de sacarosa. De ellos, se prefiere particularmente el monolaurato de sacarosa.

[0075] En general, el agente dérmico externo en forma de una emulsión incluye un surfactante no iónico (en particular, surfactante no iónico con polioxietileno añadido) para estabilizar su estado de emulsificación. No obstante, el surfactante no iónico es fuertemente irritante para la piel.

[0076] Al mismo tiempo, el agente dérmico externo de la presente invención se caracteriza porque se usa para aliviar la inflamación de la piel, de manera que es preferible que la irritación sobre la inflamación sea baja. Por lo tanto, incluso si el agente dérmico externo de la presente invención está en forma de una emulsión, es preferible que el contenido de un surfactante no iónico (en particular, surfactante no iónico con polioxietileno añadido) sea bajo. El éster de ácido graso de sacarosa antes descrito puede estabilizar la emulsificación del agente dérmico externo de la presente invención, de manera que es posible que el contenido de surfactante no iónico con polioxietileno añadido sea reducido o sea sustancialmente cero.

[0077] Tal como se ha descrito anteriormente, desde el punto de vista de la limitación del contenido de un surfactante no iónico (en particular, surfactante no iónico con polioxietileno añadido), el agente dérmico externo de la presente invención incluye preferentemente un éster de ácido graso de sacarosa en una concentración de entre el 0,1 y el 2% en masa, más preferentemente entre el 0,2 y el 1% en masa.

[0078] Al mismo tiempo, el contenido de surfactante no iónico con polioxietileno añadido en el agente dérmico externo de la presente invención se limita preferentemente al nivel inferior, y el contenido es del 1% en masa o menor, más preferentemente el 0,5% en masa o menor, de forma particular preferentemente cero.

[0079] El agente dérmico externo de la presente invención puede contener cualquier ingrediente usado generalmente en un agente dérmico externo y que no sea los ingredientes anteriores. Entre los ejemplos del ingrediente usado generalmente se incluyen aceites/ceras, hidrocarburos, ácidos grasos superiores, alcoholes superiores, soluciones oleosas de aceites de ésteres sintéticos, surfactantes, alcoholes polivalentes, componentes humectantes, espesantes, partículas finas, pigmentos inorgánicos, agentes de perlado, colorantes orgánicos, partículas finas orgánicas, absorbentes de radiación ultravioleta, alcoholes inferiores, y vitaminas.

[0080] Los ejemplos de los aceites/ceras incluyen aceite de nueces de macadamia, aceite de aguacate, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de colza, aceite de sésamo, aceite de ricino, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, aceite de jojoba, aceite de coco, aceite de palma, lanolina líquida, aceite de coco curado, aceite curado, cera de Japón, aceite de ricino curado, cera de abejas, cera de candelilla, cera carnauba, cera de ibota, lanolina, lanolina reducida, lanolina dura, y cera de jojoba.

[0081] Los ejemplos de los hidrocarburos incluyen parafina líquida, escualano, pristano, ozoquerita, parafina, ceresina, vaselina, y cera microcristalina.

[0082] Los ejemplos de los ácidos grasos superiores incluyen ácido oleico, ácido isoesteárico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido behénico, y ácido undecilénico.

[0083] Los ejemplos de los alcoholes superiores incluyen alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol isoestearílico, alcohol behenílico, octildodecanol, alcohol miristílico, y alcohol cetoestearílico.

[0084] Los ejemplos de las soluciones oleosas de aceites de ésteres sintéticos incluyen aceites de ésteres sintéticos tales como isooctanoato de cetilo, miristato de isopropilo, isoestearato de hexildecilo, adipato de diisopropilo, sebacato de di-2-etilhexilo, lactato de cetilo, malato de diisoestearilo, di-2-etil hexanoato de etilenglicol, dicaprato de neopentilglicol, glicérido de ácido di-2-heptil undecanoico, glicérido de ácido tri-2-etilhexanoico, tri-2-etilhexanoato de trimetilolpropano, triisoestearato de trimetilolpropano, y tetra-2-etilhexanoato de pentaeritritilo.

[0085] Los ejemplos de los surfactantes incluyen surfactantes aniónicos, surfactantes catiónicos, surfactantes anfóteros, y surfactantes no iónicos.

[0086] Los ejemplos de los surfactantes aniónicos incluyen jabones de ácidos grasos (tales como laurato de sodio y palmitato de sodio), laurilsulfato potásico, y éter de alquilsulfato de trietanolamina.

[0087] Los ejemplos de los surfactantes catiónicos incluyen cloruro de estearilo de trimetilamonio, cloruro de benzalconio, y óxido de laurilamina.

[0088] Los ejemplos de los surfactantes anfóteros incluyen surfactantes anfóteros basados en imidazolina (tal como una sal de 1-carboxietiloxi-2-sodio de hidróxido de 2-cocoil-2-imidazolinio), surfactantes basados en betaína (tales como alquil betaína, amida betaína, y sulfo betaína), y acilmetil taurina.

[0089] Los ejemplos de los surfactantes no iónicos incluyen ésteres de ácidos grasos de sorbitán (tales como monoestearato de sorbitán y sesquioleato de sorbitán), ácidos grasos de glicerina (tales como monoestearato de glicerina), ésteres de ácidos grasos de propilenglicol (tales como monoestearato de propilenglicol), derivados de aceite de ricino curado, alquiléter de glicerol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán POE (tales como monooleato de sorbitán POE y monoestearato de sorbitán polioxietileno), ésteres de ácidos grasos de sorbitol POE (tales como monolaurato de sorbitol POE), ésteres de ácidos grasos de glicerol POE (tales como monoisoestearato de glicerilo POE), ésteres de ácidos grasos de POE (tales como monooleato de polietilenglicol y diestearato de POE), alquil éteres de POE (tales como 2-octildodecil éter de POE), alquilfenil éteres de POE (tales como nonilfeniléter de POE), tipos pluronic, alquil éteres de POE/POP (tales como 2-deciltetradecil éter de POE/POP), tipos tetronic, derivados de aceite de ricino de POE/aceite de ricino curado (tales como aceite de ricino de POE y aceite de ricino curado de POE), éster de ácido graso de sacarosa, y alquil glucósido.

