

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 784**

51 Int. Cl.:

A61K 8/30 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 47/06 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2012 E 12746329 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015 EP 2744474**

54 Título: **Composición médica de protección cutánea con una combinación de principios activos que mejoran la barrera cutánea**

30 Prioridad:

18.08.2011 DE 102011110909

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

08.02.2016

73 Titular/es:

PAUL HARTMANN AG (50.0%)
Paul-Hartmann-Strasse 12
89522 Heidenheim, DE y
DEB IP LIMITED (50.0%)

72 Inventor/es:

SMOLA, HANS;
KAGAN-HOPER, MARINA;
HEISLER, ECKHARD;
ALLEF, PETRA y
MANGEN, THOMAS

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 558 784 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

Composición médica de protección cutánea con una combinación de principios activos que mejoran la barrera cutánea

5 La presente invención se refiere a composiciones que contienen una combinación de principios activos a base de aceite de almendras, ácidos grasos de aceite de linaza, aminoácidos y creatina para su empleo con fines médicos-dermatológicos. Las composiciones son adecuadas para la limpieza, el cuidado y para la protección de la piel humana, en particular de la piel deteriorada en la barrera.

10 A medida que avanza la edad, la piel presenta un desequilibrio creciente entre la constitución y la degradación de colágeno, uno de los componentes principales de la dermis, en dirección a la degradación. La causa de ello son, entre otros, una baja tasa de colágeno nuevo sintetizado y una actividad incrementada de enzimas que degradan colágeno tales como colagenasa MMP-1. Además, con la edad disminuye la capacidad de regeneración de la piel. Por lo tanto, la piel madura, en particular cuando está expuesta a influencias desfavorables del entorno tales como presión, ventilación deficiente o humedad, requiere un cuidado especial. Influencias desfavorables de este tipo se manifiestan a menudo en el caso de disfunciones corporales tales como incontinencia.

15 Los productos de acuerdo con la invención ofrecen al hombre con una piel dañada en la barrera, ante todo, un efecto protector y nutritivo. La necesidad de productos de este tipo existe, en particular, en la denominada piel envejecida.

20 Por piel envejecida se entiende el envejecimiento visible de la piel a partir de los 50 años de edad, en particular a partir de los 65 años de edad. Comprende tanto el envejecimiento natural, es decir, el envejecimiento genéticamente programado, el denominado envejecimiento intrínseco o envejecimiento con el tiempo, como también el denominado envejecimiento extrínseco o foto-envejecimiento condicionado por noxas físicas, químicas y microbiológicas. El envejecimiento de la piel va acompañado de una reducción estructural de la piel, es decir, la piel se vuelve más fina en todas las capas y más pobre en células y estructuras funcionales. Con ello, se pierde en parte la función de barrera de la piel, véase *Hautkrankheiten und Hautpflege im Alter*, O.P. Hornstein, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2002.

30 Síntomas de la piel envejecida son, piel seca, picor persistente condicionado por la piel seca (Norman RA. *Geriatric dermatology. Dermatol Ther.* 2003; 16:260-8) o también, independientemente de ello, arrugas y manchas pigmentarias. En particular, la sequedad de la piel (xerosis) puede conducir a un prurito intenso (Norman RA. *Xerosis and pruritus in the elderly: recognition and management. Dermatol Ther.* 2003; 16:254-9) y puede ser percibida en casos particulares como piel sensible. Trabajos más recientes sugieren que la piel seca está emparejada con mutaciones en el gen filagrina (Sergeant et al., *Heterozygous null alleles in filaggrin contribute to clinical dry skin in young adults and the elderly. J Invest Dermatol.* 2009 129:1042-5). Mutaciones de filagrina han sido relacionadas de nuevo con el factor hidratante natural, NMF (Kezic et al., *Natural moisturizing factor components in the stratum corneum as biomarkers of filaggrin genotype: evaluation of minimally invasive methods. Br J Dermatol.* 2009 161:1098-104) y pueden explicar bien la piel seca y la alteración de la barrera acompañada de ello. NMF por la degradación de filagrina en aminoácidos que continúan siendo degradados, entre otros, en ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico (PCA) y ácido urocánico (UCA) en el estrato córneo. Si se considera el aminograma de profilagrina (Secuencia de Referencia del NCBI: NP_002007.1) a partir de la cual, mediante proteólisis, se forma filagrina en las capas más superiores de la piel, llaman la atención diferencias especiales con respecto a la albúmina sérica humana (Secuencia de Referencia del NCBI: NP_000468.1) en el caso de la distribución relativa de los aminoácidos contenidos en ella. NMF, pero también aminoácidos, son reducidos por procesos de lavado u oclusión y se forman de nuevo en la fase de reposición (Robinson et al., *Natural moisturizing factors (NMF) in the stratum corneum (SC). I. Effects of lipid extraction and soaking. J Cosmet Sci.* 2010 61:13-22. Robinson et al., *Natural moisturizing factors (NMF) in the stratum corneum (SC). II. Regeneration of NMF over time after soaking. J Cosmet Sci.* 2010 61:23-9. Visscher et al., *Regional variation in the free amino acids in the stratum corneum. Int J Cosmet Sci.* 2010 61:303-9. Visscher et al., *Stratum corneum free amino acids following barrier perturbation and repair. Int J Cosmet Sci.* 2011 33: 80-9).

50 El documento DE 10 2007 031 452 da a conocer composiciones cosméticas y dermatológicas donantes de humedad con una combinación de diferentes potenciadores que mejoran claramente desde el exterior el efecto de humectantes habituales para el tratamiento de piel seca. Además, esta publicación enumera una cantidad casi incalculable de diferentes sustancias aditivas adicionales.

El documento US 2008/0193393 da a conocer un sistema de administración para componentes aplicados por vía tópica, conteniendo este sistema obligatoriamente un ácido graso, un fosfolípido y un aceite en una relación determinada de porcentajes en peso entre sí.

5 El documento US 2008/0268077 da a conocer un procedimiento para potenciar la función de barrera de piel dañada, en el que se ha de emplear una mezcla de una ceramida y/o de una pseudoceramida junto con un principio activo que actúa frente a irritaciones de la piel tal como bisabolol, pantenol, extractos de jengibre y mezclas de los mismos.

El documento US 2010/0286102 describe formulaciones cosméticas o farmacéuticas para la piel o el cabello que contienen una o varias ceramidas y/o pseudoceramidas y (alfa-)bisabolol.

10 Ghadially el al., The Journal of Clinical Investigation, Inc. (1995), págs. 2281-2290, describe la función de barrera de la piel humana. Con la edad, la piel humana se vuelve más problemática en comparación con la piel joven en relación con la recuperación de la función de barrera después de irritaciones. Esto se demuestra en el caso de la irritación de la piel con un disolvente (acetona) así como en el caso de irritaciones mecánicas (ensayo de la tira adhesiva).

15 El cuidado de la piel con la edad, en particular el cuidado de la piel de personas sin movilidad y/o que padecen incontinencia urinaria y/o de heces y/o decúbito y otras enfermedades por heridas representa, ante estos antecedentes, un reto particular.

20 El objetivo del cuidado de la piel con la edad es regenerar y reforzar la función de barrera remitente de la piel. Además, se han de reducir los síntomas acompañantes tales como piel seca y prurito o irritaciones de la piel. Esto es particularmente necesario, ante todo, también cuando la piel en el caso de personas que sin movilidad y/o que padecen incontinencia urinaria y/o de heces y/o decúbito y otras enfermedades por heridas esté en condiciones, por una parte, ya sólo a una regeneración fisiológica reducida, por ejemplo en virtud de un riego disminuido y, por otra parte, la piel esté expuesta a influencias negativas adicionalmente por el clima ligado a portar productos de incontinencia.

25 Conforme a la invención, se habilitan composiciones médicas de protección cutánea para el cuidado mejorado de la piel con la edad, que contienen una combinación de principios activos que comprenden aceite de almendras, ácidos grasos del aceite de linaza, aminoácidos y creatina en un soporte dermatológicamente compatible. En este caso, la composición tiene en cuenta puntos de vista fisiológicos. Una composición médica de protección cutánea de acuerdo con la invención comprende:

30 Una combinación de principios activos de acuerdo con la invención para el cuidado de la piel envejecida, consistente en los siguientes componentes:

- a) 0,01 a 20% en peso de aceite de almendras,
- b) 0,01 a 1,5% en peso de ácidos grasos de aceite de linaza,
- c) 0,001 a 0,5% en peso de aminoácidos y
- d) 0,01 a 1,5% en peso de creatina,

35 refiriéndose en cada caso los porcentajes en peso indicados a la composición total del producto final.

40 En formas de realización preferidas, la combinación de principios activos se compone de 0,05 a 18% en peso, más preferiblemente de 0,1 a 15% de aceite de almendras, y de manera particularmente preferida de 0,1 a 6% en peso de aceite de almendras; 0,02 a 1,2% en peso, preferiblemente 0,05 a 0,8% en peso de ácidos grasos de aceite de linaza, y de manera particularmente preferida de 0,1 a 0,7% en peso de ácidos grasos de aceite de linaza; 0,002 a 0,3% en peso, preferiblemente 0,005 a 0,15% en peso de aminoácidos, y de manera particularmente preferida de 0,05 a 0,1% en peso de aminoácidos y 0,02 a 1,2% en peso, preferiblemente 0,05 a 0,8% en peso de creatina y de manera particularmente preferida de 0,1 a 0,75% en peso de creatina, refiriéndose los porcentajes en peso en cada caso a la composición total del producto final. Los componentes del producto final se suman hasta 100% en peso.

45 La combinación de principios activos de acuerdo con la invención se incorpora en productos en los que se trata de composiciones médicas de protección cutánea para la aplicación tópica. Productos finales de este tipo contienen, además de la combinación de principios activos de acuerdo con la invención, otras sustancias constitutivas tal como son habituales en composiciones para la aplicación tópica. A ellas pertenecen, a modo de ejemplo, componentes de aceite, emulsionantes, solubilizantes, agentes conservantes, antioxidantes, reguladores de la viscosidad y el pH,

5 colorantes y sustancias aromatizantes, así como agua. Con estas sustancias constitutivas, la combinación de principios activos de acuerdo con la invención se completa hasta 100% en peso de la composición total. En este caso, no es necesario que los componentes individuales de la combinación de principios activos de acuerdo con la invención se reúnan o bien mezclen entre sí primero, sino que los componentes individuales pueden incorporarse en los productos, en función de los requisitos del procedimiento de preparación, también sucesivamente o eventualmente como mezclas de dos o tres componentes con otras sustancias constitutivas.

