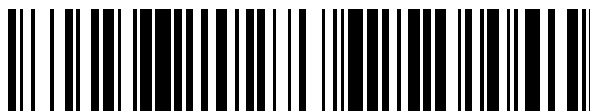


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 754**

51 Int. Cl.:

A61K 47/06 (2006.01)

A61K 8/34 (2006.01)

A61K 8/49 (2006.01)

A61K 31/045 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

A61K 31/355 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 8/60 (2006.01)

A61K 8/67 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.08.2013 PCT/EP2013/067333**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.02.2014 WO14029780**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2013 E 13756009 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016 EP 2885004**

54 Título: **Composición que comprende dihidroquercetina, α -tocoferol y bisabolol**

30 Prioridad:

20.08.2012 EP 12181058

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

03.05.2017

73 Titular/es:

**BIONOOX SUISSE SA (100.0%)
Via Ponteggia 2
6814 Cadempino, CH**

72 Inventor/es:

AUCLAIR, CHRISTIAN

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 610 754 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 que comprende dihidroquercetina, α -tocoferol y bisabolol

5 Campo de la invención

La presente invención se relaciona con una composición que comprende dihidroquercetina, α -tocoferol y bisabolol. La invención también se relaciona con el uso de la composición de la invención en un método cosmético para limitar, aliviar y/o prevenir malestar cutáneo, especialmente malestar cutáneo inducido por enfermedad o inducido por una
10 terapia, un tratamiento con radioterapia y/o un tratamiento con quimioterapia. La presente invención también se relaciona con el proceso de elaborar la composición de la invención.

Antecedentes de la invención

15 Malestar cutáneo inducido por radioterapia

La radioterapia es una terapia aplicada en el tratamiento de varios cánceres, incluyendo cánceres de mama, cabeza y cuello. Se conoce bien que la radiación puede originar daños en la piel, tal como sarpullido y modificación de la
20 apariencia de la piel.

La dermatitis es un término genérico que cubre varios daños de la piel que resultan de la inflamación. Casi el 90% de las personas tratadas con radiaciones ionizantes mostrarán síntomas consistentes con dermatitis inducida por radiación. La radiación tiene algunos efectos colaterales agresivos que pueden afectar la piel durante el
25 tratamiento, tal como la atrofia de piel, el eritema, la descamación seca, la descamación húmeda, la ulceración, dolor muscular, quemazón y picazón. En reacciones serias, la piel puede iniciar una descamación debido a la erradicación completa de las células madre en la capa basal. La dermatitis que resulta de la sobreexposición a fuentes de energía radiantes, tal como rayos X, gama o radiación similar, es una de las complicaciones más serias en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas que pueden conducir a la suspensión del tratamiento.

El malestar cutáneo que ocurre luego de la radiación ionizante puede producir un malestar mayor para el paciente, limitar las actividades diarias y puede dar como resultado en la terminación del tratamiento. El malestar cutáneo
30 debe por lo tanto limitarse o prevenirse.

Williams et al evaluaron métodos comunes utilizados para prevenir la toxicidad de la piel durante la radioterapia (Williams MS, Burk M, Loprinzi CL, et al., Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1996, 36: 349-34). Se mostró
35 especialmente que el aloe vera no tenía efecto protector en pacientes que reciben irradiación de mama. La administración de Biafine no permitió evidenciar mejoramiento estadístico. Se reportó que el uso de esteroides tópicos disminuyó la dermatitis por radiación, sin embargo, los esteroides pueden causar efectos indeseables.

El documento WO 03/051287 describe una composición para reducir, tratar o prevenir al menos un efecto adverso de la radiación ionizante mediante la aplicación tópica, dicha composición comprende una mezcla de al menos un
40 antioxidante no flavonoide y al menos un flavonoide y en donde al menos se obtiene un componente del té verde. La composición ejemplificada de la solicitud de patente WO 03/05187 comprende quercetina como flavonoide y una mezcla de vitamina A, acetato de vitamina E, ascorbil palmitato y ácido lipoico como antioxidante no flavonoide. Los
45 pacientes autoevaluaron los efectos de la administración de esta composición y se notó una menor dermatitis severa por radiación después de la terapia con radiación.