[0090] Los ejemplos de los alcoholes polivalentes incluyen polietilenglicol, glicerina, 1,3-butilenglicol, eritritol, sorbitol, xilitol, maltitol, propilenglicol, dipropilenglicol, diglicirina, isoprenglicol, 1,2-pentanodiol, 2,4-hexilenglicol, 1,2-hexanodiol, y 1,2-octanodiol.

[0091] Los ejemplos de los componentes humectantes incluyen carboxilato sódico de pirrolidona, lactato y lactato de sodio.

[0092] Los ejemplos de los espesantes incluyen goma guar, semilla de membrillo, carragenanos, galactano, goma arábiga, pectina, manano, almidón, goma xantana, curdlano, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilhidroxipropilcelulosa, sulfato de condroitina, sulfato de dermatano, glucógeno, sulfato de heparano, ácido hialurónico, hialuronato de sodio, goma de tragacanto, sulfato de keratano, condroitina, sulfato de mucoitina, hidroxietil goma guar, carboximetil goma guar, dextrano, queratosulfato, goma de algarrobilla, succinoglucano, ácido calónico, quitina, quitosano, carboximetil quitina, agar, alcohol polivinílico, polivinil pirrolidona, un polímero de carboxivinilo, poliacrilato sódico, polietilenglicol, y bentonita.

[0093] Los ejemplos de las partículas finas incluyen mica, talco, caolín, mica sintética, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, anhídrido de ácido silícico (sílice), óxido de aluminio y sulfato de bario, cuyas superficies pueden haber sido tratadas.

[0094] Los ejemplos de los pigmentos inorgánicos incluyen óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro negro, óxido de cobalto, azul ultramarino, azul de Prusia, óxido de titanio, y óxido de cinc, cuyas superficies pueden haber sido tratadas.

[0095] Los ejemplos de los agentes de perlado incluyen mica titanio, hoja de escamas de pescado y oxicloruro de bismuto, cuyas superficies se pueden haber tratado.

[0096] Los ejemplos de los colorantes orgánicos incluyen Rojo n.º 202, Rojo n.º 228, Rojo n.º 226, Amarillo n.º 4, Azul n.º 404, Amarillo n.º 5, Rojo 505, Rojo n.º 230, Rojo n.º 223, Naranja n.º 201, Rojo n.º 213, Amarillo n.º 204, Amarillo n.º 203, Azul n.º 1, Verde n.º 201, Púrpura n.º 201, y Rojo n.º 204, los cuales pueden estar lacados (*laked*).

[0097] Los ejemplos de las partículas finas orgánicas incluyen polvo de polietileno, poli(metil metacrilato), polvo de nailon, y elastómero de organopolisiloxano.

[0098] Los ejemplos de los absorbentes de radiación ultravioleta incluyen absorbente de radiación ultravioleta basado en p-aminobenzoato, un absorbente de radiación ultravioleta basado en antranilato, un absorbente de radiación ultravioleta basado en salicilato, un absorbente de radiación ultravioleta basado en cinamato, un absorbente de radiación ultravioleta basado en benzofenona, un absorbente de radiación ultravioleta basado en azúcar, 2-(2'-hidro-5'-t-octilfenil)benzotriazol, y 4-metoxi-4'-t-butildibenzoilmetano.

[0099] Los ejemplos de los alcoholes inferiores incluyen etanol, isopropanol, y fenoxietanol.

[0100] Los ejemplos de las vitaminas incluyen: vitamina A o derivados de la misma; tipos de vitamina B tales como clorhidrato de vitamina B6, tripalmitato de vitamina B6, dioctanoato de vitamina B6, vitamina B2 o derivados de la misma, vitamina B12, y vitamina B15 o derivados de la misma; tipos de vitamina E tales como α-tocoferol, B-tocoferol, Y-tocoferol, y acetato de vitamina E; tipos de vitamina D; vitamina H; ácido pantoténico; pantetina; y pirroloquinolina quinona.

[0101] La forma de dosificación del agente dérmico externo de la presente invención no está particularmente limitada, aunque preferentemente es una forma de una emulsión, más preferentemente una forma de una emulsión de agua-en-aceite. De entre las formas correspondientes de emulsiones de agua-en-aceite, la preferible es una forma de una emulsión de agua-en-aceite de alta fase interna, que contiene un 50% en masa o más de una fase interna. Esto es así porque cuando el agente dérmico externo de la presente invención está en forma de una emulsión (preferentemente, en forma de una emulsión de agua-en-aceite), la preparación puede potenciar la capacidad de retención de humedad de la piel y puede mejorar significativamente la función barrera de la piel.

[0102] En el caso de que el agente dérmico externo de la presente invención sea una forma de emulsión, el mismo incluye preferentemente un éster de ácido graso de sacarosa como emulsionante según se ha descrito anteriormente.

[0103] El agente dérmico externo de la presente invención se puede usar para tratar o prevenir la inflamación de la piel, aunque preferentemente se usa para prevenir la aparición de inflamación de la piel (para prevenir la inflamación). Más preferentemente, la preparación se usa para prevenir la inflamación provocada por la invasión de una sustancia pro-inflamatoria o similar en la dermis debido a la disminución de la función barrera de la piel. Por lo tanto, el agente dérmico externo de la presente invención puede tener una indicación que mencione el hecho de que la preparación tiene un efecto antiinflamatorio o efecto preventivo de la inflamación (por ejemplo, el hecho se puede indicar en su envase).

