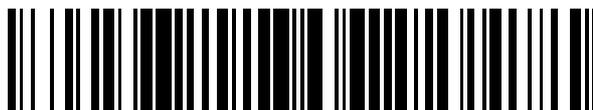


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 460 965**

51 Int. Cl.:

A61K 8/97	(2006.01) A61Q 19/00	(2006.01)
A61K 8/37	(2006.01) A61K 36/26	(2006.01)
A61K 8/49	(2006.01) A61K 36/28	(2006.01)
A61K 8/63	(2006.01) A61K 36/48	(2006.01)
A61K 8/67	(2006.01) A61K 36/54	(2006.01)
A61K 8/68	(2006.01) A61K 45/06	(2006.01)
A61K 8/92	(2006.01) A23K 1/16	(2006.01)
A23L 1/16	(2006.01)	
A23L 1/30	(2006.01)	
A61Q 19/10	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.09.2000 E 06013216 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 1707189**

54 Título: **Utilización de un producto de aceite vegetal de girasol para tratar la piel**

30 Prioridad:

22.09.1999 FR 9911844

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

16.05.2014

73 Titular/es:

**LABORATOIRES EXPANSCIENCE (100.0%)
10, AVENUE DE L'ARCHE
92400 COURBEVOIE, FR**

72 Inventor/es:

**MSIKA, PHILIPPE y
PICCIRILLI, ANTOINE**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 460 965 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

Utilización de un producto de aceite vegetal de girasol para tratar la piel.

5 La presente invención se refiere a la utilización de un producto de aceite de girasol como agente para aumentar la síntesis de los lípidos cutáneos, en particular lípidos de la barrera cutánea epidérmica, en o para la preparación de una composición cosmética, farmacéutica o dermatológica. La invención se refiere asimismo a un método de tratamiento cosmético para aumentar la síntesis de los lípidos cutáneos, en particular lípidos de la barrera cutánea epidérmica, y a la utilización del producto vegetal como aditivo alimentario.

10 La piel está principalmente constituida de tres capas, la epidermis, la dermis y la hipodermis.

La capa más externa, la epidermis, se caracteriza por una organización en capas que corresponden a un estado de diferenciación creciente de los queratinocitos, de la zona más profunda (capa basal) hasta la zona más superficial (capa córnea) en el seno de la cual elementos anucleados (corneocitos) están incluidos en una estructura lipídica extracelular multilaminar, el cemento intercorneocitario, responsable de la función de barrera hídrica de la piel y de protección contra las agresiones exteriores.

20 Los cuerpos laminares o de Oddland, segregados por la capa granulosa, capa intermedia entre la capa basal y la capa córnea, contiene colesterol, fosfolípidos y glucosilceramidas, así como hidrolasas selectivas. Estas enzimas convierten los fosfolípidos y las glucosilceramidas en ácidos libres y en ceramidas que forman, con el colesterol y el sulfato de colesterol, las bicapas laminares intracelulares de la capa córnea. Las ceramidas participan de manera preponderante en la formación de la barrera constituida por la capa córnea, y en la regulación de los flujos hídricos, rigidizando las láminas. Se observa en particular una disminución importante del contenido en, y del tipo de, ceramida en la dermatitis atópica (o eccema atópico) o el acné (ceramida 1) y en las pieles secas y pruritos de las personas de edad avanzada. El sulfato de colesterol, vía una sulfatasa específica, está en equilibrio con el colesterol (agente de fluidez de las capas). Tienen un papel importante en la cohesión de los corneocitos, y por lo tanto en la descamación cutánea, así como en el bienestar cutáneo.

30 La alteración de esta barrera cutánea provocada por agresiones exteriores (rayos UV, viento, frío, detergentes, etc.), por el fenómeno natural e inexorable del envejecimiento y/o por disfunciones patológicas o no (pieles sensibles, irritadas, o reactivas) se traduce mediante una perturbación de la homeostasis epidérmica que es deseable poder prevenir y/o tratar tanto en el plano cosmético como farmacéutico y en particular dermatológico.

35 Por ejemplo, el artículo de Ruby Ghadially *et al.*, "Decreased Epidermal Lipid Síntesis Accounts for Altered Barrier Function in Aged Mice", The Journal Of Investigate Dermatology, Vol. 106, nº5, mayo de 1996, explica que una barrera cutánea alterada así como un contenido anormal en lípidos en una epidermis vieja de ratón puede explicarse mediante una síntesis alterada de los lípidos epidérmicos.

40 Por lo tanto, existe una necesidad de poder estimular la síntesis de los lípidos cutáneos, en particular de los lípidos de la barrera epidérmica, a fin de poder, en particular, restaurar la función de barrera cutánea de la epidermis y/o luchar contra los diversos trastornos cutáneos relacionados con una bajada de las síntesis de los lípidos cutáneos, en particular de los lípidos de la barrera cutánea epidérmica.

45 La patente FR 2 692 783 describe unas composiciones a base de insaponificables de aceite de germen de trigo en asociación con unos insaponificables de aceite de sésamo. La mezcla de insaponificables de aceite de sésamo y de insaponificables de aceite de germen de trigo presenta una actividad curativa contra los efectos de los UVA, pero el texto especifica que la vitamina E sola o cada uno de los insaponificables mencionados anteriormente no presenta ninguna acción curativa contra estos efectos.

50 La patente DE 196 52 522 presenta un procedimiento de concentración de tocoferoles y/o esteroides a partir de mezclas de grasas y/o de derivados de materias grasas, en el que se somete la mezcla a una destilación fraccionada y a una destilación molecular. Este documento cita la utilización de productos que contienen vitamina E por su actividad antioxidante.

55 La patente US nº 4.454.159 describe unas composiciones para el tratamiento dermatológico de las pieles irritadas, secas. Dichas composiciones son unas mezclas de numerosos productos tales como unas combinaciones de lípidos/lipoides que tienen unas propiedades antioxidantes y/o ricas en ácidos grasos específicos.

60 La patente FR 2 471 775 presenta un nuevo aceite que se puede utilizar en cosmetología que contiene una mezcla de aceite de jojoba y de aceite de girasol así como una fracción insaponificable, en particular de soja o de aguacate, y/o aceite de pistacho.

65 Se ha encontrado ahora de manera muy sorprendente e inesperada que la utilización de algunos aceites de girasol permite aumentar ventajosamente la síntesis de los lípidos cutáneos, en particular de los lípidos de la barrera cutánea epidérmica.

Así, la presente invención tiene por objeto la utilización de por lo menos un producto de aceite de girasol seleccionado de entre el grupo constituido por los oleodestilados de aceite de girasol, los insaponificables de aceite de girasol, y sus mezclas, según las reivindicaciones 1 o 5.