Malestar cutáneo inducido por quimioterapia.

También se estableció muy bien que los daños en la piel se pueden originar por la quimioterapia del cáncer. Los
50 tratamientos mediante inhibidores de tirosina quinasa o anticuerpo o inhibidores de tirosina quinasa de anticuerpo monoclonal a menudo provocan irritación, inflamación y eritema cutáneo.

Los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFRI) tal como cetuximab (Erbix®), gefitinib (Iressa®) y erlotinib (Tarceva®) se utilizan para tratar cánceres colorrectal, de pulmón, de cabeza y cuello. El
55 sarpullido de la piel asociado con terapia EGFRI afecta aproximadamente más del 50% de los pacientes que reciben tratamiento y más del 80% de los pacientes que reciben el tratamiento de anticuerpo (cetuximab). La incidencia de sarpullido severo (grado 3) se reportó en hasta 16 a 18% de los pacientes.

Las erupciones cutáneas aparecen principalmente sobre la cara, cuello y parte superior del torso; siendo la cara a
60 menudo la primer área afectada por el sarpullido. El sarpullido se caracteriza por pápulas y pústulas eritematosas de base interfolicular y folicular y se ve usualmente durante las primeras dos semanas de la terapia. Estas tienden a aumentar y disminuir durante la terapia, con "intensificaciones" ocasionalmente notadas después de las infusiones. Los síntomas del sarpullido típicamente se resuelven sin cicatrices en uno o dos meses después de detener el
65 tratamiento.

El sarpullido severo es usualmente doloroso y requiere la interrupción de la dosis del agente EGFR, en el tratamiento con análogo de tetraciclina y la aplicación de crema con hidrocortisona, gel de clindamicina o pimecrolimus, más un paquete de dosis de esteroide dado oralmente.

5 Cuando se administra quimioterapia durante o poco después del tratamiento con radiación, se desarrolla algunas veces una reacción severa de la piel que es denominada hipersensibilización a la radiación. Esta usualmente aparece en el área de la piel en el campo de tratamiento varias semanas después de finalizar la radioterapia. Los pacientes desarrollan una hinchazón roja y suave o piel descamada húmeda. Después de que la piel se cura, esta permanece decolorada. Ciertos agentes de quimioterapia conducen de manera más probable a la
10 hipersensibilización a la radiación que otros, tal como la Adriamicina, antinomicina D, metotrexato, bleomicina, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, hidroxiaurea y vincristina/vinblastina.

El manejo del sarpullido asociado a EGFR ha llamado la atención y se han probado varias composiciones. Por ejemplo, el gel de RegeneCare™ (MPM Medical Inc. Irving TX) es un colágeno, el gel de cuidado de heridas a base de lidocaína y aloe vera. Kozloff et al reportaron que esta era efectiva para reducir la picazón y el dolor asociado con el sarpullido, 100% de los pacientes recomendarían estos productos a otros ("Evaluation of RegeneCare™ Topical Gel in the Treatment of Skin Rash Associated with Cetuximab (Erbix®), Tarceva® y Other EGFR Inhibitors – Treated Cancer Patients", M.F. Kozloff, Patricia A. Gowland, Joy Vlamakis, Julie Koch, Gail Ratko, Lisa Gravitt, Diane Palmer, CCRP Ingalls Memorial Hospital, Cancer Research Center, Harvey, Illinois Kimberly Purdy Lloid, M.S., MPM Medical Inc., Irving, Texas). Ocvirk et al., reportaron la eficacia de una crema que contiene urea y vitamina K1 para reducir la toxicidad cutánea, con un tiempo medio para mejora de 8 días (J. Ocvirk, M. Rebersek, M. Boc. T. Mesti and M. Ebert. Journal of Clinical Oncology, 2010 ASCO Annual Meeting Proceedings – Post – Meeting Edition -. Vol 28, No. 15_suppl (Suplemento de mayo 20), 2010: e 14011). Lacouture et al. (J. Clin. Oncol. 2010, 28, 1351-1357) desarrollaron un tratamiento para la piel preferente con esteroides tópicos y doxiciclina que no afectó la
25 efectividad de la terapia (Lacouture M, Basti S, Patel J, Benson A., J Support Oncol, 2006, 4: 236-238).