Alternativamente, la composición médica para el cuidado de la piel de acuerdo con la invención contiene para el cuidado de la piel envejecida una combinación de principios activos a base de los siguientes componentes:

- 10 a) 0,1 a 15% en peso de aceite de almendras,
 b) 0,05 a 0,8% en peso de ácidos grasos de origen vegetal con una relación de ácido graso omega6 a omega3 de 1 a > 1,
 c) 0,005 a 0,15% en peso de aminoácidos, elegidos de uno o varios de los aminoácidos arginina Arg, glutamina Gln, histidina His y serina Ser y/o al menos un factor hidratante natural, preferiblemente ácido pirrolidincarboxílico PCA y/o ácido urocánico UCA,
 15 d) 0,05 a 0,8% en peso de creatina.

En una forma de realización preferida, una combinación de principios activos de acuerdo con la invención contiene aceite de almendras que presenta un contenido de aproximadamente 70-80% de ácido oleico, 10-20% de ácido linoleico, así como 5-10% de ácido palmítico y, eventualmente, además, restos secundarios de otros ácidos.

20 El aceite de almendras es un aceite graso que se obtiene mediante prensado en frío o extracción y subsiguiente refinado de las almendras dulces del almendro (*prunus amygdalus dulcis*). Principalmente, el aceite de almendras se compone de triésteres del glicerol. Dado que el aceite presenta una elevada proporción de ácidos grasos insaturados, se enrancia rápidamente y es fotosensible. Con el fin de impedir el enranciamiento del producto, el aceite almendras debe ser protegido frente a la oxidación por parte del oxígeno del aire así como frente a la luz. En el caso del tratamiento es, por lo tanto, ventajoso trabajar bajo una atmósfera de gas nitrógeno o deben añadirse
 25 antioxidantes que sean adecuados en relación con la compatibilidad con la piel.

Otro componente esencial de la combinación de principios activos de acuerdo con la invención son ácidos grasos de aceite de linaza. El aceite de linaza es un aceite vegetal que se obtiene de linazas.

30 Ácidos grasos libres esenciales de origen vegetal con una relación omega6 a omega 3 de 1 a > 1 (p. ej. según <http://efaeducation.nih.gov/sig/esstable.html> activado por última vez el 09.08.2011) deben abastecer a la piel con ácidos grasos esenciales, debiéndose evitar la liberación a partir de triglicéridos por motivos de la biodisponibilidad. La absorción de los ácidos grasos libres, esenciales, puede tener lugar, con ello, directamente a través de la proteína-1, -2, -3, -4, -5, -6 de transporte de ácidos grasos o translocasa de ácido graso/CD36 (recopilado en Feingold. Thematic review series: skin lipids. The role of epidermal lipids in cutaneous permeability barrier homeostasis. J Lipid Res. 2007 48: 2531-46).

35 El objetivo es reducir el efecto irritante de ácidos grasos omega6 mediante la elección de sustancias de partida adecuadas. Además de ello, algunos ácidos grasos libres tienen un efecto inhibitor del desarrollo sobre bacterias patógenas (recopilación en Desbois et al., Antibacterial free fatty acids: activities, mechanisms of action and biotechnological potential. Appl Microbiol Biotechnol. 2010 85: 1629-42), que pueden perturbar la fisiología de la piel. Junto con las propiedades anti-inflamatorias de la mezcla de ácidos grasos por parte de una elevada proporción de
 40 omega3, se consigue una actividad sinérgica a base de la normalización de la flora cutánea y una escasa actividad irritante de la piel. Para este efecto sinérgico, debe garantizarse la forma de administración en forma de ácidos grasos libres y no como triglicéridos de ácidos grasos.

45 Por ácidos grasos de aceite de linaza (INCI: aceite de linaza, CAS: CAS 68424-45-3, EINECS N° 270-307-6) se entienden ácidos grasos libres que se obtienen a partir de aceite de linaza, el cual es prensado en frío o en caliente bajo presión de las semillas del lino. En función del tipo y procedencia de la linaza y del procedimiento de la obtención de aceite, varía la composición natural del aceite de linaza y de los ácidos grasos de aceite linaza, obtenidos a partir del mismo. La mezcla de ácidos grasos obtenida a partir de linazas contiene ácidos grasos saturados e insaturados una y varias veces, y se distingue por un elevado contenido en ácidos grasos omega3. Los ácidos grasos del aceite de linaza empleados en la composición de principios activos de acuerdo con la invención
 50 presentan una relación de ácidos grasos omega6 a omega 3 de 1 a >1, preferiblemente de 1 a > 2, preferiblemente de 1 > 2,5, preferiblemente de 1 a mayor que o igual a 3 y, preferiblemente, de a lo sumo 1 a 5.

- Además, por ácidos grasos de aceite de linaza se entienden aquellas mezclas de ácidos grasos que son de otro origen natural, en particular vegetal, y presentan una relación de ácidos grasos omega6 a omega3 de 1 a >1. Con ello, quedan abarcadas combinaciones de principios activos que se basan en aceites vegetales con una proporción menor de ácidos grasos omega3 tal como, por ejemplo, aceite de cáñamo (omega6 a omega3, aprox. 3:1), aceite de colza (2:1) o aceite de soja (7:1), y son enriquecidas con ácidos grasos omega3 con el fin de alcanzar una relación de ácidos grasos omega6 a omega3 de 1 a >1. Omega-3 significa que el último doble enlace en la cadena de carbonos insaturada varias veces del ácido graso se presenta - vista desde el extremo carboxi - en el enlace carbono-carbono antepenúltimo. De manera correspondiente, los ácidos grasos omega-6 presentan, en la sexta posición - vista desde el extremo omega - el primer doble enlace.
- 5
- 10 En el caso de los ácidos grasos de aceite de linaza se trata preferiblemente de una mezcla a base de los siguientes ácidos grasos (número de los átomos de C: número de los dobles enlaces) en las proporciones relativas indicadas en cada caso:
- | | | |
|----|--|------------------|
| | ácido palmítico (C16:0) | 4-8%, |
| | ácido esteárico (C18:0) | 2-5%, |
| 15 | ácido oleico (C18:1) | 16-26%, |
| | ácido linoleico (C18:2) | 14-24%, |
| | ácido linolénico (C18:3) | 43-55%, así como |
| | ácidos grasos con cadenas de carbonos que presentan más de 18 átomos de carbono 0,1-2%;
sumándose los datos en porcentaje hasta 100%. | |
- 20 El contenido en ácidos grasos omega3 en forma de ácido linolénico se encuentra en 43-55%, el contenido en ácidos grasos omega6 en forma de ácido linoleico se encuentra en 14-24% (en cada caso referido al componente total de ácido graso de ácido de linaza), la relación de ácidos grasos omega6 a omega3 se encuentra en 1:2 a 1:4.
- Un componente del ácido graso del aceite de linaza preferido se puede obtener bajo el nombre "Cremerac Polyungesättigte Fettsäuren Destillierte Leinölfettsäure" de la razón social Cremer Oleo GmbH & Co. KG, Hamburg.
- 25 Los ácidos grasos libres presentan una actividad antimicrobiana. Sustentan a la flora propia de la piel en el mantenimiento de la envoltura protectora frente a ácidos de la piel. La mejora del efecto barrera del complejo de principios activos sobre la piel envejecida viene provocada de manera determinante por los ácidos grasos del aceite de linaza. Esto se demuestra en una reconstrucción in vitro de la epidermis humana. La transferencia de este efecto observado en el modelo in vitro a la aplicación en la piel envejecida conduce a que se forme una estructura de la piel compacta que es ventajosa con el fin de posibilitar un abastecimiento con humedad desde el interior de las capas de la piel externas.
- 30
- Si la epidermis humana reconstruida in vitro es expuesta a un detergente, entonces se observa al cabo de 240 minutos una pérdida significativa de la viabilidad de las células (> 50%) que están diferenciadas en el medio nutricio estándar, mientras que, por el contrario, las células de un medio nutricio con contenido en ácido graso del aceite de linaza son esencialmente más robustas frente al detergente y no muestran retroceso significativo alguno de la viabilidad, incluso al cabo de 360 minutos. La viabilidad de las células de un medio nutricio con contenido en ácido graso del aceite de linaza está incrementada en un 50% con respecto a las células de un medio nutricio estándar.
- 35
- Otro componente de la combinación de principios activos lo representa 0005 a 0,15% en peso de aminoácidos. Los aminoácidos son de gran importancia para la piel, dado que, por una parte, pueden almacenar de manera eficaz agua y, por consiguiente, son relevantes para la regulación de la humedad de la piel y, por otra parte, sirven como protección natural de la piel frente a radicales libres.
- 40
- En una forma de realización preferida, el componente aminoácido contiene al menos uno o varios de los aminoácidos arginina Arg, glutamina Gln, histidina His y serina Ser y/o al menos un factor hidratante natural, preferiblemente ácido pirrolidincarboxílico PCA y/o ácido urocánico UCA. En otra forma de realización preferida, el componente aminoácido contiene al menos los aminoácidos arginina Arg, glutamina Gln, histidina His y serina Ser, preferiblemente al menos en un 15% referido a la porción de los aminoácidos.
- 45
- Es particularmente preferida un suplemento con aminoácidos que consideran la composición especial de profilagrina y que contiene al menos los aminoácidos arginina Arg, glutamina Gln, histidina His, serina Ser y ácido pirrolidincarboxílico PCA como precursores y componentes del NMF. Asimismo, preferiblemente ha de estar

presente un factor del NMF ya en forma activa tal como, p. ej., ácido pirrolidincarboxílico PCA (ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico y/o ácido urocánico UCA (urocanic acid)).

5 Por lo tanto, es particularmente ventajoso que la combinación de principios activos de acuerdo con la invención contenga al menos los aminoácidos arginina Arg, glutamina Gln, histidina His, serina Ser y, de manera más preferida, adicionalmente a estos aminoácidos, ácido pirrolidincarboxílico PCA y/o UCA (ácido urocánico). Junto con los ácidos grasos libres se refuerza de esta forma la fisiología de la superficie de la piel.

Pueden suplementarse otros aminoácidos particularmente esenciales que sirvan para la constitución o bien la regeneración de la barrera epidérmica como alimentación tópica (efecto nutritivo).

10 Preferiblemente, el contenido en arginina, histidina y serina en una mezcla a base de aminoácidos es de hasta 20% (referido a todos los aminoácidos de la mezcla, correspondiente al 100%). L-arginina, como precursor metabólico de la urea, se acumula, después de su transformación en urea, asimismo en el estrato córneo y, con ello, conduce a una reducción de la sequedad de la piel, pero con la ventaja de que en el caso de la aplicación de L-arginina sobre la piel previamente dañada se evitan efectos secundarios irritantes que pueden aparecer en el caso de la aplicación directa de urea.