En particular, la utilización según la invención está caracterizada porque los lípidos cutáneos se seleccionan, entre otros, de entre los lípidos epidérmicos del grupo constituido por el colesterol, el sulfato de colesterol, las ceramidas 1 y 2 y las mezclas de estos últimos.

Mediante la expresión "oleodestilado de aceite de girasol", se entiende según la invención, un aceite de girasol que ha sido sometido a una etapa de concentración de su fracción insaponificable.

El insaponificable es la fracción de un cuerpo graso que, tras la acción prolongada de una base alcalina, permanece insoluble en el agua y puede ser extraída mediante un disolvente orgánico. En la mayoría de los insaponificables de aceites vegetales, están presentes cinco grandes grupos de sustancias: hidrocarburos saturados o insaturados, alcoholes alifáticos o terpénicos, esteroides, fitoesteroides, tocoferoles, los pigmentos carotenoides y xantófilos.

Se prefieren particularmente los aceites de girasol cuyo insaponificable y/o oleodestilado son ricos en tocoferoles y/o en fitoesteroides para la utilización según la invención. El experto en la materia comprende fácilmente que el término "rico" se refiere a unos contenidos en tocoferoles y en fitoesteroides respectivamente por encima de los contenidos medios respectivos obtenidos considerando los aceites de girasol conocidos por el experto en la materia.

Se pueden utilizar diferentes métodos para concentrar la fracción insaponificable de un aceite vegetal: cristalización en frío, extracción líquido-líquido, destilación molecular.

Se prefiere particularmente la destilación molecular, siendo realizada preferentemente a una temperatura comprendida entre aproximadamente 180 y aproximadamente 260°C, manteniendo una presión comprendida entre aproximadamente 10^{-3} y aproximadamente 10^{-2} mmHg, y preferentemente del orden de 10^{-3} mmHg. La concentración de insaponificable del destilado puede alcanzar 60%.

Esta destilación molecular, así como cualquier otra destilación molecular para la preparación de los productos de aceite de girasol a utilizar según la invención, como se describirá a continuación, se realiza preferentemente utilizando un dispositivo elegido entre los destiladores moleculares de tipo centrífugo o los dispositivos moleculares de tipo película raspada.

Los destiladores moleculares de tipo centrífugo son conocidos por el experto en la técnica. Por ejemplo, la solicitud EP 0 493 144 describe un destilador molecular de este tipo. De manera general, el producto a destilar se extiende en fina capa sobre la superficie calentada (superficie caliente) de un rotor cónico que gira a gran velocidad. El recinto de destilación se pone a vacío. En estas condiciones, hay evaporación y no ebullición, desde la superficie caliente, de los constituyentes del insaponificable, siendo la ventaja que el aceite y el insaponificable (siendo estos productos considerados como frágiles) no se degradan durante la evaporación.

Los destiladores moleculares de tipo película raspada, igualmente conocidos por el experto en la técnica, comprenden una cámara de destilación dotados de un raspador giratorio, que permite la extensión continua sobre la superficie de evaporación (superficie caliente) del producto a destilar. Los vapores de producto se condensan mediante un dedo refrigerado, puesto en el centro de la cámara de destilación. Los sistemas periféricos de alimentación y de vacío son muy parecidos a los de un destilador centrífugo (bombas de alimentación, bombas a vacío con paletas y con difusión de aceite, etc.). La recuperación de los residuos y de los destilados en balón de vidrio, se realiza mediante escurrimiento gravitacional.

Según un modo de realización particularmente preferido de la presente invención, se utiliza un oleodestilado de aceite de girasol.

Preferentemente, el oleodestilado de girasol se obtiene mediante destilación molecular de un aceite de girasol alimenticio. Las condiciones de destilación son preferentemente las siguientes:

- temperatura de 230 a 250°C;
- presión de 10^{-3} a 10^{-2} mmHg;
- porcentaje de destilación de aproximadamente 5 a 10% en masa.

El porcentaje de destilación se puede definir de la manera siguiente: se trata de la relación en masa llevada al 100% entre la masa del destilado y la suma (masa del destilado + masa del residuo).

El destilado así obtenido, es decir el oleodestilado de girasol, presenta un contenido en insaponificable comprendido entre aproximadamente 6 y aproximadamente 10% en peso, estando la parte restante compuesta por los triglicéridos del aceite de girasol.

Se han descrito varios procedimientos en la técnica anterior para extraer la fracción insaponificable de un aceite vegetal.

5 Se puede citar en particular el procedimiento de preparación de insaponificable de aceite de aguacate tal como el descrito y reivindicado en la patente FR 2 678 632 a nombre de Laboratoires Pharmascience. Este procedimiento permite obtener un insaponificable de aguacate rico en fracción H en comparación con los procedimientos clásicos de preparación de insaponificable de aguacate.

10 Se puede citar asimismo el procedimiento de preparación de insaponificable de aceite de soja, obtenido a partir de un concentrado de insaponificable de aceite de soja. Dicho concentrado de insaponificable se prepara por destilación molecular según un procedimiento tal como el descrito para el aceite de lupino en la solicitud de patente FR 2 762 512, pero adaptado al aceite de soja. En este procedimiento, el aceite de soja se destila en un destilador molecular de tipo centrífugo o con película raspada, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 210 y 15 250°C y a un vacío intenso, comprendido entre 0,01 y 0,001 milímetros de mercurio (o sea de 0,13 a 1,3 Pa). El destilado obtenido presenta un contenido en insaponificable comprendido entre 5 y 30% en peso y constituye por lo tanto un concentrado de insaponificable de aceite de soja. El mismo concentrado se saponifica a continuación según un procedimiento habitual de saponificación, en presencia de potasa etanólica. La mezcla obtenida se extrae mediante dicloroetano en una columna a contracorriente. La fase disolvente se desolvata por el paso por un 20 evaporador con película caediza con el fin de recuperar el insaponificable de soja.

El producto de aceite de girasol, tal como se ha descrito anteriormente, se utiliza según una proporción comprendida entre aproximadamente 0,01 y 100% en peso, preferentemente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10% en peso, con relación al peso total de la composición.

25 El medio cosmética, farmacéutica o dermatológicamente aceptable puede ser cualquier medio adaptado para las formas galénicas conocidas por el experto en la técnica, con vistas a una administración por vía tópica u oral.

30 En particular, este medio puede ser una disolución aceitosa, una emulsión de agua en aceite, una emulsión de aceite en agua, una microemulsión, un gel aceitoso, un gel anhidro, una dispersión de vesículas, de microcápsulas o de micropartículas.

Preferentemente, la composición para la utilización según la invención se adapta para una administración mediante aplicación tópica.

35 El efecto ventajoso de aumento de la síntesis de los lípidos cutáneos, en particular de los lípidos de la barrera cutánea epidérmica, permite prevenir y/o tratar; en otros términos, permite el tratamiento de las alteraciones de la barrera cutánea formada principalmente por capas epidérmicas de la capa córnea y granulosa, tal como se ha expuesto anteriormente.