[0104] La inflamación a tratar o prevenir por el agente dérmico externo de la presente invención es preferentemente inflamación provocada por dermatitis atópica. El agente dérmico externo de la presente invención potencia la capacidad de retención de humedad de la piel y la función barrera de la misma, y ejerce un efecto que inhibe la aparición de inflamación atópica de la piel (efecto preventivo de la inflamación). Por otra parte, la preparación puede prevenir la recidiva de dermatitis atópica debido a una disminución de la función barrera de la piel.

[0105] Esto es así debido a que el agente dérmico externo de la presente invención tiene múltiples funciones para: 1) inhibir el incremento de la pérdida de agua transepidérmica provocada por la inflamación; 2) inhibir la migración de un factor de inflamación inducido por un incremento en la pérdida de agua transepidérmica; y 3) prevenir la invasión de un ingrediente pro-inflamatorio provocada por la disminución de la función barrera de la piel. El hecho se describe también en los Ejemplos más abajo.

[0106] El agente dérmico externo de la presente invención preferentemente se administra en la piel de manera externa. La administración externa a la piel incluye administración percutánea, la cual incluye la aplicación en la piel como una crema tópica y la aplicación como un parche dérmico adhesivo.

[0107] El agente dérmico externo de la presente invención se puede aplicar a cualquier composición que se vaya a administrar externamente a la piel. Los ejemplos preferibles de la composición a administrar externamente a la piel incluyen fármacos para la piel de uso externo, cosméticos (incluyendo productos parafarmacéuticos), y productos para la piel de uso externo. Se prefieren particularmente los cosméticos. En particular, el agente dérmico externo de la presente invención se aplica preferentemente en un producto parafarmacéutico. El producto parafarmacéutico hace referencia a un producto parafarmacéutico definido por la Ley de Asuntos Farmacéuticos (*Pharmaceutical Affairs Law*).

[0108] En el caso de que el agente dérmico externo de la presente invención sea un producto parafarmacéutico, en la preparación se incorpora como ingrediente activo un agente antiinflamatorio, para preparar así un producto parafarmacéutico que resulte atractivo a los compradores por su efecto antiinflamatorio. En este caso, “que resulte atractivo a los compradores por su efecto antiinflamatorio” incluye presentar en su envase el hecho de que la preparación es un producto parafarmacéutico que tiene un efecto antiinflamatorio.

[0109] El agente dérmico externo de la presente invención se puede producir de la misma manera que un método de producción de un agente dérmico externo general dependiendo de su forma de dosificación excepto que se incluyen la arcilla modificada y el (co)polímero antes descritos.

Ejemplos

[0110] En lo sucesivo en el presente documento, se describirá más detalladamente la presente invención en referencia a ejemplos, aunque resultará evidente que la presente invención no se limita a los ejemplos.

<Ejemplo 1>

[0111] Según la receta mostrada en la Tabla 1 a continuación, se preparó el agente dérmico externo de la presente invención.

[0112] El Ingrediente III se dispersó en el Ingrediente I calentado a 80ºC. Mientras el Ingrediente I que incluía el Ingrediente III dispersado se agitaba, el Ingrediente II calentado a 80ºC se adicionó gradualmente a los primeros para emulsionar la mezcla. El producto emulsionado resultante se enfrió con agitación, para producir de este modo una loción lechosa en forma de una emulsión de agua-en-aceite. En lo sucesivo en el presente documento, a la loción se le hará referencia como “Crema A”.

[0113] Mientras tanto, de acuerdo con la receta mostrada en las Tablas 2 y 3 más abajo, se preparó el agente dérmico externo de la presente invención.

[0114] Los Ingredientes I, III, y IV se calentaron a 75ºC, y la mezcla se solubilizó por agitación. El Ingrediente II se adicionó al Ingrediente I calentado a 75ºC, y la mezcla se amasó. A continuación, el Ingrediente III calentado a 75ºC se adicionó a dicha mezcla, seguido por una dilución. Al producto diluido resultante se le adicionó gradualmente el Ingrediente IV calentado a 75ºC con agitación para emulsionar la mezcla. El producto emulsionado resultante se enfrió con agitación, para producir de este modo una loción lechosa en forma de una emulsión de agua-en-aceite. En lo sucesivo en el presente documento, a las lociones se les hará referencia como “Crema A-2” y “Crema B”.

Tabla 1

Crema A	
(Ingrediente I)	
Dimeticona (10 mPascal·s)	8% en masa
Dimeticona (50.000 mPascal·s)	1% en masa
Ciclometicona (Pentámero)	22% en masa
Monoestearato de sacarosa	0,5% en masa
Escualano	2% en masa
Glicirretinato de estearilo	0,05% en masa
copolímero de alquilenóxido metilsiloxano (Silicona KF-6017)	4% en masa
(Ingrediente II)	
Polietilenglicol 400	1% en masa
1,3-Butanodiol	1% en masa
Glicerina	12% en masa
Fenoxietanol	0,5% en masa
Lipidurer-C	2% en masa
Agua	43,95% en masa
(Ingrediente III)	
Bentone-38V	2% en masa

Tabla 2

Crema A-2	
(Ingrediente I)	
Glicerina	11,8% en masa
Polietilenglicol 750	1% en masa
1,3-Butanodiol	0,4% en masa
Fenoxietanol	0,5% en masa
Metil parabeno	0,3% en masa
Butil parabeno	0,1% en masa
(Ingrediente II)	
Bentone-38V	2% en masa
(Ingrediente III)	
Dimeticona (10 mPascal·s)	8% en masa
Dimeticona (50.000 mPascal·s)	1% en masa
Ciclometicona (Pentámero)	22% en masa
Monoestearato de sacarosa	0,5% en masa
Escualano	2% en masa
Isoestearato de sorbitán	2,5% en masa
Estearato de sacarosa	0,3% en masa
Palmitato de sacarosa	0,2% en masa
d-tocoferol	0,02% en masa
(Ingrediente IV)	
Polimetacriloiloxietil fosforilcolina	0,2% en masa
Glicirricinato de dipotasio	0,05% en masa
Agua	47,13% en masa