15 Un complejo de aminoácidos preferido contiene:

	L-arginina	8,0%
	ácido L-aspártico	5,2%
	ácido L-pirrolidonadecarboxílico	4,27%
	glicina	1,28%
20	L-alanina	1,2%
	L-serina	0,8%
	L-valina	0,64%
	L-prolina	0,4%
	L-treonina	0,4%
25	L-isoleucina	0,4%
	L-histidina	0,16%
	L-fenilalanina	0,16%

30 Puede obtenerse en forma de una disolución acuosa al 50% (otras sustancias constitutivas 15% de L-pirrolidonacarboxilato sódico, 12% de lactato de sodio) bajo el nombre "ProdeW 500" de la razón social Ajinomoto Co. Inc., Tokio Japón.

El cuarto componente de la combinación de principios activos de acuerdo con la invención se compone de 0,05 a 0,8% en peso, referido a la composición total acabada de creatina. Creatina es un ácido orgánico que se sintetiza en el cuerpo humano en el riñón, el hígado y el páncreas. Creatina actúa conjuntamente con otros componentes de la combinación de principios activos y mejora la actividad nutritiva de los productos.

35 Creatina puede añadirse a la formulación, particularmente cuando deba reducirse la reacción inflamatoria de las células de la piel mediante el estrés oxidativo u otros desencadenantes (Lenz et al., The creatine kinase system in human skin: protective effects of creatine against oxidative and UV damage in vitro and in vivo. J Invest Dermatol: 2005: 124:443-52). Este concepto es particularmente conveniente cuando la formulación contenga en combinación tanto creatina como también ácidos grasos libres con un bajo potencial pro-inflamatorio, tal como se da en el caso de un bajo contenido en ácidos grasos omega6. Esto es particularmente deseado en el caso de productos de protección cutánea.

40 Una composición médica de protección cutánea de acuerdo con la invención contiene una combinación de principios activos como la descrita. Las proporciones en cada caso indicadas de los componentes individuales de la combinación de principios activos se refieren como porcentaje en peso a la composición total. Naturalmente, los distintos componentes de la combinación de principios activos se suman con los restantes componentes de la composición médica de protección cutánea siempre hasta el 100% en peso.

45 En otra forma de realización preferida, la composición médica de protección cutánea de acuerdo con la invención contiene sólo los respectivos componentes de la combinación de principios activos en los porcentajes en peso indicados, así como otros coadyuvantes necesarios para la estabilidad y función de la composición. En el caso de

que sólo estén presentes representantes preferidos de los componentes individuales, no se añaden preferiblemente otros representantes menos preferidos de los componentes respectivos. En el caso de estas formas de realización preferidas, las composiciones médicas de protección cutánea contienen entonces sólo los representantes preferidos de los respectivos componentes, pero no otros representantes menos preferidos de estos componentes. En tales casos preferidos, la combinación de principios activos se compone sólo de los representantes en cada caso preferidos de estos componentes.

La combinación de principios activos de acuerdo con la invención se incorpora preferiblemente en una composición médica de protección cutánea que se presenta en forma de una emulsión de agua en aceite (W/O) o en forma de una emulsión de agua en aceite en agua (W/O/W). En el caso de las composiciones de acuerdo con la invención se trata, en una forma de realización particularmente preferida, de lociones, cremas y espumas que, junto a los otros componentes habituales de una composición tópica, contienen la combinación de principios activos de acuerdo con la invención.

En el caso de la formulación de las composiciones médicas de protección cutánea se ha de tener en cuenta que se considere la fisiología de la piel envejecida. Por lo tanto, las composiciones tienen un valor del pH entre 4,0 y 6,5, en particular entre 4,5 y 6,0 y, más preferiblemente, entre 4,8 y 5,1.

Un valor del pH que se orienta a los diferentes requisitos de la fisiología de la piel abarca de pH 4,0 a pH 6,5. pH 4,0, cuando se desea un rendimiento de síntesis y de procesamiento bioquímico optimizado del estrato córneo (Hachem et al., Acute acidification of stratum corneum membrane domains using polyhydroxyl acids improves lipid processing and inhibits degradation of corneodesmosomes. J Invest Dermatol. 2010 130: 500-10). pH 6,5, cuando se desea, p. ej. en la zona inguinal, una formulación adaptada (en Altmeyer Comp., Therapielexicon Dermatologie und Allergologie. pág. 695, 2ª ed. 2005, editorial Springer Berlín Heidelberg). A este respecto, son importantes trabajos que pudieron demostrar que el valor del pH de la superficie de la piel se diferencia con la edad claramente de la piel joven (Choi et al., Stratum corneum acidification is impaired in moderately aged human and murine skin, J Invest Dermatol. 2007 127: 2847-56). Asimismo, se ha demostrado que otras enfermedades pueden repercutir sobre el valor del pH de la piel (Yosipovitch et al., Skin surface pH in intertriginous areas in NIDDM patients. Possible correlation to candidal intertrigo. Diabetes Care. 1993 16:560-3). De ello se deduce la necesidad de un ajuste adaptado del valor del pH de los productos.

Los cuatro componentes de la combinación de principios activos, a saber, aceite de almendras (a), ácidos grasos del aceite de linaza (b), aminoácidos (c) y creatina (d) se presentan de acuerdo con la invención en relaciones determinadas entre sí. La proporción de la combinación de principios activos en la composición total puede oscilar en función del producto respectivo. La proporción respectiva de la combinación de principios activos depende no sólo de la finalidad de uso del producto acabado. En el caso de una piel fuertemente solicitada, el contenido de la combinación de principios activos puede ser mayor que en el caso de una piel menos intensamente solicitada. La proporción de la combinación de principios activos en la composición total oscila entre 0,001 y 25% en peso, preferiblemente entre 0,01 y 20% en peso, más preferiblemente entre 0,1 y 18% en peso, y de manera muy particularmente preferida entre 1,0 y 18,0% en peso.

En una forma de realización preferida de la presente invención, la combinación de principios activos está incorporada en una emulsión de W/O en forma de una loción corporal en una proporción de 1,0 a 25% en peso, preferiblemente de 2,5 a 20% en peso, más preferiblemente de 5,0 a 18% en peso, y la relación de aminoácidos:ácidos grasos de aceite de linaza:creatina:aceite de almendras se encuentra en un intervalo de 0,5:2:4:100 a 0,5:4:5:100.

En una forma de realización preferida de la presente invención, la combinación de principios activos está incorporada en una emulsión de W/O en forma de una crema de protección cutánea, y la relación de los componentes aminoácidos:ácidos grasos de aceite linaza:creatina:aceite de almendras oscila entre 0,5:4:6:10 y 0,5:4:5:27, y la proporción de estos componentes en la composición total se encuentra en 0,5 a 8,0% en peso, preferiblemente en 0,75 a 7,0% en peso, más preferiblemente en 1,0 a 6,0% en peso. La crema de protección cutánea tiene preferiblemente un contenido en óxido de zinc de 15 a 25% en peso, preferiblemente de 18 a 23% en peso.

En una forma de realización preferida de la presente invención, la combinación de principios activos está incorporada en una crema de protección cutánea transparente que se presenta en forma de una emulsión de W/O/W. La combinación de principios activos se presenta en una proporción de 0,05 a 2,0% en peso, preferiblemente de 0,1 a 1,7% en peso, más preferiblemente de 0,2 a 1,3% en peso, referido a la composición total

de la crema de protección cutánea transparente, oscilando la relación aminoácidos:ácidos grasos de aceite de linaza:creatina:aceite de almendras entre 0,5:1:1:2 y 0,5:1:1:5. La crema de protección cutánea transparente está exenta de óxido de zinc y forma una película protectora transparente sobre la piel.

5 En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a una espuma que presenta 0,1 a 4,0% en peso, preferiblemente 0,2 a 3,5% en peso, más preferiblemente 0,3 a 3,0% en peso de la combinación de principios activos, referido a la composición total acabada. Los distintos componentes aminoácidos:ácidos grasos de aceite de linaza:creatina:aceite de almendras oscilan en el intervalo de 0,0125:1:1:1 a 0,125:1:1:1. Con el fin de crear una espuma de este tipo, la fase líquida se introduce en un atomizador. Durante el uso, el líquido se espuma con ayuda del agente propulsor y la espuma nutritiva se aplica sobre las partes afectadas del cuerpo.

10 Las composiciones médicas de protección cutánea de acuerdo con la invención con una combinación de principios activos conducen en la aplicación tópica a un efecto protector frente a sustancias nocivas acuosas. En la valoración visual de la piel sometida a ensayo se manifiestan lesiones claramente menores de la piel que en el caso de una piel no tratada. La función de barrera de la piel puede mantenerse mejor mediante la aplicación tópica de la combinación de principios activos de acuerdo con la invención. Se reduce un deterioro de la barrera de la piel que conduce a una
15 evaporación incrementada del agua por parte de las capas más superiores de la piel. La pérdida de agua transepidérmica (TEWL) de la piel se encuentra, en el caso de la piel tratada con las combinaciones de principios activos de acuerdo con la invención, por debajo del valor de referencia de 11 g/hm² para piel no tratada, expuesta a sustancias nocivas acuosas, preferiblemente por debajo de 10 g/hm², en particular entre 3 g/hm² y 9 g/hm².

20 Objeto de la invención es también el uso de una composición médica de protección cutánea, con los siguientes componentes:

- a) 0,001 a 40% en peso de aceite de almendras,
- b) 0,001 a 5,0% en peso de ácidos grasos de origen vegetal con una relación de ácido graso omega6 a omega3 de 1 a > 1,
- c) 0,001 a 1,0% en peso de aminoácidos, y
- d) 0,01 a 5,0% en peso de creatina,

25 para la aplicación tópica sobre piel envejecida.

Objeto de la invención es, además, el uso de las composiciones médicas de protección cutánea de acuerdo con la invención que contienen estas combinaciones de principios activos, para la aplicación tópica sobre piel envejecida.

30 El uso tiene lugar, en particular, sobre piel envejecida solicitada por estancia en cama y/o incontinencia urinaria y/o de heces y/o decúbito y otras enfermedades por heridas.

35 La aplicación tópica sirve para la limpieza, el cuidado y para la protección de la piel envejecida, en particular de piel solicitada por el porte de productos de incontinencia o piel perilesional. En este caso, las composiciones están concebidas de forma específica para la región del cuerpo, es decir, están adaptadas a la aplicación en todo el cuerpo y/o sobre la piel perilesional y/o la zona íntima, en particular la zona íntima solicitada por incontinencia. La zona íntima comprende la zona inferior del estómago y/o la zona inferior de la espalda, en particular la zona genital y anal y el perineo.

40 La crema de protección cutánea transparente y la espuma están indicadas como protección de barrera en la zona íntima, en particular en el caso de incontinencia, después de cada limpieza o cuidado de la parte íntima. La aplicación tiene lugar sobre la piel limpia e intacta mediante una distribución uniforme de los productos en la zona íntima. Para ello, la espuma se agita antes del uso y preferiblemente se atomiza sobre un guante u otro medio auxiliar para la aplicación de la espuma. La dosificación tiene lugar en una cantidad de un tamaño de guisante a avellana.