40 Así, la utilización según la invención está caracterizada porque la composición está destinada al tratamiento de pieles secas que hayan sufrido radiaciones actínicas, en particular radiaciones U.V. tal como la radiación solar o la radiación de una lámpara U.V., por ejemplo durante una sesión de bronceado artificial.

45 La utilización según la invención está caracterizada asimismo porque la composición está destinada al tratamiento de la ictiosis, del acné, de la xerosis, de la dermatitis atópica (o eccema atópico), de los trastornos de la descamación cutánea, de pieles sensibles, irritadas y reactivas, y del prurito.

50 La presente invención tiene asimismo por objeto la utilización cosmética según la reivindicación 5 de los trastornos relacionados con el envejecimiento de la piel, de las mucosas contiguas y/o de los faneros, caracterizada porque se aplica sobre la piel, las mucosas contiguas y/o los faneros, una composición que contiene por lo menos un producto de aceite de girasol en un medio cosméticamente aceptable tales como se describen aquí arriba.

55 Por otra parte, la invención tiene por objeto una utilización cosmética según la reivindicación 5 de los trastornos relacionados con la desecación de la piel, de las mucosas contiguas y/o de los faneros, caracterizado porque se aplica sobre la piel, las mucosas contiguas y/o los faneros, una composición que contiene por lo menos un producto de aceite de girasol en un medio cosméticamente aceptable tales como se han descrito anteriormente.

60 La invención tiene también por objeto una utilización cosmética según la reivindicación 5 de los trastornos de la piel, de las mucosas contiguas y/o de los faneros, que resultan de una exposición a radiaciones actínicas, en particular radiaciones U.V., caracterizado porque se aplica sobre la piel, las mucosas contiguas y/o los faneros, una composición que contiene por lo menos un producto de aceite de girasol en un medio cosméticamente aceptable tales como se han descrito aquí arriba.

65 Según un modo de realización preferido, el producto de aceite de girasol está presente en la composición según una proporción comprendida entre aproximadamente 0,01 y 100% en peso, preferentemente entre aproximadamente 0,5

y aproximadamente 10% en peso, con relación al peso total de la composición.

Finalmente, la invención tiene también por objeto la utilización de por lo menos un producto de aceite de girasol, tal como se ha descrito aquí arriba, como aditivo en un alimento para el ser humano y/o el animal.

Esta utilización alimentaria, está caracterizada preferentemente porque el producto de aceite de girasol está presente en el alimento según una proporción comprendida entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 20% en peso, con relación al peso total del alimento.

Los ejemplos siguientes están destinados a ilustrar la presente invención y no deben en ningún caso ser interpretados como limitativos.

Por lo menos que se precise de otra forma, los porcentajes indicados en los ejemplos siguientes son porcentajes en peso.

Ejemplo 1: preparación de productos de aceite vegetal y su utilización según la invención en forma de emulsiones de aceite en agua

Las composiciones 1.1 a 1.3 y la composición placebo siguientes se han preparado cada una de la siguiente manera:

Los componentes que constituyen la fase acuosa (agua y glicerina) se disponen en baño maría a 75°C. Los componentes de la fase grasosa, con excepción del SEPIGEL 305, de la SILICONE SF 1202 y del producto de aceite vegetal (respectivamente preparados a continuación con la denominación de "Oleodestilado de girasol-1", "Insaponificables-1" y "Lípidos-1"), se disponen en baño maría a 75°C. Justo antes de realizar la emulsificación, se añade a la fase grasosa la SILICONE 1202 y el producto de aceite vegetal respectivo. Después, se realiza la emulsión bajo turbina con velocidad lenta mediante incorporación de la fase grasosa en la fase acuosa. Cuando la preparación llega a la temperatura de 60°C, se añade el SEPIGEL 305 bajo turbina con velocidad elevada. Después, se deja enfriar la composición a reposo hasta temperatura ambiente, antes de su utilización en los ensayos descritos a continuación.

1.1) Composición 1.1: Utilización de un oleodestilado de aceite de girasol

Se prepara un oleodestilado de girasol mediante destilación molecular en un destilador molecular de tipo centrífugo de un aceite de girasol alimentario del comercio. Las condiciones de destilación son las siguientes:

- temperatura 220°C;
- presión de 10⁻³ mmHg;
- porcentaje de destilación: 6,7% en peso;
- caudal de alimentación: 18 kg/h

El destilado obtenido, el oleodestilado de girasol, presenta un contenido en insaponificable de aproximadamente 6,2% en peso, estando la parte restante compuesta por los triglicéridos de aceite de girasol. El oleodestilado así obtenido se denomina "Oleodestilado de girasol-1".

Composición 1.1 (fórmula INCI)	% (en peso)
Fase acuosa	
Agua	67,3
Glicerina	4
Fase grasosa	
Triestearato de sorbitán	1,85
Estearato de PEG 40	3,15
Silicona SF 1202	3
Cetiol Oe	1
Vaselina Codex	2,5
Estearato de glicerina	6
Pentanoato de decilo	3
Oleodestilado de girasol-1	2
Cera de abejas	3
Estearato de PEG 2	1
Benzoato de alcohol C12-15	1
Fenonip	0,7
Sepigel 305	0,5
TOTAL	100%

1.2) Composición comparativa 1.2: utilización de una mezcla de un insaponificable de aguacate y de soja

5 Se utiliza la mezcla de insaponificable de aceites de aguacate y de soja tal como se comercializan por la compañía Laboratoires Pharmascience bajo la denominación de "Piascledine 300[®]" que consiste en una mezcla de 33,3% en peso de insaponificable de aguacate y de 66,6% en peso de insaponificable de soja, con relación al peso total de la mezcla (estando los 0,1% restantes constituidos de sílice coloidal y de butilhidroxitolueno). Esta mezcla se denomina a continuación "Insaponificables-1".