Tabla 3

Crema B	
(Ingrediente I)	
Glicerina	11,8% en masa
Polietilenglicol 750	1% en masa
1,3-Butanodiol	0,4% en masa
Fenoxietanol	0,5% en masa
Metil parabeno	0,3% en masa
Butil parabeno	0,1% en masa
(Ingrediente II)	
Bentone-38V	2% en masa
(Ingrediente III)	
Escualano	33% en masa
Isoestearato de sorbitán	2,5% en masa
Estearato de sacarosa	0,3% en masa
Palmitato de sacarosa	0,2% en masa
d-tocoferol	0,02% en masa
(Ingrediente IV)	
Polimetacriloiloxietil fosforilcolina	0,2% en masa
Glicirricinato de dipotasio	0,05% en masa
Agua	47,63% en masa

<Ejemplo de Prueba 1-1>

Efecto preventivo sobre la dermatitis de ratones NC/Nga

[0115] Como animales de prueba, para una muestra (Crema A, petrolatum blanco, y sin tratamiento) se usaron 10 ratones macho NC/Nga (de entre 6 y 7 semanas) que presentaban cada uno de ellos un peso corporal de aproximadamente 30 g. Ratones NC/Nga criados bajo condiciones convencionales desarrollaron lesiones en la piel espontáneamente, con características diagnósticas de una alta concentración de inmunoglobulina E total en el plasma e invasión de células inflamatorias en las lesiones. (véanse los Documentos 1, 2 y 3 más abajo).

[0116] A la piel de la parte posterior rostral de cada ratón se le aplicó la Crema A (60 mg/ratón), o petrolatum blanco (50 mg/ratón) 8 semanas a una frecuencia de 5 veces/semana. Después de 8 semanas, los observaron los síntomas de la piel en las partes posteriores rostrales de los ratones de cada grupo, y los síntomas observados de la piel se clasificaron en 7 niveles para evaluar los efectos preventivos sobre la exacerbación de las inflamaciones con el tiempo. Los síntomas observados de la piel se valoraron entre 0 y 6 puntos según los criterios mostrados en la Tabla 4 más abajo.

<Ejemplo de Prueba 1-2>

Efecto preventivo sobre la dermatitis de ratones NC/Nga

[0117] Como animales de prueba, se usaron para una muestra (Crema A-2, Crema B, y sin tratamiento) 10 ratones macho NC/Nga (de entre 6 y 7 semanas de edad) que presentaban cada uno de ellos un peso corporal de aproximadamente 30 g.

[0118] En la piel de la parte posterior rostral de cada ratón se aplicó la Crema A-2 antes descrita (50 mg/ratón), o la Crema B (50 mg/ratón) 8 semanas a una frecuencias de 5 veces/semana. Después de 8 semanas, se observaron los síntomas de la piel en las partes posteriores rostrales de los ratones de cada grupo, y los síntomas observados de la piel se clasificaron en 7 niveles para evaluar los efectos preventivos sobre la exacerbación de las inflamaciones con el tiempo. Los síntomas observados de la piel se valoraron entre 0 y 6 puntos de acuerdo con los criterios mostrados en la Tabla 4 más abajo.

[0119] Documento 1: Kondo, K., Nagami, T., Teramoto, S., 1964. Differences in haematopoietic death among inbred trains of mice. En Bond, S. V. , Sugahara, T. (Eds.), Comparative Cellular and Species Radiosensitivity. Tokio, Igakush-oin. 20.

[0120] Documento 2: Matsuda, H., Watanabe, N., Geba, G. P., Sperl, J., Tsudzuki, M., Hiroi, J. , Matsumoto, M. , Ushio, J. , Saito, S. , Askenase, P.W. , Ra, C. , 1997. Development of atopic dermatitis-like skin lesion with IgE hyperproduction in NC/Nga mice. Int. Immunol. 9, 461-466.

[0121] Documento 3: Suto, H., Matsuda, H., Mitsuishi, K., Hira, K., Uchida, T., Unno, T., Ogawa, H., Ra, C., 1999. NC/Nga mice: a mouse model for atopic dermatitis. Int. Arch. Allergy Immunol. 120 (suppl. 1), 70-75

Tabla 4

Puntuación de Dermatitis	Síntomas	criterios de evaluación
0	Sin síntomas	Ninguna erupción
1	Leves	Ningún cambio del pelaje, ligera descamación
2		Ningún cambio del pelaje, descamación, inflamación acompañada por ligero sangrado
3	Moderados	Cambio del pelaje, inflamación acompañada por un ligero sangrado
4		Cambio del pelaje, inflamación acompañada por un sangrado extenso
5	severos	Cambio significativo en el pelaje, inflamación acompañada por sangrado severo
6		Cambio significativo en el pelaje, inflamación acompañada por sangrado severo extenso

[0122] Para cada muestra (Ejemplo de Prueba 1-1: Crema A, petrolatum blanco, y sin tratamiento) (Ejemplo de Prueba 1-2: Crema A-2, Crema B, y sin tratamiento), se calculó la media de las puntuaciones valoradas resultantes. Los resultados se muestran en la Fig. 1 (Ejemplo de Prueba 1-1) y la Fig. 2 (Ejemplo de Prueba 1-2).

[0123] Tal como se muestra en la Fig. 1, se observó que el resultado de valoración para ratones NC/Nga del grupo sin tratamiento después de una crianza durante 8 semanas fue de 3,3 ± 0,4. El petrolatum blanco demostró una tendencia a inhibir la aparición de dermatitis, aunque no se produjo ninguna diferencia significativa en comparación con la ausencia de tratamiento. Por otro lado, se observó que la Crema A tenía un efecto que inhibía significativamente la aparición de dermatitis. Los resultados revelaron que la Crema A previene de manera eficaz la dermatitis atópica.