45 La loción corporal está indicada como cuidado intensivo después del lavado, ducha o baño, teniendo lugar la aplicación repartida de manera uniforme por todo el cuerpo y adaptándose la dosificación individualmente al tamaño del cuerpo y al estado de la piel.

La aplicación tiene lugar sobre la piel envejecida, preferiblemente en combinación con la aplicación de productos higiénicos absorbentes, en particular artículos de incontinencia, apósitos y empapadores para enfermos.

Las composiciones de protección cutánea de acuerdo con la invención tienen una influencia positiva sobre la calidad de los productos de incontinencia, confirmados en ensayos de fuga, así como mediciones de los tiempos de

absorción y del re-humedecimiento. Mediante el uso de las composiciones médicas de protección cutánea de acuerdo con la invención en combinación con artículos de incontinencia se influye positivamente sobre las propiedades de re-humedecimiento de los productos de incontinencia, de modo que se suprime casi por completo el re-humedecimiento. Esto repercute de nuevo positivamente sobre el estado de la piel de las partes de la piel que entran en contacto con el artículo de incontinencia.

En otra forma de realización, se puede manifestar además de ello conveniente y adecuado formular la combinación de principios activos en formas de administración orales, por ejemplo como gragea o comprimido como producto final, por ejemplo en forma de un complemento nutricional. El efecto sobre la piel no tiene lugar de forma tópica, sino después de la administración oral desde el interior y puede tener lugar de forma acompañante o alternativa a una aplicación externa de la composición médica de protección cutánea.

En otra forma de realización, la composición médica de protección cutánea se presenta con una combinación de principios activos arriba descrita en forma de un revestimiento que se aplica sobre la capa de artículos higiénicos absorbentes orientada hacia la piel de usuario. Artículos de incontinencia tales como pañales, bragapañales, compresas, etc. tienen sobre aquella cara que está orientada hacia la piel del usuario una capa de recubrimiento (velo) que determina la separación entre el material absorbente (por ejemplo diferentes poliacrílicos) de la superficie del cuerpo.

Es conocido dotar, en particular a la capa orientada hacia la piel de artículos higiénicos absorbentes, es decir, en particular las denominadas láminas superiores, con agente de avivaje, que repercuten positivamente sobre la salud de la piel y, al mismo tiempo, no influyen negativamente sobre el comportamiento de absorción del artículo higiénico.

En el caso de la fabricación de productos higiénicos de este tipo, la composición médica de protección cutánea se aplica con una combinación de principios activos ya sea como mezcla, o los distintos componentes se aplican sucesivamente sobre la capa de velo, por ejemplo mediante atomización. La composición médica para la protección cutánea con una combinación de principios activos se aplica preferiblemente con una fase de soporte inerte. Las relaciones de acuerdo con la invención de los distintos componentes entre sí, tal como se indica para lociones y cremas, se mantienen en este caso y la cantidad de la combinación de principios activos, referida a la capa de cubierta, oscila entre una cantidad de 0,01 a 20% en peso, referido a la capa de cubierta revestida.

Los índices de rendimiento del artículo higiénico absorbente no se ven con ello afectados de manera negativa. Más bien es que el uso de la combinación de principios activos en un agente de avivaje para un artículo higiénico absorbente, preferiblemente un artículo de incontinencia, reduce el re-humedecimiento. Al mismo tiempo, se refuerza la función de barrera de la piel en las zonas de la piel en las que el soporte del artículo higiénico absorbente entra en contacto con el artículo higiénico absorbente dotado de un agente de avivaje con contenido en una combinación de principios activos, preferiblemente un artículo de incontinencia.

La invención se explica con mayor detalle mediante los siguientes Ejemplos, en donde los componentes de la combinación de principios activos, al igual que todas las otras sustancias constitutivas, son materiales de partida usuales en el comercio para composiciones tópicas.

Ejemplo 1:

Receta 1: Loción corporal (emulsión de W/O)

Aqua (agua)	50-70	%	Disolvente
Miristato de isopropilo	5-15	%	Agente plastificante/hidratante/distribuyente
Triglicérido caprílico/caprínico	5-15	%	Componente oleoso/agente hidratante
Aceite de Prunus Amygdalus Dulcis (almendra dulce)	5-15	%	Plastificante, hidratante/componente nutricional
Glicerol al 85%	0,5-5	%	Humectante/hidratante
Cetil/PEG/PPG-10/1 dimeticona	0,5-5	%	Agente emulsionante
Sorbato potásico	0,1-0,8	%	Agente conservante
Benzoato sódico	0,1-0,8	%	Agente conservante
Ácido cítrico	0,4-0,9	%	Regulador del pH
Hidróxido sódico	0,2-0,8	%	Regulador del pH
Creatina	0,2-0,8	%	Hidratante

Cloruro sódico	0,2-0,8	%	Agente aumentador de la viscosidad
Aceite de ricino hidratado	0,2-0,8	%	Factor de consistencia
Cera Alba (cera de abejas)	0,1-0,6	%	Factor de consistencia/plastificante
Perfume (sustancia aromatizante)	0,1-0,6	%	Sustancia aromatizante
Ácido graso de aceite de linaza	0,1-0,6	%	Hidratante/componente oleoso
Complejo de aminoácidos	0,05-0,15	%	Humectante/sustancia constitutiva proteica
Tocoferol	0,01-0,04	%	Vit. E/agente antioxidante/hidratante
Extracto de hojas de Rosmarinus Officinalis (romero)	0,005-0,015	%	Agente antioxidante

La cantidad de los componentes individuales se ajusta de manera que su suma proporcione 100% en peso.

Preparación de la loción corporal:

a) Fase grasa

- 5 En el Fryma (homogeneizador) se destilan las materias primas: aceite de almendras, aceite de ricino hidrogenado, triglicérido caprílico/caprínico, miristato de isopropilo cetil PEG/PPG-10/1 dimeticona, cera blanqueada, ácido graso de aceite de linaza destilado, se disponen extracto de romero y concentrado de tocoferol mixto y se calienta hasta 85°C. En el caso de un ajuste del mecanismo agitador de 10 rpm, la temperatura se mantiene durante aproximadamente 15 minutos.

10 b) Fase acuosa

El Unimix se esteriliza con aprox. 150 kg de agua y a continuación se enfría hasta 55°C. Se deja que salga una parte del agua caliente para las disoluciones previas: cloruro sódico, ácido cítrico se disuelven en agua caliente. Lejía de sosa al 50% se disuelve en agua caliente. Glicerol al 85%, complejo de aminoácidos se disuelven en agua caliente. Sorbato potásico se disuelve en agua caliente.

- 15 Se deja que las disoluciones previas se absorban en el Unimix a 30 rpm. El agua restante, purificada – a excepción de 10% - se deja que se absorba en el Unimix y se agita bien hasta que se haya formado una disolución homogénea (aprox. 2 min/1400 revoluciones).

Después se deja que se absorba con creatina y se absorbe posteriormente el 10% restante de agua purificada. Homogeneización en 2 min a 1400 revoluciones. El valor del pH se controla (valor nominal 4,8-5,1).

20 c) Fase de aceite perfumado

El aceite perfumado se pesa y se pone a disposición.

d) Formación de la emulsión

- 25 La fase acuosa fría se añade bajo agitación (20 rpm) en el Fryma a la fase grasa caliente. Se inicia la refrigeración con el mecanismo agitador en funcionamiento (20 rpm). Homogeneización: 2 min/2200 revoluciones. Se purga en vacío. A 35°C se absorbe el aceite perfumado. Se homogeneiza durante 1/2 min a 700 revoluciones. Hasta 27°C se enfría con agitación. Después, homogeneización: 10 min/4000 revoluciones. Número de revoluciones del agitador: 20 rpm. Se purga en vacío. A 27°C la loción se bombea mediante aire comprimido a un tanque de almacenamiento estéril (aprox. 1600 revoluciones).

Ejemplo 2:

30 Receta 2: Crema de protección cutánea (emulsión de W/O)

Aqua (agua)	42-46	%	Disolvente
Óxido de zinc	19-22	%	Sólido para cubrir y, con ello, para la protección mecánica de la piel (agente protector de la piel)
Etilhexanoato de cetilo	6-10	%	Plastificante, componente oleoso

Cocoato de decilo	5-9	%	Plastificante, componente oleoso
Parafina líquida	4-8	%	Componente oleoso, agente de protección cutánea frente a medios acuosos
Glicerol al 85%	1-4	%	Humectante/hidratante
Cetil/PEG/PPG-10/1 dimeticona	0,5-4	%	Agente emulsionante
Aceite de Prunus Amygdalus Dulcis (almendra dulce)	0,5-4	%	Plastificante, hidratante/componente nutricio
Isoestearato de poliglicerilo-4	0,5-4	%	Agente emulsionante
Sorbato potásico			
Benzoato sódico	0,5-2	%	Agente conservante
Ácido cítrico	0,5-4	%	Regulador del pH
Hidróxido sódico al 50%	0,2-0,8	%	Regulador del pH
Creatina	0,3-0,7	%	Hidratante
Cloruro sódico	0,3-0,7	%	Agente aumentador de la viscosidad
Perfume (sustancia aromatizante)	0,3-0,7	%	Sustancia aromatizante
Aceite de ricino hidratado	0,3-0,7	%	Factor de consistencia
Cera Alba (cera de abejas)	0,2-0,6	%	Factor de consistencia/plastificante
Ácido graso de aceite de linaza	0,2-0,6	%	Hidratante/componente oleoso
Complejo de aminoácidos	0,05-0,15	%	Humectante/sustancia constitutiva proteica
Extracto de hojas de Rosmarinus Officinalis (romero)	0,005-0,015	%	Agente antioxidante
Tocoferol	0,001-0,004	%	Vit. E/agente antioxidante/hidratante

Las porciones en peso de los distintos componentes se ajustan de manera que en total resulte 100% en peso.

Instrucciones del procedimiento

a) Fase grasa con óxido de zinc

- 5 Tocoferol, extracto de romero, ácido graso de aceite de linaza se destilan, aceite de ricino hidratado, cera Alba, isoestearato de poliglicerilo-4, cetil PEG/PPG-10/1 dimeticona, aceite de almendras, parafina muy fluida, cocoato de decilo y etilhexanoato de cetilo se disponen en el Fryma y se calienta hasta 85°C. A un ajuste del mecanismo agitador de 10 rpm se funden todas las materias primas y la temperatura se mantiene durante aproximadamente 15 min. Óxido de zinc es absorbido después del homogeneizador en el Fryma con 1200 rpm y es homogeneizado: 3 min/2000 revoluciones.