Composición 1.2 (nombre INCI)	
Fase acuosa	
Agua	67,3
Glicerina	4
Fase grasosa	
Triestearato de sorbitán	1,85
Estearato de PEG 40	3,15
Silicona SF 1202	3
Cetiol Oe	1
Vaselina Codees	2,5
Estearato de glicerina	6
Pentanoato de decilo	3
Insaponificables-1	2
Cera de abejas	3
Estearato de PEG 2	1
Benzoato de alcohol C12-15	1
Fenonip	0,7
Sepigel 305	0,5
TOTAL	100%

10 1.3) Composición comparativa 1.3: utilización de lípidos furánicos de aguacate

Se prepara un insaponificable de aguacate tal como se describe en la patente FR-2.678.632. Su composición es la siguiente:

- 15
- Alcoholes grasos polihidroxiados 24,3%
 - Lípidos furánicos 55,5%
 - Esteroles 3,1%
 - Escualeno 1,4%
 - Otros 15,7% (1)

20 (1) Ácidos grasos libres, hidrocarburos, tocoferoles, cetonas grasas y pigmentos pesados

25 Se somete este insaponificable a una destilación molecular con la ayuda del destilador molecular de película rascada comercializado por la compañía Leybold bajo la denominación "KDL4". Las condiciones de destilación son las siguientes:

- 30
- temperatura de la superficie caliente: 108°C
 - presión: 10⁻³ mmHg
 - velocidad de rotación del eje: 240 v/min.
 - Caudal de insaponificable de aguacate: 400 ml/h

Rendimiento de destilado: 48,6%

Composición del destilado:

- 35
- alcoholes grasos polihidroxiados: n.m.
 - lípidos furánicos 99,1%
 - esteroles n.m.
 - escualeno n.m.
 - 40 - otros 0,9% (1)

(1) ácidos grasos libres, hidrocarburos y cetonas grasas ("n.m.: no medible, es decir un contenido menor que 0,05%).

45 Por lo tanto, se trata de un destilado muy rico en lípidos furánicos en la medida en la que el contenido de estos últimos exceda 99%. Este destilado se denomina a continuación "Lípidos-1"

Composición 1.3 (nombre INCI)	% en peso
Fase acuosa	
Agua	69
Glicerina	4
Fase grasosa	
Triestearato de sorbitán	1,85
Estearato de PEG 40	3,15
Silicona SF 1202	3
Cetiol Oe	1
Vaselina Codex	2,5
Estearato de glicerina	6
Pentanoato de decilo	3
Lípidos-1	0,3
Cera de abejas	3
Estearato de PEG 2	1
Benzoato de alcohol C12-15	1
Fenonip	0,7
Sepigel 305	0,5
TOTAL	100%

1.4) Composición placebo

Composición placebo (nombre INCI)	% en peso
Fase acuosa	
Agua	69,3
Glicerina	4
Fase grasosa	
Triestearato de Sorbitán	1,85
Estearato de PEG 40	3,15
Silicona SF 1202	3
Cetiol Oe	1
Vaselina Codex	2,5
Estearato de glicerina	6
Pentanoato de decilo	3
Cera de abejas	3
Estearato de PEG 2	1
Benzoato de alcohol C12-15	1
Fenonip	0,7
Sepigel 305	0,5
TOTAL	100%

5 **Ejemplo 2: evaluación *in vitro* del efecto de las composiciones 1.1, 1.2, 1.3 y placebo sobre el metabolismo de los lípidos epidérmicos en un modelo organotípico de piel humana entera en cultivo**

10 A continuación, se utilizan las abreviaturas siguientes:

- 15 EGF: factor de crecimiento epidérmico;
 CCM: cromatografía de capa fina;
 MCF: medio de cultivo de los disco de piel humana;
 MIF: medio de incubación de los discos de piel humana;
 PBS: tampón de fosfato salino.

El objeto de este estudio es estudiar el efecto de las cuatro composiciones 1.1, 1.2, 1.3 y placebo descritas aquí arriba sobre el metabolismo de los lípidos epidérmicos.

20 El estudio se realiza *in vitro* en un modelo organotípico de piel humana entera en cultivo. Se utilizan dos técnicas sucesivamente:

- medir la incorporación de acetato radiomarcado de carbono 14 en el *totum* de los lípidos epidérmicos neosintetizados;
- 25 - analizar en cromatografía de capa fina para separar las principales clases de lípidos epidérmicos radiomarcados neosintetizados.

El efecto de los productos en el ensayo se compara al observado en presencia del factor de crecimiento epidérmico (EGF), diluido en el medio de cultivo de los discos de piel humana, y en presencia de una formulación cosmética comercializada que contiene ácido láctico. El EGF y el ácido láctico estimulan ambos, de manera conocida, la síntesis de las ceramidas mediante los queratinocitos (Ponec M., Gibas S., Weerheim A., Kempenaar J., Mulder A. y Mommaas A.M. – Epidermal growth factor and temperature regulate keratinocytes differentiation – Arch. Dermatol. Res., 1997, 289, 317-326; y Rawlings A.V., Davies A., Carlomusto M., Pillai S. Áng. K., Kosturbo R., Verdejo P., Feinberg C., Nguyen L. y Chandar P. – Effect of lactic acid isomers on keratinocyte ceramide synthesis, stratum corneum lipid levels and stratum corneum barrier function – Arch. Dermatol. Res., 1996, 288, 383-390).

10 1) Materiales y método

1.1) Productos de ensayo, productos de referencia y reactivos

15 Se han preparado las composiciones 1.1, 1.2, 1.3 y placebo tal como se describe aquí arriba. El EGF provenía de R&D SYSTEMS. La formulación cosmética que contiene ácido láctico, denominada a continuación "ácido láctico", se compró en la red de distribución de grandes superficies.

20 La disolución de enjuagado de los discos de piel humana después de la incubación es el tampón PBS: NaCl 8 g/l; Na₂HPO₄ 1,15 g/l; KH₂PO₄ 0,2 g/l; KCl 0,2 g/l; CaCl₂ 0,1 g/l; MgCl₂ 0,1 g/l; pH 7,4.

Los otros reactivos, de calidad analítica, provienen de CARLO ERBA, GIBCO y SIGMA, salvo indicación contraria.

1.2) Sistema de ensayo

25 Se recogió un fragmento de piel humana tras una operación de una plastia abdominal. Ésta se realizó en una mujer de 24 años (sujeto 10129). Se cortaron discos de piel de 8 mm de diámetro con la ayuda de un sacabocados.

30 Los discos de piel se depositan en bote. Los botes se disponen en pocillos de cultivo que contiene el medio MCF, compuesto del medio MEM/M199 (3/4, 1/4; v/v) al que se le ha añadido penicilina (50 UI/ml), estreptomicina (50 µg/ml), bicarbonato de sodio (0,2 %, p/v) y SVF (2%, v/v).

1.3) Incubación de los productos de ensayo y de los productos de referencia con el sistema de ensayo

35 Los productos en ensayo se ensayan no diluidos. Se depositan en el centro de cada disco de piel humana, a razón de 10 mg/cm². El medio de incubación de los discos de piel humana (medio MIF) está compuesto del medio MCF que contiene 1 µCi/ml de acetato marcado con carbono 14 (AMERSHAM, actividad específica: 57 mCi/mmoles).

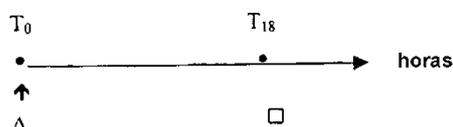
El EGF se ensaya con 10 ng/ml en el medio MIF. Se utiliza el ácido láctico en aplicación tópica (10 mg/cm²).