Malestar cutáneo inducido por enfermedades autoinmunes y atópicas de la piel.

Existen más de 80 tipos conocidos de enfermedades autoinmunes y algunas de ellas pueden provocar daños en la piel tal como piel con comezón, piel seca, y sarpullido de piel con comezón. Uno de ellos, la psoriasis, es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que no se puede curar. Los signos y los síntomas de la psoriasis pueden variar de persona a persona pero pueden incluir placas rojas, secas de piel engrosada, (que pueden sangrar), uñas engrosadas, piqueteadas y estriadas, comezón, quemazón, y dolor muscular. La psoriasis afecta comúnmente la piel de los codos, rodillas y cuero cabelludo. Se han desarrollado terapias para aliviar al paciente, principalmente con cremas y ungüentos. Las cremas emolientes y humectantes pueden ayudar a reducir la comezón y humedecer la piel seca y los ungüentos tópicos pueden suavizar la inflamación. Estas cremas usualmente contienen corticosteroides y retinoides solos o en combinación.
30

Las enfermedades atópicas de la piel también son conocidas como dermatitis atópica, y son una de las formas más comunes de eccema. Esta es una enfermedad de la piel que incluye comezón o quemazón, severa, sangrado, exudación o formación de costras, y descamación de la piel. Las terapias comúnmente involucran cremas atópicas no esteroides o esteroides orales para los síntomas más severos.
40

Procesos de inflamación de la piel

Los procesos celulares de inflamación de la piel son regulados por una serie de señales específicas de la célula que estimulan una variedad de tipos de célula, que dan como resultado una cascada de eventos que incluyen el reclutamiento y la activación de células sanguíneas blancas (WBC). La respuesta fisiológica a estas señales o actividad WBC (o ambas) da como resultado la tradicional respuesta inflamatoria: el medio clínicamente observable de los signos y síntomas asociados con el daño de tejido y curación.
50

La inflamación por dermatitis está asociada con el incremento de las células Th2 en las lesiones celulares agudas. La dermatitis crónica da como resultado la infiltración de las células epidérmicas dendríticas inflamatorias, los macrófagos, los neutrófilos, los eosinófilos y las células mástil. La producción de IL-12 por estos varios tipos de célula da como resultado el cambio a un medio de citosina tipo Th1 asociado con IFN-γ incrementado.
55

En el sitio del daño por radiación, las células mástil, las plaquetas, las terminaciones nerviosas, las células endoteliales, y otras células residentes liberan moléculas de señalización y factores quimiotácticos que reclutan leucocitos al área afectada. Los neutrófilos, un tipo de granulocito, son los primeros leucocitos en aparecer en el sitio afectado.
60

Existe una acumulación de evidencias que indican que los neutrófilos y las células mástiles juegan un papel clave en el mantenimiento de la inflamación. Los neutrófilos tienen un enorme potencial para directamente infligir daño al tejido por vía de la secreción de proteasas y metabolitos de oxígeno tóxico, así como también impulsar la inflamación a través de presentación de antígeno y secreción de citosinas, quimiocinas, prostaglandinas y leucotrienos. Los
65

neutrófilos liberan citosinas, incluyendo la interleucina IL (IL) -1, IL-6, el factor de necrosis de tumor (TNF)- alfa, gama, interferón (INF- gama) y otros.