10 b) Fase acuosa

- 15 El Unimix se esteriliza con la cantidad mínima necesaria de agua (aprox. 150 kg); a continuación, se enfría hasta 55°C. Una parte del agua caliente se deja salir para las disoluciones previas: cloruro sódico, ácido cítrico se disuelven en agua caliente. Lejía de sosa al 50% se disuelve en agua caliente. Complejo de aminoácidos, glicerol al 85% se disuelven en agua caliente. Sorbato potásico se disuelve en agua caliente. El agua restante, purificada – a excepción de 10% - se deja que se absorba en el Unimix. Mecanismo agitador 30 rpm. Las disoluciones previas se absorben en el Unimix y se agitan bien hasta que se haya formado una disolución homogénea (aprox. 2 min/1400 revoluciones).

Después se deja que se absorba con creatina y se absorbe posteriormente el 10% restante de agua purificada. Homogeneización en 2 min a 1400 revoluciones. El valor del pH se controla (valor nominal 4,8-5,1).

20 c) Fase de aceite perfumado

El aceite perfumado se pesa y se pone a disposición.

d) Formación de la emulsión

La fase acuosa fría se absorbe con agitación (20 rpm) en el Fryma en la fase grasa caliente. Se inicia la refrigeración con el mecanismo agitador en funcionamiento (20 rpm). Homogeneización: 5 min/2200 revoluciones. Se purga de

vacío. A 35°C se deja que se absorba el aceite perfumado. Se homogeneiza durante 1/2 min a 1200 revoluciones. Se enfría a 30°C bajo agitación. Después, homogeneización: 6 min/4100 revoluciones (con un tamaño de tanda de 1.500 kg). A 29°C se enfría con agitación. Se constituye aire comprimido (1 bar). A 29°C la crema se bombea mediante aire comprimido (1 bar) y con un rendimiento del homogeneizador de 2000 a 3000 revoluciones a un tanque de almacenamiento estéril. En este caso, se purga de vacío.

5

Ejemplo 3:

Receta 3: Crema de protección cutánea transparente (emulsión de W/O/W)

Aqua (agua)	60-80	%	Disolvente (vehículo)
PARAFINA LÍQUIDA	4-8	%	Componente oleoso, agente protector cutáneo frente a medios acuosos
PALMITATO DE ISOPROPILO	1-4	%	Plastificante
ALCOHOL CETEARÍLICO	1-4	%	Agente aumentador de la viscosidad
DIPOLIHIDROXIESTEARATO DE POLIGLICERILO-2	1-4	%	Acondicionamiento de la piel
PROPILENGLICOL	1-4	%	Solubilizante, humectante
GLUCÓSIDO DE CETEARILO	1-4	%	Emulsión
BENZOATO DE ALQUILO C12-15	1-4	%	Plastificante, acondicionador de la piel, componente graso
ÁCIDO ESTEARÍCO	0,5-3	%	Formador de matriz, agente emulsionante
PETROLATO	0,5-3	%	Agente protector de la piel
BISABOOL	0,5-3	%	Agente para el cuidado de la piel
FENOXIETANOL	0,5-1,5	%	Agente conservante
DIPOLIHIDROXIESTEARATO DE PEG-30	0,1-0,8	%	Agente emulsionante
ESTEARATO DE PEG-40	0,1-0,8	%	Agente emulsionante
CREATINA	0,05-0,15	%	Hidratante
ACEITE DE PRUNUS AMYGDALUS DULCIS	0,1-0,8	%	Plastificante, hidratante/componente nutricional
ÁCIDO GRASO DE ACEITE DE LINAZA	0,05-0,15	%	Hidratante/componente oleoso
PERFUME (SUSTANCIA AROMATIZANTE)	0,05-0,4	%	Sustancia aromatizante
EXTRACTO DE HOJAS DE ROSMARINUS OFFICINALIS	0,01-0,05	%	Agente antioxidante
METILPARABENO	0,1-0,5	%	Agente conservante
PROPILPARABENO	0,01-0,04	%	Agente conservante
ETILPARABENO	0,01-0,05	%	Agente conservante
ISOBUTILPARABENO	0,005-0,03	%	Agente conservante
BUTILPARABENO	0,01-0,05	%	Agente conservante
COMPLEJO DE AMINOÁCIDOS	0,05-0,15	%	Humectante/sustancia constitutiva proteica

Las partes en peso de los distintos componentes se ajustan de manera que en total resulte 100% en peso.

Instrucciones de procedimiento

10 a) Fase acuosa

Se dispone agua desmineralizada, y en ella se dispersan creatina, propilenglicol, estearato de PEG 40 y aminoácidos. La fase se calienta hasta 80°C y luego se añade una mezcla a base de fenoxietanol, metilparabeno, butilparabeno, etilparabeno, propilparabeno e isobutilparabeno y se dispersa de manera homogénea.

b) Fase grasa

15 Sucesivamente se disponen glucósido de cetearilo, dipolhidroxiestearato de poliglicerilo-2, dipolhidroxiestearato de PEG-30, parafina líquida, petrolato, palmitato de isopropilo, benzoato de alquilo C12-C15, alcohol cetearílico y ácido esteárico, aceite de almendras, ácido graso de aceite de linaza y extracto de hojas de Rosmarinus Officinalis, se

funde a 80°C y, con ello, se mezcla homogéneamente. Finalmente, se añade bisabolol a 80°C y se agita homogéneamente.

c) Fase de aceite perfumado

El aceite perfumado se pesa y se pone a disposición.

5 d) Formación de la emulsión

La fase grasa caliente a 80°C se transfiere a continuación a la fase acuosa caliente a 80°C y, con ello, se agita homogéneamente. Se continua agitando en vacío y, a continuación, se homogeneiza. Bajo agitación se enfría hasta 30°C. Al final, el aceite perfumado se agita y el producto se envasa.

Ejemplo 4:

10 Receta 4: Protector cutáneo (espuma)

Aqua (agua)	60-80	%	Disolvente
Butano	4-8	%	Agente propulsor
Urea	2-6	%	Humectante, hidratante
Ácido esteárico	2-6	%	Formador de la matriz, emulsionante
Palmitato de octilo	1-4	%	Disolvente/agente de soporte/plastificante/fijador de sustancia aromatizante
Propano	1-4	%	Agente propulsor
Isobutano	1-4	%	Agente propulsor
Ácido palmítico	0,5-1,5	%	Agente de turbidez/emulsionante
Ácido mirístico	0,5-1,5	%	Agente de turbidez/tensioactivo
Laurilsulfato sódico/miristilsulfato sódico/cetilsulfato sódico/estearilsulfato sódico/Laureth 10	0,5-1,5	%	Agente de turbidez/pigmento anacarado
Lecitina	0,5-1,5	%	Componente oleoso, agente oleoso reconstituyente/hidratante (plastificante)
Aceite mineral	0,5-1,5	%	
Alcohol	0,5-1,5	%	Agente refrescante de la piel; agente conservante
Etanolamina	0,2-0,8	%	Emulsionante/regulador del pH
Pantenol	0,2-0,8	%	Humectante (hidratante)
Aceite de Prunus Dulcis	0,2-0,8	%	Plastificante, hidratante/componente nutricio
Ácido graso de aceite de linaza	0,2-0,8	%	Hidratante/componente oleoso
Creatina	0,2-0,8	%	Hidratante
Aminometil propanol	0,2-0,8	%	Regulador del pH
Propilenglicol	0,38	%	Solubilizante, humectante
Trioleato de sorbitán	0,05-0,15	%	Emulsionante
Ácido oleico	0,005-0,15	%	Tensioactivo/hidratante
Aminoácidos	0,005-0,15	%	Humectante/sustancia constitutiva proteica
Glicerol	0,005-0,15	%	Humectante, hidratante
Cocoamida MEA	0,01-0,09	%	Agente estabilizante de la espuma y proporcionador de consistencia

Los distintos componentes de la espuma se eligen de manera que en total resulte 100% en peso.

Instrucciones del procedimiento:

1. Cocoamida MEA, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido oleico y ácido mirístico se funden a aprox. 60-70°C (tanda previa 1).

2. Agua desmineralizada, amoniometil propanol, etanolamina, glicerol y una mezcla a base de laurilsulfato sódico, miristilsulfato sódico, cetilsulfato sódico, estearilsulfato sódico y Laureth 10 se calientan hasta aprox. 60-70°C (tanda previa 2).
- 5 3. La masa fundida a base de la tanda previa 1 se añade a través de un tamiz al agua caliente (tanda previa 2) y se agita bien.
4. Enfriamiento hasta 40°C.
5. A continuación, se añaden con agitación las materias primas restantes aminoácidos, aceite de linaza y aceite de almendras.
6. Finalmente, se añaden lecitina y alcohol.
- 10 7. El envasado tiene lugar en una línea de envasado de aerosol especial. Los botes de aerosol se llenan con 86 g ± 1,7 g de la emulsión de principios activos. Los botes de aerosol se dotan de la válvula y se comprimen. Después, se llena a través de la válvula con propano/butano con 9,5 g ± 0,5 g. A continuación, los botes se solicitan con nitrógeno a 7 bares.

Ejemplo 5:

15 Determinación de la actividad

1. Reconstrucción in vitro de la epidermis humana – examen histológico

La verificación de la actividad de productos cosméticos topa con diferentes dificultades. Por motivos éticos no pueden llevarse a cabo muchos ensayos en el hombre. También el empleo de animales para el ensayo de cosméticos topa con considerables resistencias. En el marco de la presente invención se utilizó, por lo tanto, un sistema in vitro en el que se cultivaron queratinocitos primarios humanos en una membrana de filtro de policarbonato, añadiéndose factores de crecimiento y sustancias aditivas habituales para ello. Primeramente, las células se cultivaron de forma sumergida durante aproximadamente 4-5 días y luego se pusieron en contacto con la fase interna de aire/líquido. Los cultivos celulares se cultivaron una vez con y una vez sin los ácidos grasos de aceite de linaza en un medio nutricio estándar (GIBCO). En este caso, se comprobó en un corte histológico una clara diferencia. En ambos casos se observa una diferenciación de las células basales, pero la estructura celular formada en el medio nutricio con contenido en ácido graso de aceite de linaza es más compacta. La Figura 1 muestra la morfología de una epidermis reconstruida in vitro después de 14 días. La capa de células superior se cultivó sin ácidos grasos de aceite de linaza, la inferior en presencia de 100 µM de ácidos grasos de aceite de linaza.

La transferencia de este efecto observado en el modelo in vitro a la aplicación a la piel envejecida conduce a que se forme una estructura compacta de la piel que es ventajosa con el fin de posibilitar un abastecimiento de las capas externas de la piel con humedad desde el interior. La mejora del efecto de barrera del complejo de principios activos sobre la piel envejecida es provocada de manera determinante por los ácidos grasos de aceite de linaza.

Ejemplo 6:

Tal como se describe en el Ejemplo 5, se cultivaron queratinocitos. Las células se sometieron a un estrés mediante la adición de un detergente (disolución acuosa al 1% de Triton X-100). Se comparó también en este caso la viabilidad de las células que se cultivaron una vez en presencia de ácido graso de aceite de linaza (100 µM), con células que se cultivaron en medios nutricios sin ácido graso de aceite de linaza (GIBCO).