40 Los discos de piel humana se incuban en presencia de los productos de ensayo y de los productos de referencia durante 18 horas a 37°C en una atmósfera húmeda que contiene 5% de CO₂.

Se incuban discos de piel testigo en paralelo, en ausencia de productos de ensayo y de producto de referencia.

45 Cada condición experimental se realiza por cuadruplicado.

Se utiliza la escala de tiempo siguiente:



50 ↑: aplicación tópica de los productos de ensayo y del producto de referencia y dilución del EGF en el medio de incubación de los discos de piel

Δ: adición de acetato marcado con carbono 14 en el medio de cultivo

55 □: disolución dermis/epidermis, y evaluación de los efectos

1.4) Evaluación de los efectos

60 1.4.1) Neosíntesis de los lípidos epidérmicos totales

Al final de la incubación, los discos de piel humana se enjuagan con abundante tampón PBS. La epidermis de cada

disco de piel se disocia de la dermis mediante un choque térmico controlado (agua MilliQ, 2 min., 62°C). La epidermis así disociada se digiere mediante tripsina (ICN, 1%, p/v) durante una noche a 37°C. La disociación celular se facilita mediante acción de los ultrasonidos.

5 Los lípidos neosintetizados, marcados con carbono 14, se extraen mediante partición entre una fase orgánica (metanol/cloroformo, 1/4, v/v) y una fase acuosa (cloruro de potasio 0,25 M). La fase orgánica se evapora con nitrógeno, y los restos se recogen en una mezcla cloroformo/metanol, 2/1 (v/v).

10 La radioactividad de cada muestra, que corresponde a la cantidad de acetato incorporado en los lípidos neosintetizados, se mide mediante centelleo de líquidos.

Los resultados se expresan en cpm/mg de epidermis.

1.4.2) Naturaleza de los lípidos epidérmicos neosintetizados

15 A partir de las muestras de lípidos extraídos, se depositan alícuotas de 20 µl, que corresponden a 3700 cpm, sobre placas de cromatografía de sílice 60 (MERCK).

Éstas se desarrollan en tres solventes sucesivos:

- 20
- cloroformo/acetona/metanol, 38/2/10 (v/v/v),
 - cloroformo/acetona/metanol, 40/5/5 (v/v/v),
 - cloroformo/acetato de etilo/éter/metanol, 36/10/3/1 (v/v/v/v).

25 Este sistema permite separar el sulfato de colesterol, los cerebrósidos, las ceramidas, el colesterol y los tri- + di-glicéridos. Los lípidos más polares, llamados a continuación "lípidos polares", siguen en el punto de depósito.

30 Después, las placas de sílice se exponen con películas para autorradiografía durante 15 días (AMERSHAM, Hyperfilm beta max).

La posición de las distintas clases de lípidos - lípidos polares, sulfato de colesterol, cerebrósidos, ceramidas 1 y 2, colesterol y tri- + di-glicéridos - se determina con la ayuda de los estándares apropiados.

35 La radioactividad de los puntos, separados y revelados gracias a la autorradiografía, se calcula con un analizador de radioactividad argón-metano sobre capa fina (BERTHOLD). Los resultados se expresan en porcentajes de la radioactividad de los lípidos totales neosintetizados y depositados en la CCM.

1.5) Tratamiento de datos

40 Los grupos de datos (grupo testigo y grupos tratados) se comparan mediante análisis de la varianza con un factor (ANOVA 1, $p < 0,05$), seguido por un ensayo de Dunnett.

2) Resultados

45 Después de una noche de incubación en presencia de los discos de piel humana, las composiciones de ensayo y las composiciones de referencia no tienen efecto significativo sobre la neosíntesis de los lípidos epidérmicos totales (tabla 3.1). Por el contrario, modifican de manera notable la proporción de los distintos lípidos epidérmicos en este *totum*:

- 50
- el EGF al 10 ng/ml disminuía en 46% la neosíntesis del sulfato de colesterol, y aumentaba en 55% la neosíntesis de la ceramida 2 (tabla 3.2);
 - el ácido láctico aumenta en un factor de 1,59 la neosíntesis de los cerebrósidos (tabla 3.2);
- 55
- la composición 1.1 aumenta en un factor de 2,26 y de 4,61 la neosíntesis respectiva de las ceramidas 1 y 2, en un factor de 5,04 la neosíntesis del colesterol. Disminuye en 73% la neosíntesis de los tri- y di-glicéridos (tabla 3.3);
- 60
- la composición 1.2 aumenta en un factor de 1,32 la neosíntesis del sulfato de colesterol, en un factor de 2,47 y de 2,51 la neosíntesis respectiva de las ceramidas 1 y 2, en un factor de 4,62 la neosíntesis del colesterol. Disminuye en un 77% la neosíntesis de los tri- y di-glicéridos (tabla 3.2);
- 65
- la composición 1.3 aumenta en un factor de 1,24 la neosíntesis del sulfato de colesterol, en un factor de 1,59 y de 3,66 la neosíntesis respectiva de las ceramidas 1 y 2, en un factor de 4,14 la neosíntesis del colesterol. Disminuye en un 84% la neosíntesis de los tri- y di-glicéridos (tabla 3.2);

- la composición placebo disminuye en un 59% la síntesis de los tri- y di-glicéridos (tabla 3.3) sin provocar aumento significativo de los distintos lípidos epidérmicos analizados.

5 En conclusión, en las condiciones experimentales elegidas, las composiciones 1.1, 1.2, 1.3 y placebo no tienen efecto significativo sobre la neosíntesis de los lípidos epidérmicos totales.

Por el contrario, éstas modifican de manera significativa la proporción de las distintas clases de los lípidos epidérmicos separados en cromatografía de capa fina en el *totum*.

10 Éstas disminuyen la neosíntesis de los tri- y di-glicéridos a favor de otros lípidos epidérmicos.

La composición 1.1 aumenta la neosíntesis del colesterol (sin modificación de la neosíntesis del sulfato de colesterol), y la neosíntesis de las ceramidas.

15 Las composiciones 1.2 y 1.3 aumentan la neosíntesis del sulfato de colesterol y del colesterol, y la neosíntesis de las ceramidas.

La composición placebo no provoca aumento significativo de los distintos lípidos epidérmicos analizados.