El documento US 2005/249761 se relaciona con una composición tópica para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades de la piel y/o reacciones de inflamación de la piel y también se pueden utilizar para el cuidado cosmético de la piel. Esta composición comprende aril oxima y bisabolol, y puede además incluir adyuvantes y/o excipientes. Las aril oximas son conocidas por ser útiles para el tratamiento de la inflamación de la piel pero son difíciles de formular. En la solicitud de patente estadounidense US. 2005/249761, se mostró que el uso del bisabolol posibilita su estabilización aunque reforzando la acción antiinflamatoria. Sin embargo, no se suministra evaluación de la eficacia de esta composición.

Aunque las terapias de la piel pueden tener efectos muy impresionantes, ellas pueden inducir efectos colaterales, y ellas no siempre suministran un alivio local confortable para el paciente especialmente al inicio del tratamiento, donde el paciente aún experimenta comezón o sarpullido.

Por lo tanto existe la necesidad de mejorar la comodidad, bienestar y calidad de vida de los pacientes, sin agregar su consumo de farmacéuticos. Esta invención tiene como objetivo alcanzar esta necesidad, y se relaciona con composiciones cosméticas, adecuadas para ser administradas a pacientes, es decir personas que están siendo tratadas, "composiciones cosméticas de compañía" o "composiciones no terapéuticas complementarias".

En el significado de esta invención, "composición cosmética de compañía" significa una composición cosmética destinada a ayudar pacientes en el manejo de su malestar cutáneo relacionado con la terapia. De manera ventajosa, las composiciones cosméticas de compañía son seguras, no contienen componentes fototóxicos y/o fotosensibilizantes, no muestran toxicidad. Más aún, las composiciones cosméticas de compañía no afectan la efectividad de la terapia.

Las composiciones cosméticas de compañía de la invención pueden ser útiles para limitar y/o evitar malestares cutáneos inducidos por una terapia, un tratamiento con radioterapia y/o un tratamiento con quimioterapia.

La composición de la presente invención comprende:

- Dihidroquercetina (DHQ)
- α - tocoferol, y
- bisabolol

La hidroquercetina (DHQ) es el nombre común del 3, 3', 4', 5, 7- pentadihidroxiflavona deshidratado, también denominado 2-(3, 4-dihidroxifenil)-3, 5, 7-trihidroxi-4H-1-benzopiran-4-ona deshidratado, también conocido como taxifolin. El DHQ es un compuesto natural de la familia de los flavonoides.

Los flavonoides se reportan por tener potenciales efectos terapéuticos debido a sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antialérgicas y antiisquémicas. Adicionalmente, los flavonoides pueden penetrar profundo en las capas de la piel después de la aplicación tópica. De estos, la quercetina es uno de los más documentados pero es conocido por ser genotóxico, mutagénico y con baja estabilidad química.

El DHQ es una alternativa valiosa a la quercetina en la medida en que esta se caracteriza por una gran estabilidad química con propiedades biológicas y farmacológicas significativas conservadas y por su seguridad. El DHQ se ha identificado como un antioxidante poderoso, tan seguro, como un conservante natural. Por lo tanto se ha comercializado durante 15-20 años como suplemento alimenticio en Rusia y en los Estados Unidos. Se ha encontrado también que inhibe tanto la activación de neutrófilos como de células mástiles, dos de los eventos principales involucrados en los procesos inflamatorios.

El α - tocoferol, comúnmente denominada vitamina E, tiene muchas funciones biológicas, la función antioxidante que se considera como una de las más importantes. Adicionalmente, es soluble en lípidos. Esta efectúa su función como antioxidante sobre la conexión con la senda de glutatión peroxidasa y esta protege la membrana celular de la oxidación al reaccionar con los radicales de los lípidos producidos durante la reacción de la cadena de peroxidación de lípidos. Este proceso removería los intermedios de los radicales libres reactivos y evita que continúe la reacción en cadena de oxidación. Los radicales de α - tocoferoxil resultantes se pueden convertir de nuevo a la forma reducida a través de la reducción mediante otros oxidantes tales como el ascorbato, retinol o el ubiquinol, así como también el DHQ. Sin querer estar ligados por la teoría, el solicitante entiende que en esta composición de la presente invención, el α - tocoferol favorece el reciclamiento del DHQ bajo su forma fenólica activa.