Si las células reconstruidas son expuestas a un detergente, entonces se observa una pérdida significativa de la viabilidad de las células (> 50%) al cabo de 240 minutos, que están diferenciadas en el medio nutricio estándar, mientras que, por el contrario, las células de un medio nutricio con contenido en ácido graso de aceite de linaza son esencialmente más robustas frente al detergente y no muestran retroceso significativo alguno de la viabilidad, incluso tampoco después de 360 minutos. Los resultados están representados en la Figura 2.

Ejemplo 7:

Protección de la piel frente a sustancias nocivas acuosas

Las recetas 1 a 4 se sometieron a ensayo en 16 voluntarios con piel sana. Como control servía una disolución al 2,5% de laurilsulfato de sodio sobre piel no tratada sin un agente protector cutáneo.

Descripción del ensayo:

5 1^{er} día a 4^o día

- a) evaluación visual de la lesión cutánea y mediciones de Tewl en los distintos campos de ensayo
- b) aplicación de los productos de ensayo sobre los campos de ensayo, tiempo de acción de 5 minutos
- c) aplicación oclusiva de la sustancia nociva en cámaras de Finn durante 30 minutos
- d) repetición de las etapas b) y c) después de 2-3 horas

10 5^o día sólo evaluación visual y mediciones de la TEWL (TEWL = pérdida de agua transepidermica)

Una división de la lesión cutánea tiene lugar en base al enrojecimiento y formación de escamas de la piel así como a la formación de fisuras. Las tres características se valoran en relación con el control. La división tiene lugar en cada caso en etapas de 0,5, en donde el valor "0" significa que no ha aparecido una lesión de la piel. Los valores de enrojecimiento, formación de escamas y fisuras se suman. El ensayo se interrumpe para un campo de ensayo determinado cuando por puntos de vista éticos no se ha de responder ya a una lesión ulterior de la piel del voluntario (valor sumado de la lesión de la piel de aprox. 2-3). Por lo tanto, la duración de la aplicación de un producto se incluye en la valoración.

15

a) Resultados de la evaluación visual:

20 Todas las recetas 1 a 4 han protegido frente el efecto deteriorante del laurilsulfato sódico. La lesión cutánea era en todos los campos de ensayo con las recetas 1 a 4 menor que en el valor control. Esto se correlaciona con un mayor tiempo de aplicación de los productos frente a laurilsulfato sódico. La protección mayor la ha determinado en este ensayo la crema de protección cutánea transparente (receta 3). Los resultados están representados en la Figura 3.

b) Resultados de la pérdida de agua transepidermica (TEWL):

25 Las mediciones de la pérdida de agua transepidermica (TEWL) se llevaron cabo con sondas de la razón social Courage & Khazaka, Köln. En el caso de los campos de ensayo en los que el ensayo se interrumpió de manera prematura, los valores finales han sido determinados con ayuda de una regresión lineal.

30 La sustancia nociva estándar laurilsulfato de sodio determina una lesión de la barrera de la piel que conduce a una evaporación incrementada del agua por parte de las capas más superiores de la piel. Por término medio, este valor aumenta en 11 g/hm². En el caso de todas las recetas 1 a 4 sometidas a ensayo este aumento es menor. La pérdida de agua transepidermica se encuentra en el caso de las recetas 1 a 4 por debajo de 10 g/hm², en particular entre 3 g/hm² y 9 g/hm². La lesión menor de la barrera de la piel se determina mediante el tratamiento previo con crema de protección cutánea (receta 2); la pérdida de agua transepidermica se encuentra en aproximadamente 4 g/hm².

Los resultados del ensayo están representados en la Figura 4.

35 Las recetas 1 a 4 muestran todas un efecto protector frente a sustancias nocivas acuosas, sometidas a ensayo en la sustancia nociva modelo laurilsulfato sódico. En la evaluación visual se manifiestan lesiones cutáneas claramente menores que en el caso del valor control. La función de barrera de la piel pudo mantenerse mejor mediante el uso del producto mencionado frente al patrón. Como particularmente eficaces se manifestaron la crema protectora cutánea transparente (receta 3) y la crema protectora cutánea (receta 2).

Ejemplo 8:

40 Examen de la interacción de la crema protectora cutánea transparente (receta 3) con productos de incontinencia

En el caso de la aplicación de productos protectores y de cuidado tópicos en el hombre, que están indicados para productos de incontinencia, se debería evitar un perjuicio de la calidad de estos productos de incontinencia. Por lo

tanto, en el ejemplo de la crema protectora cutánea transparente se examinó cómo o bien si el comportamiento de absorción se ve influenciado por productos de incontinencia.

5 La piel a la que se ha aplicado crema entra en contacto con la capa más superior (lámina superior) del producto higiénico orientada hacia el cuerpo en estado portante. En este caso, existe el riesgo de que de la piel a la que se ha aplicado crema, ésta sea transferida al producto higiénico y se influya negativamente sobre la permeabilidad de esta capa y, con ello, se pueda producir en última instancia una pérdida prematura del producto.

10 La transferencia de la crema es simulada mediante la aplicación directa de una cantidad definida de la crema de acuerdo con la invención (receta 3) y por tres productos para el cuidado que se encuentran en el mercado con un rodillo de barnizado a base de material esponjado sobre la zona del sistema distribuidor. Como productos de ensayo se utilizó el producto de incontinencia "MoliCare Super Premium Air Active Size Medium" de Paul Hartmann AG.

Preparación de las muestras:

Sobre el artículo de incontinencia se aplica sobre una superficie de 18 cm por 40 cm (intervalo con el sistema de distribución: celulosa amarillenta, hasta el canto anterior del núcleo absorbente = 720 cm²) una cantidad definida de agente para el cuidado de la piel (2,5 g = 34,72 g/m²). Como valor ciego se utiliza un producto no tratado.

15 Con un rodillo de material esponjado de barnizado de 11 cm se reparte una cantidad definida de agente para el cuidado de la piel sobre la zona de contacto predeterminada del artículo de incontinencia y se incorpora (en este caso se ha de tener precaución de que no resulten nidos de crema). La aplicación con el rodillo de material esponjado de barnizado resulta una distribución muy uniforme del agente para el cuidado de la piel también en el caso de pequeñas cantidades de aplicación.

20 1. Ensayo de fuga:

El artículo de incontinencia se sujeta sobre un plano inclinado. En el extremo superior se añade por dos veces una cantidad definida de líquido de ensayo a través de un embudo de adición. En el extremo inferior se recoge y pesa la cantidad de líquido que gotea.

2. Tiempos de inserción (Acquisition time)/ensayo de re-humedecimiento (Rewet):

25 El artículo de incontinencia se dispone sobre un sistema de aparatos de ensayo adaptado al cuerpo (KANGA Inko) de modo que la zona tratada del artículo se encuentra de forma centrada con respecto al punto de adición. (Solicitud lateral: 4,5 kg). El sistema de aparatos de ensayo se coloca lateralmente con la cara inferior sobre una rampa con una inclinación de 35° (en base al ensayo de absorción antes de la fuga (ABL) de EDANA). El canto lateral inferior tiene que reposar en este caso sobre la superficie horizontal del fondo. A través del tubo de adición se añaden 100 ml de disolución de NaCl al 0,9% (coloreada) y se mide el tiempo de inserción. Esto se repite tres veces
30 (cantidad total de líquido: 300 ml), en cada caso con un tiempo de espera entre las adiciones de 10 minutos.

35 Después de cada uno de los tiempos de espera se retira el artículo de incontinencia del KANGA y se coloca en planos sobre un tablero de mesa. Aprox. 40 g de papel de filtro (Macherey-Nagel NM617, diámetro 90 mm) se colocan de manera centrada sobre el punto de adición del artículo de incontinencia y se solicitan durante 5 minutos con un peso de 1270 g. A continuación, la pila de filtro se vuelve a pesar y de esta manera se determina el re-humedecimiento.

a) Resultados del ensayo de fuga:

40 La medición control proporciona una cantidad mínima de líquido que gotea de la lámina superior no tratada. La crema de protección cutánea transparente no aumenta esta cantidad, por lo tanto no influye sobre la calidad del producto de incontinencia. En el ensayo se encontraban también tres productos de la competencia, de los cuales sólo uno (producto B) no tenía influencia alguna sobre el valor de fuga. El producto A condujo a un ligero aumento, el producto C a un aumento muy intenso de la cantidad de líquido y, con ello, a un riesgo incrementado de la fuga prematura del producto higiénico. Los resultados están representados en la Figura 5.

b) Resultados de los tiempos de inserción:

Con respecto a la medición control, un producto de incontinencia tratado con crema de protección cutánea transparente muestra sólo un 3^{er} tiempo de inserción ligeramente más largo. En el caso de los pañales tratados con productos B y C se produce en el caso de las tres adiciones tiempos claramente mayores que requieren la penetración de líquido. Los resultados están representados en la Figura 6.

5 c) Resultados del re-humedecimiento:

En el caso de las mediciones control, en el caso de cada adición aumenta la cantidad de líquido no absorbida por el producto de incontinencia. Esta tendencia se observa también en el caso de todos los productos de la competencia A, B, C, pero no en la composición de acuerdo con la invención de la crema de protección cutánea transparente (receta 3). Los productos A y C reducen ciertamente también la cantidad entregada de nuevo al líquido de ensayo, pero sólo la composición de acuerdo con la invención según la receta 3 impide el re-humedecimiento casi por completo. Esto se representa en la Figura 7.

d) Resumen

En el ejemplo de la crema de protección cutánea transparente se puede demostrar que las composiciones de acuerdo con la invención no tienen influencia negativa alguna sobre la calidad de los productos de incontinencia sometidos a ensayo, confirmados por ensayos de fuga, así como mediciones de los tiempos de inserción y del re-humedecimiento. Además de ello, se pudo demostrar que las propiedades de re-humedecimiento de los productos de incontinencia son influenciadas de manera positiva, de manera que se suprime casi por completo el re-humedecimiento. Esto se traduce de nuevo positivamente sobre el estado de la piel de las partes de piel que entran en contacto con el artículo de incontinencia.

20 Ejemplo 9:

Ensayo práctico

En un ensayo práctico se sometieron a ensayo las recetas 1, 3 y 4 de 90 cuidadores de ancianos examinados en 270 internos de centros de edad/cuidado/impedidos, en donde cada uno de los cuidadores de ancianos trató a tres internos con los productos, de los que al menos dos internos padecían al menos de ligera incontinencia y ya antes del comienzo del ensayo práctico fueron cuidados varias veces por semana con productos para el cuidado corporal. 64% de los internos participantes padecían de estados cutáneos problemáticos.