20 3) Tablas de resultados

Tabla 3.1): Efecto de las composiciones 1.1, 1.2, 1.3 y placebo, así como del EGF y de una formulación cosmética que contiene ácido láctico, sobre la neosíntesis de los lípidos epidérmicos totales en discos de piel humana entera, después de 18 horas de incubación

25

Testigo	EGF 10 ng/ml	Ácido láctico	Comp. 1.2	Comp. 1.3	Comp. 1.1	Comp. placebo
4183,35	3104,63	1864,31	2479,26	3646,42	873,10	1506,12
4407,89	5043,66	4919,12	3858,70	5255,70	3726,00	4154,88
3691,69	3606,76	4027,67	6571,13	3900,53	3802,63	4429,96
1062,72	4565,02	1076,21	2457,78	3209,16	905,55	2373,94
3336,41	4080,02	2971,83	3841,72	4002,95	2326,82	3116,23
+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
1545,02	883,02	1800,62	1934,04	882,63	1660,22	1408,09
<i>100</i>	<i>122</i>	<i>89</i>	<i>115</i>	<i>120</i>	<i>70</i>	<i>93</i>

Los resultados se expresan en cpm/mg de epidermis.

En negrita: media y desviación típica

En itálica: porcentaje del grupo testigo

30 *: media significativamente diferente del grupo testigo (p<0,05)

Tabla 3.2): Efecto de las composiciones 1.2 y 1.3, así como del EGF y de una formulación cosmética que contiene ácido láctico, sobre la neosíntesis de los lípidos polares, del sulfato de colesterol, de los cerebrósidos, de las ceramidas 1 y 2, del colesterol y de los tri- + di-glicéridos en discos de piel humana entera, después de 18 horas de incubación

35

Producto	Lípidos polares	Sulfato de colesterol	Cerebrósidos	Ceramida 1	Ceramida 2	Colesterol	Tri- + di-glicéridos
Testigo	28,94	6,04	1,89	2,03	2,03	5,23	50,83
	24,96	4,80	2,08	2,67	2,07	5,04	53,76
	31,74	6,26	4,02	2,71	2,15	7,89	45,23
	42,90	5,12	4,44	1,67	1,47	5,61	38,84
	32,14	5,56	3,11	2,27	1,93	6,69	47,17
	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
7,70	0,71	1,31	0,51	0,31	1,60	6,58	
<i>100</i>	<i>100</i>	<i>100</i>	<i>100</i>	<i>100</i>	<i>100</i>	<i>100</i>	
EGF 10 ng/ml	57,27	2,31	2,87	2,02	3,81	7,07	42,67
	34,42	3,69	3,82	1,41	2,38	9,46	44,82
	27,69	3,44	4,77	3,41	2,74	7,86	50,08
	33,53	2,57	4,02	4,02	3,05	9,99	42,83
	38,23	3,00*	3,87	2,72	3,00*	8,60	45,10
	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
13,04	0,67	0,78	1,21	0,61	1,36	3,46	
<i>119</i>	<i>54</i>	<i>125</i>	<i>120</i>	<i>155</i>	<i>128</i>	<i>96</i>	
Ácido láctico	49,20	4,07	4,46	2,37	1,70	7,77	33,43
	33,04	4,16	4,54	2,64	3,32	9,72	42,58

Producto	Lípidos polares	Sulfato de colesterol	Cerebrósidos	Ceramida 1	Ceramida 2	Colesterol	Tri- + di-glicéridos
	64,49	5,90	6,07	2,94	2,57	8,07	31,95
	53,51	4,25	4,68	2,58	1,44	8,67	24,86
	50,06	4,60	4,94*	2,63	2,26	8,56	33,21
	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
	13,05	0,87	0,76	0,24	0,86	0,86	7,28
Composición 1.2	156	83	159	116	117	128	70
	24,57	6,89	4,41	2,78	6,86	44,35	10,13
	28,71	8,34	5,91	5,94	3,34	35,04	12,72
	33,09	6,86	4,02	4,55	4,79	36,97	9,72
	35,78	7,35	7,76	9,20	4,37	34,01	11,52
Composición 1.3	30,54	7,36*	5,53	5,62*	4,84*	37,59*	11,02*
	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
	4,93	0,69	1,70	2,72	1,48	4,67	1,37
	95	132	178	247	251	562	23
	38,88	6,23	6,23	3,20	8,92	28,63	7,92
	43,70	8,25	4,55	3,51	7,25	24,34	8,41
	37,70	6,88	3,97	3,52	6,69	33,55	7,68
	47,94	6,15	6,13	4,24	5,40	24,30	5,85
	42,06	6,88*	5,22	3,62*	7,07*	27,71*	7,47*
	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
	4,70	0,97	1,13	0,44	1,46	4,39	1,12
	131	124	168	159	366	414	16

Los resultados se expresan en porcentaje de lípidos totales radiomarcados depositados sobre la CCM.

En negrita: media y desviación típica

En itálica: porcentaje del grupo testigo

5 *: media significativamente diferente del grupo testigo (p<0,05)

10 **Tabla 3.3): Efecto de las composiciones 1.1 y placebo sobre la neosíntesis de los lípidos polares, del sulfato de colesterol, de los cerebrósidos, de las ceramidas 1 y 2, del colesterol y de los tri- + di-glicéridos en discos de piel humana entera, después de 18 horas de incubación**

Producto	Lípidos polares	Sulfato de colesterol	Cerebrósidos	Ceramida 1	Ceramida 2	Colesterol	Tri- + di-glicéridos
Testigo	28,94	6,04	1,89	2,03	2,03	8,23	50,83
	24,96	4,80	2,08	2,67	2,07	5,04	53,76
	31,74	6,26	4,02	2,71	2,15	7,89	45,23
	42,90	5,12	4,44	1,67	1,47	5,61	38,84
	32,14	5,56	3,11	2,27	1,93	6,69	47,17
Composición 1.1	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
	7,70	0,71	1,31	0,51	0,31	1,60	6,58
	100	100	100	100	100	100	100
	37,24	6,43	4,35	5,12	8,38	32,19	16,28
	32,48	4,83	5,45	4,22	7,77	32,51	12,74
Composición placebo	31,92	3,81	5,68	5,43	8,06	32,23	10,86
	25,87	4,41	4,49	5,75	11,37	38,00	10,11
	31,88	4,87	4,99	5,13*	8,90*	33,73*	12,50*
	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
	4,66	1,12	0,67	0,66	1,67	2,85	2,75
Composición placebo	99	88	161	226	461	504	26
	73,67	9,27	7,69	2,44	2,05	3,03	18,60
	58,70	11,03	7,60	2,51	3,39	3,71	13,07
	55,90	6,63	3,71	4,21	3,67	8,66	17,20
	63,39	5,69	4,48	4,17	3,35	4,93	27,98
	62,92	8,16	5,87	3,33	3,12	5,08	19,21*
	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
	7,81	2,44	2,07	0,99	0,72	2,51	6,30
	196	147	189	147	161	76	41

Los resultados se expresan en porcentaje de lípidos totales radiomarcados depositados sobre la CCM.