[0124] Al mismo tiempo, tal como se muestra en la Fig. 2, la comparación de la Crema A-2 y la Crema B reveló que el efecto de prevención de la dermatitis atópica se ve potenciado de forma adicional en función de la proporción de silicona.

<Ejemplo de Prueba 2> Determinación del efecto de inhibición de la pérdida de agua

[0125] Tal como se describe posteriormente, se realizó una prueba de inhibición de pérdida de agua usando un vaso acrílico.

[0126] Un filtro de papel recubierto con polvo de queratina se fijó en un vaso acrílico. Al filtro de papel se le aplicó 0,2 g de una muestra (Crema A o petrolatum). El vaso se dejó reposar a una temperatura de 30ºC y una humedad de 30% durante 24 horas. Después de esto, se determinó la pérdida de agua. Los resultados de la determinación se muestran en la siguiente Tabla 5.

Tabla 5

Efecto de inhibición de la pérdida de agua	
Muestra	Pérdida de agua
Crema A	0,8717 g
Petrolatum	0,03612 g

[0127] Tal como se muestra en la Tabla 5, se observó que tanto la Crema A como el petrolatum presentaban efectos inhibidores de la pérdida de agua, aunque se observó que el grado del efecto inhibidor de la pérdida de agua de la Crema A era menor que el del petrolatum. En general se cree que la dermatitis atópica se alivia inhibiendo la pérdida de agua. Aunque la Crema A tiene un efecto de inhibición de pérdida de agua menor que el del petrolatum, la misma presenta un efecto excelente que previene la dermatitis atópica según se muestra en el Ejemplo de Prueba 1-1. Los resultados revelaron que el agente dérmico externo de la presente invención previene la dermatitis atópica mediante un mecanismo de acción convencionalmente desconocido.

<Ejemplo de Prueba 3> Determinación del efecto de mejora de la función de la piel

[0128] Se usó la Crema A del Ejemplo 1 para investigar el efecto mejorador de la función de la piel mediante una combinación de arcilla modificada orgánicamente y un polímero que tenía una estructura similar a un componente biológico, usando como indicador la pérdida de agua transepidérmica (TEWL). Así, se lavaron bien los antebrazos completos de los sujetos (n = 2), y, a continuación, en la parte interna de antebrazo se establecieron tres partes cada una con un tamaño de 2 cm x 4 cm. Seguidamente, se determinaron las TEWLs (TEWL1) con un tewameter (fabricado por Integral, Inc.), y se confirmó que no había ninguna diferencia entre los sujetos individuales y entre las partes mencionadas de cada sujeto. Después de esto, se aplicó una exfoliación 15 veces con una cinta adhesiva para preparar modelos artificiales de aspereza de la piel. Después de la exfoliación, los antebrazos se dejaron reposar durante 30 minutos para esperar a la desaparición de los efectos de la exfoliación, y se determinaron las TEWLs (TEWL2) para volver a confirmar que no se produjo ninguna diferencia entre las partes respectivas de cada sujeto. Posteriormente, se administraron inmediatamente 50 µg de una muestra, y los antebrazos se dejaron reposar durante 1 hora y se lavaron bien. A continuación, los antebrazos se dejaron reposar durante 10 minutos, y se determinaron las TEWLs (TEWL3). A partir de las TEWLs 1 a 3 resultantes, se calculó la relación de inhibición de la TEWL de acuerdo con la siguiente fórmula [1]. Al mismo tiempo, además de la Crema A del Ejemplo 1, como muestras se usaron un producto preparado mediante la sustitución del “Lipidurer-C” de la Crema A en el Ejemplo 1 por agua (Ejemplo Comparativo 1) y un producto preparado mediante la sustitución de la “Bentone-38V” de la Crema A por agua (Ejemplo Comparativo 2). Los resultados se muestran en la Tabla 6. Los resultados revelaron que una combinación de arcilla modificada orgánicamente y un polímero con una estructura similar a un componente biológico en el agente dérmico externo de la presente invención generaba un efecto mejorador de la función de la piel. Es decir, se observó que cuando se administraba un agente dérmico externo que incluía arcilla modificada orgánicamente y un polímero con una estructura similar a un componente biológico, se promovía rápidamente la reconstrucción de una capa de barrera en la piel, dando como resultado funciones mejoradas de la misma. Dichos efectos contribuyen probablemente al alivio de la dermatitis atópica.

[1] Relación de inhibición de la TEWL (%) = (1- (TEWL3 – TEWL1) / (TEWL2 – TEWL1)) x 100

Tabla 6

Muestras	Relación inhibición TEWL (%)*
Crema A	70,9
Ejemplo comparativo 1	53,1
Ejemplo comparativo 2	16,8
*la relación de inhibición de la TEWL (%) se representa como una media de los sujetos (n = 2)	

<Ejemplos 2 a 5>

[0129] De la misma manera que el Ejemplo 1, las preparaciones para la piel, de uso externo, de la presente invención se prepararon de acuerdo con las recetas mostradas en las siguientes Tabla 7 y 8. Las preparaciones para la piel de uso externo preparadas en los Ejemplos 2 a 5 se pueden usar como productos parafarmacéuticos. Los productos parafarmacéuticos preparados se administraron a la piel dañada de un voluntario (n = 1), y se realizaron pruebas de sensación de irritación para evaluar las preparaciones. Específicamente, se administró una muestra (40 µl) a una parte interna de un antebrazo (1 x 2 cm) que se había sometido a exfoliación con una cinta selladora tres veces, y se valoró si había sensación de irritación en el momento en el que la parte se friccionaba cinco veces.