En el caso del ensayo práctico, los grupos a examinar se formaron de manera que se utilizaba la espuma o la crema de protección cutánea transparente en combinación con la loción corporal. Durante el intervalo de tiempo de ensayo de dos semanas se aplicaron otros productos no de acuerdo con la invención, en particular para la limpieza (loción de lavado, baño de cuidado, champú, espuma de limpieza, paños húmedos) pero también para la protección (spray de protección cutánea de aceite) y para el cuidado de la piel (gel fluido de la piel, aceite de cuidado, crema de manos).

Tanto el efecto hidratante como también el efecto protector, el efecto curativo y la compatibilidad de la piel de los productos sometidos a ensayo se valoraron como buenos a muy buenos en más del 92% de todos los casos. Se comprobó que durante la primera semana de la aplicación, el estado de la piel en el 63% de los internos mejoraba claramente y después de dos semanas de tiempo de aplicación, en el 71% de los internos había mejorado el estado de la piel. En este caso, se consultaron los estados de la piel: seca, agrietada/escamosa, irritante, enrojecida, a modo de pergamino.

REIVINDICACIONES

1. Composición médica de protección cutánea, que contiene una combinación de principios activos para el cuidado de la piel envejecida, consistente en los siguientes componentes:

- 5 a) 0,01 a 20% en peso de aceite de almendras,
 b) 0,01 a 1,5% en peso de ácidos grasos de aceite de linaza,
 c) 0,001 a 0,5% en peso de aminoácidos y
 d) 0,01 a 1,5% en peso de creatina,

que se compone de los siguientes componentes:

- 10 a) 0,1 a 15% de aceite de almendras,
 b) 0,05 a 0,8% en peso de ácidos grasos de origen vegetal con una relación de ácido graso omega6 a omega3 de 1 a > 1,
 c) 0,005 a 0,15% en peso de aminoácidos, elegidos de uno o varios de los aminoácidos arginina Arg, glutamina Gln, histidina His y serina Ser y/o al menos un factor hidratante natural, preferiblemente ácido pirrolidincarboxílico PCA y/o ácido urocánico UCA,
 15 d) 0,05 a 0,8% en peso de creatina,

en donde los porcentajes en peso se refieren en cada caso a la composición global, caracterizada por que la composición médica de protección cutánea se presenta en forma de emulsión de agua en aceite (W/O) o en forma de emulsión de agua en aceite en agua (W/O/W).

20 2. Composición médica de protección cutánea según la reivindicación 1, caracterizada por que el aceite de almendras presenta un contenido de 70-80% de ácido oleico, 10-20% de ácido linoleico, así como 5-10% de ácido palmítico.

25 3. Composición médica de protección cutánea según una o varias de las reivindicaciones precedentes, en donde en el caso de los ácidos grasos de aceite de linaza se trata de una mezcla de diferentes ácidos grasos saturados, insaturados, así como varias veces insaturados, que contiene preferiblemente los siguientes ácidos grasos en las proporciones relativas indicadas en cada caso:

- 30 ácido palmítico 4-8%,
 ácido esteárico 2-5%,
 ácido oleico 16-26%,
 ácido linoleico 14-24%,
 ácido linolénico 43-55%, así como ácidos grasos con cadenas de carbonos que presentan más de 18 átomos de carbono 0,1-2%.

35 4. Composición médica de protección cutánea según una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que los aminoácidos (c) se eligen de uno o varios de los aminoácidos arginina Arg, glutamina Gln, histidina His y serina Ser y/o al menos un factor hidratante natural, preferiblemente ácido pirrolidincarboxílico PCA y/o ácido urocánico UCA.

40 5. Composición médica de protección cutánea según las reivindicaciones 1-4, caracterizada por que se presenta en forma de una emulsión de agua en aceite, en particular en forma de una loción corporal, consistiendo la emulsión de agua en aceite, en una proporción de 1,0 a 25% en peso, preferiblemente de 2,5 a 20% en peso, más preferiblemente de 5,0 a 18% en peso, de la combinación de principios activos, oscilando la relación de los aminoácidos:ácidos grasos de aceite de linaza:creatina:aceite de almendras entre 0,5:2:4:100 y 0,5:4:5:100.

45 6. Composición médica de protección cutánea según las reivindicaciones 1-4, caracterizada por que se presenta en forma de una emulsión de agua en aceite, en particular en forma de una crema de protección cutánea que contiene 0,5 a 8,0% en peso, preferiblemente 0,75 a 7,0% en peso, más preferiblemente 1,0 a 6,0% en peso de la combinación de principios activos, oscilando la relación de los componentes de la combinación de principios activos aminoácidos:ácidos grasos de aceite de linaza:creatina:aceite de almendras entre 0,5:4:6:10 y 0,5:4:5:27.

7. Composición médica de protección cutánea según una de las reivindicaciones 1-4, caracterizada por que se presenta en forma de una emulsión de agua en aceite en agua, en particular en forma de una crema protectora cutánea transparente, que contiene una proporción de 0,05 a 2,0% en peso, preferiblemente 0,1 a 1,7% en peso,

más preferiblemente 0,2 a 1,3% en peso de la combinación de principios activos, referido a la composición total, y oscilando la relación de los componentes aminoácidos:ácidos grasos de aceite de linaza:creatina:aceite de almendras entre 0,5:1:1:2 y 0,5:1:1:5.

- 5 8. Composición médica de protección cutánea según una de las reivindicaciones 1-4, caracterizada por que se presenta en forma de una espuma con 0,1 a 4,0% en peso, preferiblemente 0,2 a 3,5% en peso, más preferiblemente de 0,5 a 3,0% en peso de la combinación de principios activos, referido a la composición global, oscilando la relación de los componentes aminoácido:ácidos grasos de aceite de linaza:creatina:aceite de almendras en el intervalo de 0,0125:1:1:1 a 0,125:1:1:1.
- 10 9. Composición médica de protección cutánea según una de las reivindicaciones 1 a 8, para la aplicación tópica sobre piel envejecida.
- 10 10. Composición médica de protección cutánea para uso según la reivindicación 9 sobre piel envejecida solicitada por estancia en cama y/o incontinencia de orina y/o de heces y/o decúbito y otras enfermedades por heridas.
- 15 11. Composición médica de protección cutánea para uso según una de las reivindicaciones 9 ó 10, para la aplicación tópica específica para la región corporal sobre piel envejecida, en particular para la aplicación en todo el cuerpo y/o sobre la piel perilesional y/o la zona íntima, en particular la zona íntima solicitada por incontinencia.
- 15 12. Composición médica de protección cutánea para uso según una de las reivindicaciones 9 a 11, en combinación con el uso de productos higiénicos absorbentes, en particular artículos de incontinencia, apósitos y empapadores para enfermos.
- 20 13. Composición médica de protección cutánea según una o varias de las reivindicaciones 1 a 8, para la aplicación tópica sobre piel envejecida solicitada por estancia en cama y/o incontinencia de orina y/o de heces y/o decúbito y otras enfermedades por heridas.
- 25 14. Composición médica de protección cutánea según una o varias de las reivindicaciones 1 a 8, para la aplicación tópica específica para la región corporal sobre piel envejecida, en particular para la aplicación en todo el cuerpo y/o sobre la piel perilesional y/o la zona íntima, en particular la zona íntima solicitada por incontinencia, en combinación con el uso de productos higiénicos absorbentes, en particular artículos de incontinencia, apósitos y empapadores para enfermos.
15. Artículo higiénico absorbente, caracterizado por que presenta una composición médica de protección cutánea según una de las reivindicaciones 1 a 8 en forma de un revestimiento sobre la cara del artículo higiénico orientada hacia la piel del usuario.