El bisabolol (6-metil-2-(4-metil-3-ciclohexen-1-il)-5-hepten-2-ol, o 1-metil-4-(1,5-dimetil-1-hidroxihex-4(5) nil) ciclohexen-1) es un sesquiterpeno que se encuentra en varias plantas, incluyendo el té herbal, y la chamomila. Los efectos conocidos más importantes del bisabolol son las propiedades antiinflamatorias, de curación de herida,

antibacterianas y antimicóticas y antiflogísticas. Por lo tanto, esta es ampliamente utilizada en productos para el cuidado cosmético y personal. Especialmente, el bisabolol se puede utilizar para mejorar la penetración transepidérmica, en otras palabras se puede utilizar para incrementar la difusividad a través de la barrera de la piel modificada. En la presente invención, el bisabolol se utiliza como un vehículo del DHQ y/o el α - tocoferol y se cree que facilita la difusión del DHQ y/o el α - tocoferol al área dérmica.

La composición de la invención presenta la ventaja de tener una alta estabilidad y conservabilidad. Más aun, la composición de la invención produce una sensación placentera cuando se aplica sobre la piel.

Resumen

La presente invención se relaciona con una composición que comprende dihidroquercetina, α - tocoferol y bisabolol.

De acuerdo con una realización, la concentración de dihidroquercetina varía de 0.5% a 10% p/p en peso del peso total de la composición, preferiblemente de 1% a 7% p/p, más preferiblemente de 2% a 5% p/p.

De acuerdo con una realización, la concentración de α - tocoferol varía de 0.05% a 5% p/p en peso del peso total de la composición, preferiblemente de 0.5% a 2% p/p.

De acuerdo con una realización, la concentración del bisabolol varía del 0.02% a 2% p/p en peso del peso total de la composición, y preferiblemente varía desde 0.2% a 1% p/p.

De acuerdo con una realización, la composición comprende además un vehículo cosméticamente aceptable.

De acuerdo con una realización, el vehículo es una base cosméticamente aceptable.-

De acuerdo con una realización, la base cosméticamente aceptable comprende al menos un compuesto seleccionado del grupo que comprende grasa animal, grasa vegetal, alcoholes superiores, glicoles o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con una realización, la composición de la invención comprende además al menos un componente seleccionado del grupo que comprende surfactantes, pigmentos, estabilizadores, emolientes, humectantes, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con una realización, la composición de la invención comprende:

- 0.5% a 10% p/p en peso del peso total de la composición de dihidroquercetina,
- 0.05% a 5% p/p de α - tocoferol,
- 0.02% a 2% p/p de bisabolol, y
- Un vehículo cosméticamente aceptable.

De acuerdo con una realización, la composición es una crema, un gel, un ungüento, una solución, una emulsión, una máscara, una leche, una loción, un suero, una pasta, una espuma, o una suspensión, o preferiblemente una crema.

De acuerdo con una realización, la composición se diseña para administración tópica.

De acuerdo con una realización, la composición de la invención es para uso como composición cosmética de compañía en un método para tratar y/o limitar el malestar cutáneo inducido por tratamiento con radioterapia y/o tratamiento con quimioterapia o inducido por enfermedades que implican malestar cutáneo.

De acuerdo con una realización, la composición de la invención es para uso como composición cosmética de compañía en un método para tratar la dermatitis.

De acuerdo con una realización, la composición de la invención es para uso como composición cosmética de compañía en un método para tratar la inflamación de la piel.

La invención se relaciona además con un proceso para elaborar la composición de la invención, el proceso comprende la etapa de mezclar DHQ, α -tocoferol y bisabolol con un vehículo cosméticamente aceptable.