[0130] Ninguno de los productos parafarmacéuticos 2 a 5 indujo sensación de irritación. Los resultados revelaron que todos los (co)polímeros que presentan cada uno de ellos una cadena lateral que incluye una estructura similar a un componente biológico según se muestra en la Tabla 8 se pueden aplicar apropiadamente a las preparaciones para la piel de uso externo de la presente invención.

Tabla 7

Receta	
(Ingrediente I)	
Dimeticona (10 mPascal·s)	8% en masa
Dimeticona (50.000 mPascal·s)	1% en masa
Ciclometicona (Pentámero)	22% en masa
Monoestearato de sacarosa	0,5% en masa
Escualano	2% en masa
Glicirretinato de estearilo	0,05% en masa
copolímero de alquilenóxido metilsiloxano (Silicona KF-6017)	4% en masa
(Ingrediente II)	
Polietilenglicol 400	1% en masa
1,3-Butanodiol	1% en masa
Glicerina	12% en masa
Fenoxietanol	0,5% en masa
Polímero descrito en la Tabla 8	2% en masa
Agua	43,95% en masa
(Ingrediente III)	
Bentone-38V	2% en masa

Tabla 8

Ejemplo	Polímero que tiene estructura similar al componente biológico
Ejemplo 2	p-GEMA-s
Ejemplo 3	Lipidurer-PMB
Ejemplo 4	Lipidurer-S
Ejemplo 5	PM lisina

<Ejemplos 6 y 7>

[0131] De la misma manera que el Ejemplo 1, las preparaciones para la piel de uso externo de la presente invención se produjeron de acuerdo con las recetas mostradas en las siguientes Tablas 9 y 10. Las preparaciones para la piel, de uso externo, preparadas en los Ejemplos 6 y 7 se pueden usar como productos parafarmacéuticos. Los productos parafarmacéuticos preparados se administraron a la piel dañada de un voluntario (n=1) de la misma manera que el Ejemplo 2, y se realizaron pruebas de sensación de irritación para evaluar las preparaciones. Ninguna de las muestras indujo sensación de irritación.

Tabla 9

Receta	
(Ingrediente I)	
Dimeticona (10 mPascal·s)	8% en masa
Dimeticona (50.000 mPascal·s)	1% en masa
Ciclometicona (Pentámero)	22% en masa
Monoestearato de sacarosa	0,5% en masa
Escualano	2% en masa
Glicirretinato de estearilo	0,05% en masa
copolímero de alquilenóxido metilsiloxano (Silicona KF-6017)	4% en masa
(Ingrediente II)	
Polietilenglicol 400	1% en masa
1,3-Butanodiol	1% en masa
Glicerina	12% en masa
Fenoxietanol	0,5% en masa
Lipidurer-C	2% en masa
Agua	43,95% en masa
(Ingrediente III)	
Arcilla modificada descrita en la Tabla 10	2% en masa

Tabla 10

Ejemplo	Arcilla modificada
Ejemplo 6	Caolinita modificada orgánicamente (Ejemplo de Producción 1)
Ejemplo 7	Montmorillonita modificada orgánicamente (Ejemplo de Producción 2)

<Ejemplos 8 a 18>

[0132] De la misma manera que el Ejemplo 1, las preparaciones para la piel de uso externo de la presente invención se produjeron de acuerdo con las recetas mostradas en las siguientes Tablas 11 y 12. Las preparaciones para la piel, de uso externo, preparadas en los Ejemplos 8 a 18 se pueden usar como productos parafarmacéuticos. Los productos parafarmacéuticos preparados se administraron a la piel dañada de un voluntario (n=1) de la misma manera que el Ejemplo 2, y se realizaron pruebas de sensación de irritación para evaluar las preparaciones. Ninguna de las muestras indujo sensación de irritación.

Tabla 11

Receta	
(Ingrediente I)	
Dimeticona (10 mPascal·s)	8% en masa
Dimeticona (50.000 mPascal·s)	1% en masa
Ciclometicona (Pentámero)	22% en masa
Monoestearato de sacarosa	0,5% en masa
Escualano	2% en masa
Glicirretinato de estearilo	0,05% en masa
copolímero de alquilenóxido metilsiloxano (Silicona KF-6017)	4% en masa
(Ingrediente II)	
Ingrediente antiinflamatorio descrito en la Tabla 12	0,05% en masa
Polietilenglicol 400	1% en masa
1,3-Butanodiol	1% en masa
Glicerina	12% en masa
Fenoxietanol	0,5% en masa
Lipidurer-C	2% en masa
Agua	43,9% en masa
(Ingrediente III)	
Bentone-38V	2% en masa

Tabla 12

Ejemplo	Ingredientes antiinflamatorios
Ejemplo 8	Producto, con disolvente eliminado, de extracto etanólico de *Compositae Arctium lappa*
Ejemplo 9	Producto, con disolvente eliminado, de extracto etanólico de *Araliaceae Panax Notoginseng*
Ejemplo 10	Producto, con disolvente eliminado, de extracto etanólico de Betulaceae *Betula maximowicziana*
Ejemplo 11	Extracto en 1,3-Butanodiol de *Leguminosae Sophora flavescens*
Ejemplo 12	Extracto en 1,3-Butanodiol de *Lamiaceae Salvia officinalis*
Ejemplo 13	Producto, con disolvente eliminado, de extracto etanólico de *Juglandaceae Engelhardtia chrysolepis*
Ejemplo 14	Producto, con disolvente eliminado, de extracto etanólico de *Compositae Achillea millefolium*
Ejemplo 15	Extracto en 1,3-Butanodiol de Lamiaceae *Rosmarinus officinalis*
Ejemplo 16	Ursolato sódico
Ejemplo 17	Ursolato de bencilo
Ejemplo 18	Sitosterol-α-glucósido

<Ejemplos 19 a 24>

[0133] De la misma manera que el Ejemplo 1, las preparaciones para la piel de uso externo de la presente invención se produjeron de acuerdo con las recetas mostradas en las siguientes Tablas 13 y 14. Las preparaciones para la piel, de uso externo, preparadas en los Ejemplos 19 a 24 se pueden usar como medicinas antiinflamatorias externas, para la piel. Las medicinas antiinflamatorias externas, para la piel, preparadas, se administraron a la piel dañada de un voluntario (n=1) de la misma manera que el Ejemplo 2, y se realizaron pruebas de sensación de irritación para evaluar las preparaciones. Ninguna de las muestras indujo sensación de irritación.