En negrita: media y desviación típica

En itálica: porcentaje del grupo testigo

*: media significativamente diferente del grupo testigo ($p < 0,05$)

Ejemplo 3: composición de una crema para pieles atópicas

Fórmula INCI	%
	CSP 100
Water	15
Glycerin	2
Petrolatum	5
Hydrogenated Palm Kernel Oil	5
Caprylic/Capric Triglycerides	1
Cyclomethicone	4
Sucrose Distearate	3
Dextrin	1
Sunflower (Heliantus Annuus) seed Oil Unsaponifiables (1)	2
Squalane	1
Candelilla (Euphorbia Cerifera) Wax	2
Sucrose Stearate	1
Oat (Avena Sativa) Flour	0,2
Dimethiconol	0,4
Methylparaben	0,3
Propylparaben	0,2
Xanthan Gum	0,2
Ceramide 3	100%
Total:	

(1) : Oleodestilado de girasol-1 del ejemplo 1

Ejemplo 4: composición de un aceite para baño para pieles atópicas

Fórmula INCI	%
	QSP 100
Sunflower (Helianthus Annuus) Seed Oil	15
Octyl Cocoate	15
Sweet almond (Prunus Amygdalus Dulcis) Oil	1
Mineral Oil	5
PEG-6 Isostearate	60
Sunflower (Helianthus Annuus) seed Oil Unsaponifiables (1)	5
Chamomile (Anthemis Nobilis) Oil	1
Propylene Glycol Dipelargonate	1
Lecithin	0,5
Laureth-2	0,5
Tocopherol	0,06
Ascorbyl palmitate	100 %
Total :	

(1): Oleodestilado de girasol-1 del ejemplo 1

Ejemplo 5: estudio clínico para evaluar el efecto de cuidados de la composición 1.1 del ejemplo 1 y verificar su buena tolerancia local cutánea, bajo control dermatológico, tras aplicaciones únicas y repetidas durante 4 semanas, en el voluntario adulto "atópico"

1) Material y método

1.1 Objeto del estudio

Se trata de evaluar, por un lado, el efecto de cuidados de un producto cosmético, mediante diversas mediciones biometrológicas asociadas a evaluaciones clínicas, y de verificar por otra parte, su buena tolerancia local cutánea, tras aplicaciones cutáneas únicas y repetidas durante 4 semanas, en el voluntario adulto "atópico", sobre la piel del cuerpo muy seca y escamosa

1.2 Pertinencia del ensayo

Evaluaciones, en "doble ciego", basadas en:

- los principios de conductividad eléctrica de la piel, ampliamente descritos para determinar el estado de hidratación de las capas superiores de la epidermis (Tagami H. *et al.*, 1980; Korstanje *et al.*, 1992);

- el principio de la fotometría (mediciones sebumétricas), que permiten evaluar el efecto relipidante de un producto cosmético;
- 5 - el análisis en microscopía óptica de "biopsias" de superficie, realizadas por '*stripping*', con la ayuda de cola cianoacrilato, que permite determinar el efecto de un producto cosmético en la Red Micro Depresionaria (R.M.D.);
- 10 - una evaluación clínica por parte del Director del Estudio, una autoevaluación por parte del panelista y un cuestionario.

1.3 Criterios de inclusión

15 Voluntario "atópico" con la piel del cuerpo seca a muy seca y ligeramente escamosa (puntuación sequedad ≥ 5 , en una escala del 1 al 9).

1.4 Población estudiada

20 18 voluntarios adultos de sexo femenino (o 20 para la cinética), "atópicos", de 20 a 28 años de edad, con la piel seca o muy seca (2 abandonos no relacionados con las aplicaciones).

1.5 Modalidades de aplicación

25 Aplicación única: 0,07 ml de producto, o sea $2 \mu\text{l}/\text{cm}^2$, sobre una o dos zonas de 35 cm^2 aproximadamente delimitada a nivel de la piel de la pierna derecha o izquierda, según una aleatorización al azar. Se ha delimitado asimismo una zona de control para cada tipo de mediciones (corneometría y sebumetría).

30 Utilizaciones repetidas: 2 veces al día, en las condiciones normales de utilización, durante 4 semanas consecutivas, por parte del propio voluntario en su domicilio, en el hemicuerpo.

1.6 Metodología

35 Aplicación única: medición de la capacidad eléctrica con la ayuda de un Corneómetrotm (Courage + Khazaka electronic GmbH, Alemania) y de la tasa inicial de lípidos cutáneos de superficie con la ayuda del SebúmetroTM SM 810 PC (Courage y Khazaka) a nivel de las zonas tratadas con el producto estudiado (cinética de hidratación solamente), así como a nivel de una zona de control no tratada (una zona de control por cada tipo de medición) antes, y después de 1, 2, 3 y 24 horas aproximadamente tras la aplicación de los productos.

40 Utilizaciones repetidas:

- medición de la capacidad eléctrica con la ayuda de un Corneómetrotm (Courage + Khazaka electronic GmbH, Alemania) a nivel de las zonas tratadas con el producto estudiado antes, y después tras las 4 semanas de utilización del producto;
- 45 - realización de "biopsias" de superficie mediante '*stripping*', y después análisis por microscopía óptica, según unas escalas lineales semi-estructuradas de 12 cm, teniendo en cuenta la nitidez de la Red MicroDepresionaria y el aspecto de superficie, antes y después tras las 4 semanas de aplicaciones.
- 50 - evaluación clínica por parte del Investigador del Estudio y autoevaluación por parte de los panelistas, de la "sequedad", de la "rugosidad" y de la "descamación" de la piel, en base a las puntuaciones clínicas o escalas visuales analógicas, en los mismos tiempos que anteriormente;
- apreciación de la tolerancia local cutánea del producto por parte del Dermatólogo, tras las 4 semanas de utilización;
- 55 - temperatura y humedad relativa reguladas y controladas en cada tiempo del ensayo ($T^a = 22 \pm 2^\circ\text{C}$ y $\text{HR} = 50 \pm 5\%$).

1.7 Estadísticas

60 Mediciones instrumentales (corneometría y sebumetría): ANOVA y ensayo de comparaciones múltiples ($p < 0,05$) que se refieren a los valores absolutos y a las diferencias ($\Delta \text{Tx} - \text{T0}$).

65 R.M.D., Escalas analógicas y puntuaciones clínicas: ensayo de Wilcoxon en series emparejadas ('*two-tail*', $p < 0,05$).

Cálculo de los porcentajes de variación de los parámetros evaluados durante el estudio.