GIBCO 1:500



Linaza FS 100 µM

Figura 1

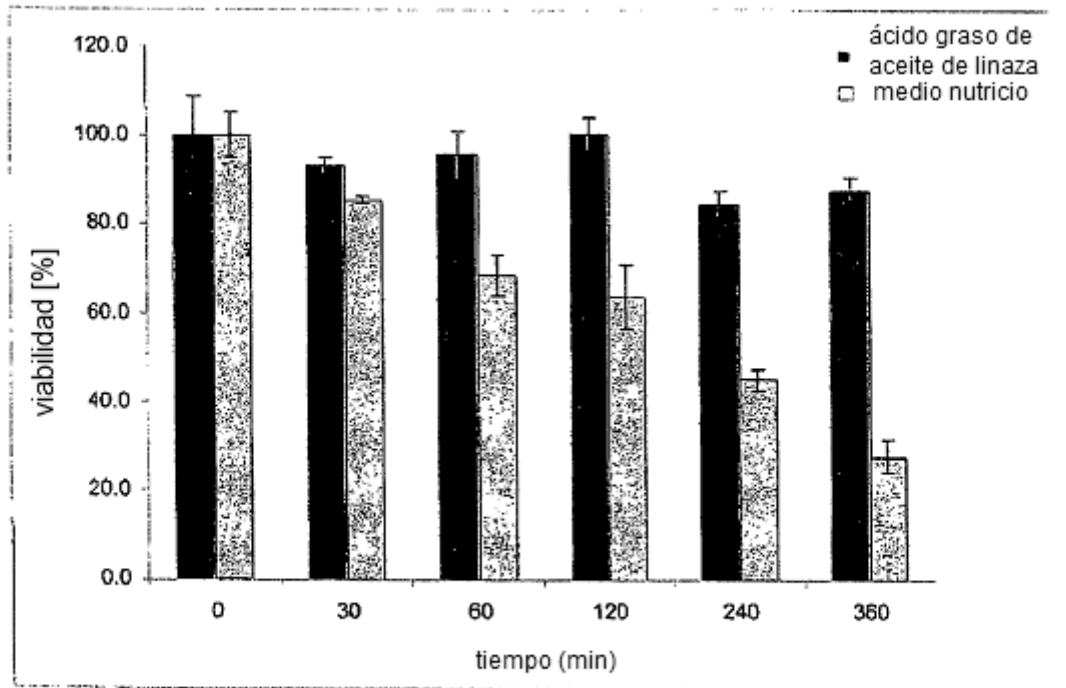


Figura 2

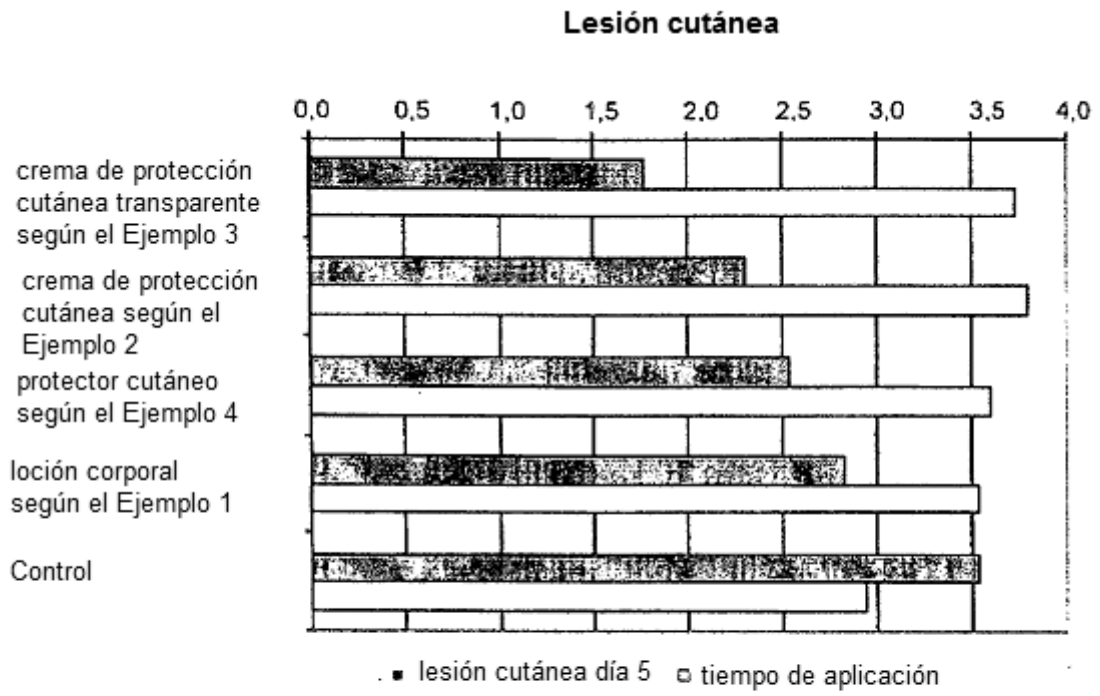


Figura 3

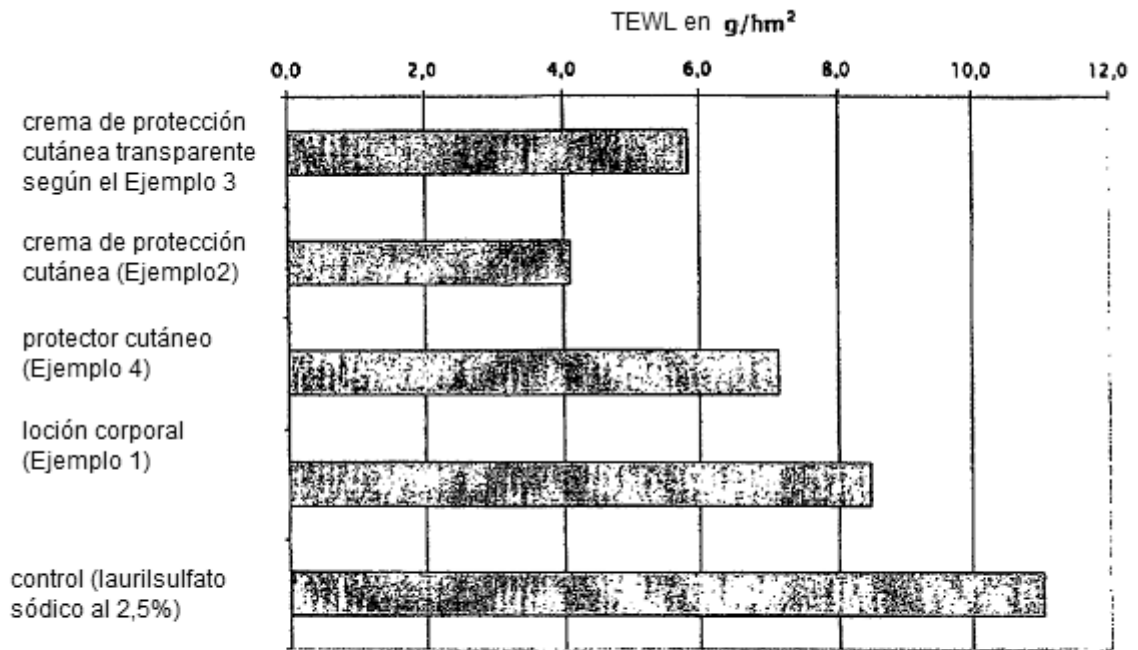


Figura 4

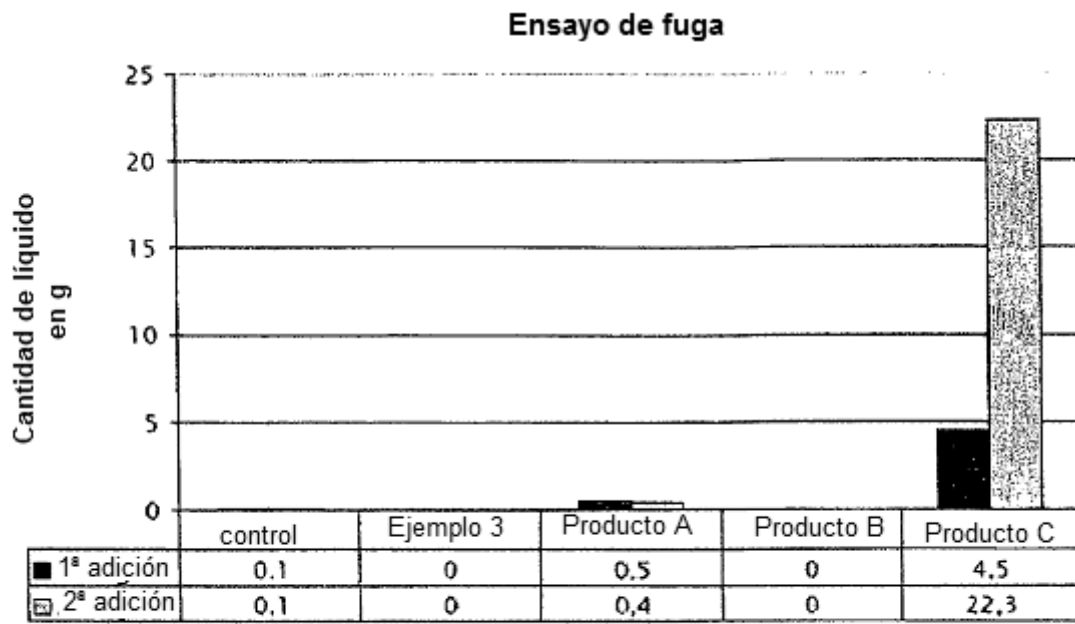


Figura 5

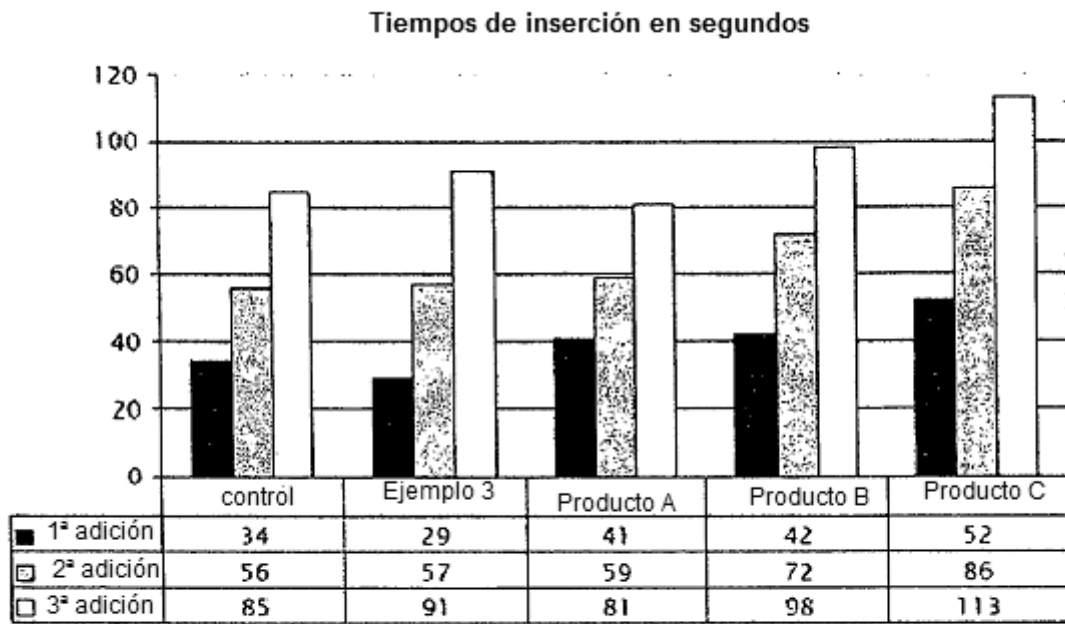


Figura 6

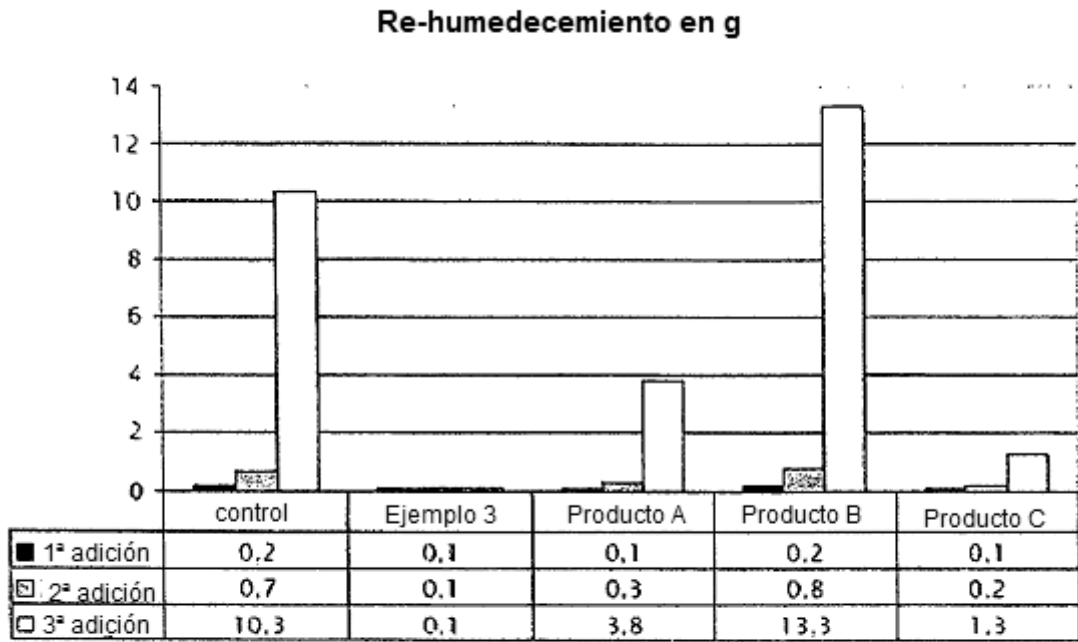


Figura 7