Tabla 13

Receta	
(Ingrediente I)	
Dimeticona (10 mPascal·s)	8% en masa
Dimeticona (50.000 mPascal·s)	1% en masa
Ciclometicona (Pentámero)	22% en masa
Monoestearato de sacarosa	0,5% en masa
Escualano	2% en masa
Ingrediente activo descrito en la Tabla 14	1% en masa
Glicirretinato de estearilo	0,05% en masa
copolímero de alquilenóxido metilsiloxano (Silicona KF-6017)	4% en masa
(Ingrediente II)	
Polietilenglicol 400	1% en masa
1,3-Butanodiol	1% en masa
Glicerina	12% en masa
Fenoxietanol	0,5% en masa
Lipidurer-C	2% en masa
Agua	42,95% en masa
(Ingrediente III)	
Bentone-38V	2% en masa

Tabla 14

Muestra	Ingredientes activos
Ejemplo 19	Prednisolona
Ejemplo 20	Dexametasona
Ejemplo 21	Indometacina
Ejemplo 22	Bufexamaco
Ejemplo 23	Ibuprofeno
Ejemplo 24	Hidrocortisol

Aplicabilidad industrial

[0134] El agente dérmico externo de la presente invención tiene un efecto eficaz de prevención antiinflamatoria, de manera que puede usarse para prevenir la aparición de inflamaciones en la piel. Al mismo tiempo, el agente dérmico externo es extremadamente poco irritante, de manera que se puede usar para prevenir la recidiva de la aparición de inflamaciones en la piel tras un tratamiento diario durante un periodo prolongado de tiempo. Adicionalmente, cuando se incorpora un agente antiinflamatorio, el agente dérmico externo de la presente invención se puede aplicar a productos parafarmacéuticos antiinflamatorios o medicinas antiinflamatorias para la piel, de uso externo.

REIVINDICACIONES

1. Agente dérmico externo que comprende:

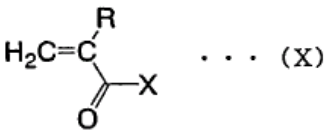
   1) arcilla modificada por un compuesto que tiene un grupo amino cuaternario; y
   2) un polímero o copolímero que tiene una cadena lateral que incluye una estructura similar a un componente biológico seleccionado de entre una estructura similar a un sacárido, una estructura similar a un aminoácido y una estructura similar a un fosfolípido.

2. Agente dérmico externo según la reivindicación 1, en el que la arcilla es bentonita, montmorillonita, o caolinita modificada por un compuesto que tiene un grupo amino cuaternario.

3. Agente dérmico externo según la reivindicación 1 ó 2, en el que el compuesto que tiene un grupo amino cuaternario es cloruro de dimetil diestearil amonio.

4. Agente dérmico externo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la estructura similar a un componente biológico es un grupo glucosiloxietilo, un residuo de lisina, o un grupo trimetilaminoetoxifosfoetilo.

5. Agente dérmico externo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el polímero o copolímero es un polímero o copolímero que se puede obtener por polimerización por adición de un monómero vinílico que incluye uno o dos o más tipos de ácidos acrílicos o ácidos metacrílicos representados, cada uno de ellos, por la siguiente fórmula (X):



· · · (X)

(en la fórmula (X), R representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y X representa un grupo que incluye una estructura similar a un componente biológico seleccionado de entre una estructura similar a un sacárido, una estructura similar a un aminoácido, y una estructura similar a un fosfolípido).

6. Agente dérmico externo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el polímero o copolímero es uno o dos o más tipos seleccionados de entre metacrilato de poliglucosiloxietilo, polimetacriloil lisina, polimetacriloiloxietil fosforilcolina, un copolímero de metacriloiloxietil fosforilcolina-metacrilato de butilo, y un copolímero de metacriloiloxietil fosforilcolina-metacrilato de estearilo.

7. Agente dérmico externo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además una silicona.

8. Agente dérmico externo según la reivindicación 7, en el que la silicona comprende por lo menos tres tipos de siliconas que consisten en una silicona volátil, una silicona de baja viscosidad, y una silicona de viscosidad media.

9. Agente dérmico externo según la reivindicación 7, en el que la silicona comprende un copolímero de alquilenóxido metilsiloxano, y un contenido del copolímero de alquilenóxido metilsiloxano es de entre el 0,1 y el 10% en masa con respecto a una cantidad total del agente dérmico externo.

10. Agente dérmico externo según la reivindicación 7, en el que la silicona comprende:

    1) por lo menos tres tipos de dimeticonas o fenilmeticonas que consisten en una silicona volátil, una silicona de baja viscosidad, y una silicona de viscosidad media; y
    2) un copolímero de alquilenóxido metilsiloxano.

11. Agente dérmico externo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende además un éster de ácido graso de sacarosa.