2) Resultados

2.1 EFECTO SOBRE LA TASA DE LÍPIDOS CUTÁNEOS DE SUPERFICIE TRAS LA APLICACIÓN ÚNICA (Sebúmetro™)

Se constata una elevación estadísticamente significativa de la tasa de lípidos cutáneos de superficie con respecto a las mediciones iniciales y a los valores extraídos a nivel de la zona de control, 1 y después 2 y 3 horas aproximadamente tras la primera aplicación, que traduce un claro efecto relipidante inmediato, no evidenciado 24 horas aproximadamente tras la aplicación (que refleja una absorción total de la composición 1.1, sin presencia de película grasa residual en la superficie de la piel).

2.2 EFECTO SOBRE EL GRADO DE HIDRATACIÓN DE LAS CAPAS SUPERIORES DE LA EPIDERMIS TRAS LAS APLICACIONES ÚNICA Y REPETIDAS (Corneómetro™)

- Tras la aplicación única (n = 20)

Se constata una elevación estadísticamente significativa de la capacidad eléctrica con respecto a las mediciones iniciales y a los valores extraídos a nivel de la zona de control, 1 y después 2, 3 y 24 horas aproximadamente tras la primera aplicación de la composición 1.1.

- Tras 4 semanas de utilizaciones repetidas (n = 18)

Se constata una elevación estadísticamente significativa de la capacidad eléctrica con respecto a las mediciones iniciales.

TABLA 5.1

GANANCIA DE HIDRATACIÓN	Zona de control	COMPOSICIÓN 1.1 (EJEMPLO 1)
T 1 hora	+ 0,0%	+ 48,6% °
T 2 horas	+ 1,0%	+ 58,7% °
T 3 horas	+ 0,5%	+ 64,4% °
T 24 horas	+ 2,9%	+ 34,2% °
T 4 semanas		+ 22,4%

°: aumento estadísticamente significativo en comparación con la zona de control no tratada

2.3 EFECTO SOBRE LA RED MICRODEPRESIONARIA

(análisis en microscopía óptica de "biopsias" de superficie: escales lineales semi-estructuradas de 12 cm)

Se constata una reestructuración estadísticamente significativa de la Red MicroDepresionaria, tras 4 semanas de aplicaciones.

TABLA 5.2

	COMPOSICIÓN 1.1 (EJEMPLO 1)
Micro relieve	+ 10%
Aspecto de superficie	+ 52%

2.4 EVALUACIÓN CLÍNICA POR PARTE DEL DIRECTOR DEL ESTUDIO

Puntuaciones clínicas en 9 puntos)

Se observa una variación estadísticamente significativa de los criterios de valoración siguientes, tras 4 semanas de aplicación:

TABLA 5.3

	COMPOSICIÓN 1.1 (EJEMPLO 1)
Sequedad de la piel	-54% (p = 0,0002)
Rugosidad de la piel	-52% (p = 0,0002)
Descamación	-54% (p = 0,0004)

2.5 AUTOEVALUACIÓN POR PARTE DE LOS VOLUNTARIOS

(escalas visuales analógicas en 10 puntos)

5 Se observa una variación estadísticamente significativa de los criterios de valoración siguientes, tras 4 semanas de aplicación:

TABLA 5.4

	COMPOSICIÓN 1.1 (EJEMPLO 1)
Sequedad de la piel	-60% ($p = 0,0002$)
Rugosidad de la piel	-55% ($p = 0,0002$)
Descamación	-60% ($p = 0,0002$)

10

3) Conclusión

15

Como conclusión, la aplicación cutánea única de la composición 1.1 en 20 voluntarios adultos de sexo femenino "atópicos", con la piel seca a muy seca, en comparación con una zona de control no tratada (en doble ciego), ha provocado:

20

- un efecto estadísticamente significativo sobre la tasa de lípidos cutáneos de las superficies (mediciones fotométricas), en comparación con una zona de control no tratada, que traduce un claro efecto relipidante inmediato, sin presencia de película grasa residual en la superficie de la piel;
- un efecto marcado sobre el grado de hidratación de las capas superiores de la epidermis (mediciones de la capacidad eléctrica), 1, 2, 3 y 24 horas aproximadamente tras la aplicación, que traduce una excelente remanencia.

25

Las aplicaciones repetidas, 2 veces al día durante 4 semanas consecutivas, en las condiciones normales de utilización, para un panel de 18 sujetos adultos de sexo femenino, han provocado por otra parte:

30

- un efecto estadísticamente significativo sobre el grado de hidratación de las capas superiores de la epidermis;
- una reestructuración estadísticamente significativa de la red microdepressionaria;
- una mejora estadísticamente significativa del aspecto de la piel (sequedad, rugosidad y descamación).

35

Se ha formulado asimismo una valoración positiva por parte de la mayoría de panelistas para la eficacia de la composición 1.1 como "crema de cuidados para pieles secas", así como para sus cualidades cosméticas.

Las aplicaciones de la composición 1.1 estudiada han resultado ser, por otra parte, bien toleradas.

40

El conjunto de estos resultados permite justificar, por lo tanto, para la composición 1.1, las propiedades siguientes:

45

- un efecto relipidante inmediato,
- un efecto hidratante inmediato y de larga duración de las capas superiores de la epidermis,
- una mejora del aspecto de la piel; y
- una tolerancia y eficacia comprobadas bajo control dermatológico.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización de por lo menos un producto aceite de girasol seleccionado de entre el grupo constituido por los oleodestilados de aceite de girasol, los insaponificables de aceite de girasol, y sus mezclas, para la preparación de una composición destinada al tratamiento de las pieles secas, de las pieles que han estado sometidas a una radiación actínica, en particular una radiación UV, de las pieles sensibles, de las pieles irritadas, de las pieles reactivas, de la descamación cutánea, del prurito, de la ictiosis, del acné, de la xerosis, o de la dermatitis atópica.
- 10 2. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada porque los insaponificables y los oleodestilados de aceite de girasol se seleccionan de entre el grupo constituido por los insaponificables y oleodestilados ricos en tocoferoles y/o en fitoesteroles.
- 15 3. Utilización según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque la composición está destinada a una aplicación tópica.
4. Utilización según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque la composición está destinada a una administración oral.
- 20 5. Utilización cosmética no terapéutica de por lo menos un producto de aceite de girasol seleccionado de entre el grupo constituido por los oleodestilados de aceite de girasol, los insaponificables de aceite de girasol, y sus mezclas, para tratar los trastornos relacionados con el envejecimiento de la piel, de las mucosas contiguas y/o de los faneros, para tratar los trastornos relacionados con la desecación de la piel, de las mucosas contiguas y/o de los faneros, o para tratar los trastornos de la piel, de las mucosas contiguas y/o de los faneros que resultan de una exposición a una radiación actínica, en particular una radiación UV.
- 25 6. Utilización cosmética según la reivindicación 5, caracterizada porque el producto de aceite de girasol está destinado a una aplicación tópica.
- 30 7. Utilización cosmética según la reivindicación 5, caracterizada porque el producto de aceite de girasol está destinado a una administración oral.