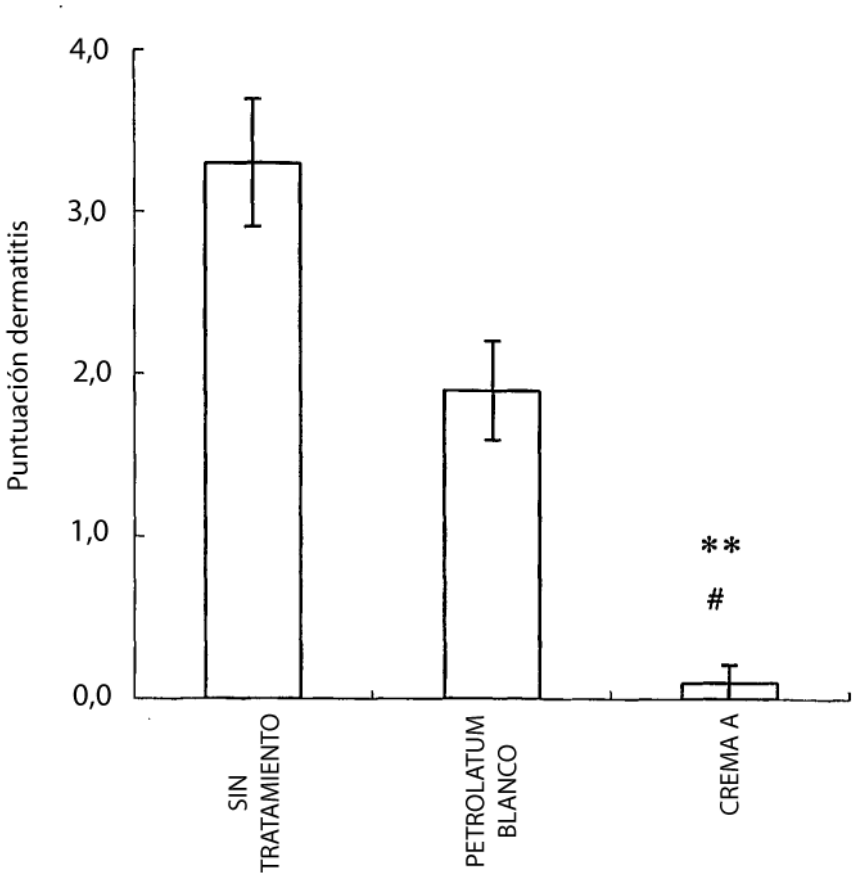
12. Agente dérmico externo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende además uno o dos o más tipos de componentes antiinflamatorios seleccionados de entre extracto alcohólico de *Compositae Arctium lappa*, extracto alcohólico de *Araliaceae Panax Notoginseng*, extracto alcohólico de Betulaceae *Betula maximowicziana*, extracto alcohólico de *Leguminosae Sophora flavescens*, extracto alcohólico de *Lamiaceae Salvia officinalis*, extracto alcohólico de *Juglandaceae Engelhardtia chrysolepis*, extracto alcohólico de *Compositae Achillea millefolium*, extracto alcohólico de Lamiaceae *Rosmarinus officinalis*, ácido glicirricínico y/o una sal del mismo, éster de ácido glicirretínico, ácido ursólico y/o una sal del mismo, éster de ácido ursólico, un glicósido de

esteroide vegetal (fitosterol), indometacina, ketoprofeno, ketotifeno, bufexamaco, dexametasona, prednisolona, beclometasona, betametasona, hidrocortisol, y tacrolimus.

13. Agente dérmico externo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que está en forma de una emulsión de agua-en-aceite.

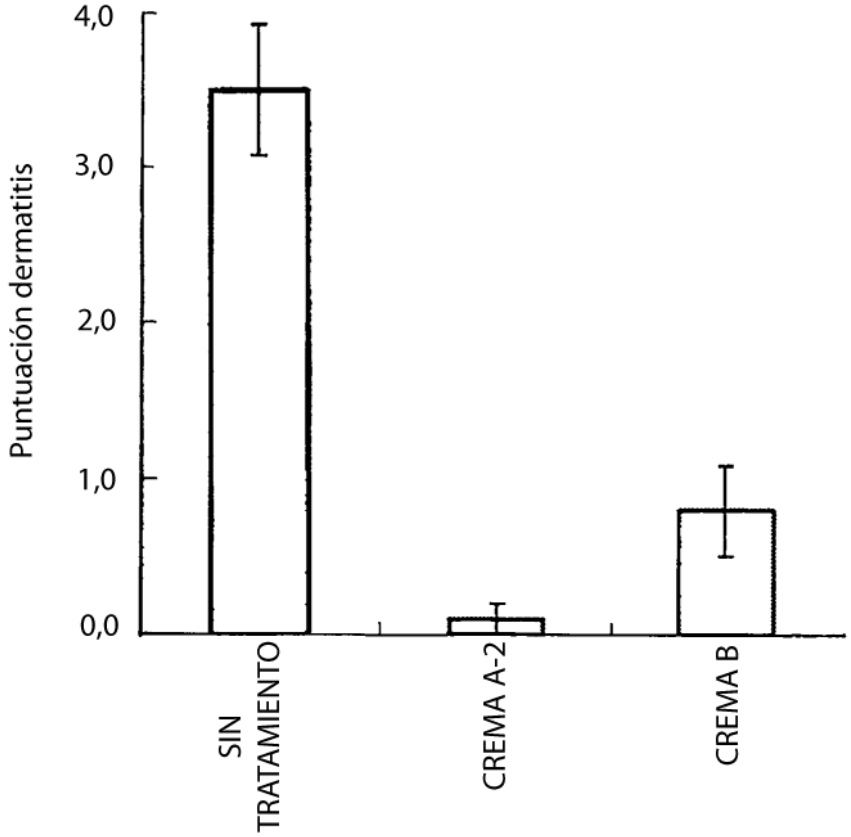
14. Agente dérmico externo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso en el alivio o prevención de dermatitis atópica.

Fig. 1



** : P < 0,01 vs. GRUPO SIN TRATAMIENTO (prueba de Dunnett)
# : P < 0,05 vs. GRUPO DE PETROLATUM BLANCO (prueba de Tucky)

Fig. 2



P < 0,01 CREMA B vs. GRUPO SIN TRATAMIENTO (prueba de Dunnett)
P < 0,05 CREMA A-2 vs. CREMA B (prueba de Wilcoxon)