Definiciones

En la presente invención, los siguientes términos tienen el siguiente significado:

- “aproximadamente” precediendo una figura significa más o menos 10% del valor de dicha figura.
- “composición cosmética de compañía” se refiere a una composición cosmética caracterizada por que ésta se administra a las personas tratadas.
- “malestar” se refiere a la ausencia o a una disminución en la sensación de bienestar. En una realización, un malestar se puede relacionar con la presencia de dolor.
- “cosméticamente aceptable” se refiere a un componente que es adecuado para el uso en contacto con la piel sin efectos colaterales adversos indebidos (tal como toxicidad, irritación, la respuesta alérgica, y similares).
- “vehículo” se refiere a una sustancia con la cual se mezcla el componente de interés o en donde el componente de interés se disuelve. En una realización, el vehículo puede ser una base cosméticamente aceptable.
- “base cosméticamente aceptable” se refiere a un vehículo cosméticamente aceptable que comprende un componente lipófilo.

Descripción Detallada

Composición

Esta invención se relaciona con una composición que comprende dihidroquercetina (DHQ), α - tocoferol y bisabolol.

En una realización, la concentración de DHQ en la composición de la invención varía desde 0.5% a 10% p/p (es decir, en peso, en peso de la composición total), varía preferiblemente de 1% a 7% p/p, más preferiblemente varía de 2% a 5% p/p, más preferiblemente aproximadamente 5% p/p.

En una realización, la concentración en la composición de la invención de α - tocoferol varía de 0.05% a 5% p/p en peso del peso total de la composición, que varía preferiblemente de 0.5% a 5% p/p. más preferiblemente aproximadamente 1% p/p.

En una realización, la concentración en la composición de la invención de bisabolol varía de 0.02% a 2% p/p en peso del peso total de la composición, preferiblemente varía de 0.2% a 1% p/p, más preferiblemente aproximadamente 0.5%.

De acuerdo con una realización, la composición de la invención comprende además un vehículo cosméticamente aceptable.

En una realización, la composición de la invención comprende 0.5% a 10% en peso del peso total de la composición de dihidroquercetina, 0.05% a 5% p/p de α - tocoferol, 0.02% a 2% p/p de bisabolol, y un vehículo cosméticamente aceptable.

En una realización, la composición de la invención comprende 1% a 7% en peso del peso total de la composición dihidroquercetina, 0.05% a 5% p/p de α - tocoferol, 0.02% a 2% p/p de bisabolol, de un vehículo cosméticamente aceptable.

En una realización, la composición de la invención comprende 2% a 5% en peso del peso total de la composición de dihidroquercetina, 0.5% a 5% p/p de α - tocoferol, 0.2% a 1% p/p de bisabolol, y un vehículo cosméticamente aceptable.

En una realización, la composición de la invención comprende 5% en peso del peso total de la composición de dihidroquercetina, 2% p/p de α - tocoferol, 1% p/p de bisabolol, y un vehículo cosméticamente aceptable.

En una realización, el vehículo es una base cosméticamente aceptable.

De acuerdo con una realización, la base cosméticamente aceptable comprende al menos un compuesto seleccionado del grupo que comprende grasa animal, grasa vegetal, alcoholes superiores, glicoles, aceite mineral y mezclas de los mismos.

En una realización, la grasa animal es por ejemplo ácido esteárico. En una realización, la grasa vegetal es por ejemplo ácido linoleico, aceite de jojoba (también denominado aceite de simmondsia chinensis) o una mezcla de los mismos. En una realización, los alcoholes superiores son por ejemplo cetearil alcohol. En una realización, los glicoles son por ejemplo propilenglicol. En una realización, el aceite mineral es por ejemplo aceite de parafina.

De acuerdo con una realización, la composición de la invención comprende además al menos un componente seleccionado del grupo que comprende surfactantes, pigmentos, estabilizadores, emolientes, humectantes, o una mezcla de los mismos.

5 En una realización, los surfactantes son por ejemplo PEG-100 estearato, PEG-20 estearato o una mezcla de los mismos. En una realización, los estabilizadores son por ejemplo carbómero. En una realización, los pigmentos son por ejemplo óxido de zinc. En una realización, los emolientes son por ejemplo triglicérido caprílico/cáprico, éter de dicaprilo, estearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, o mezclas de los mismos. En una realización, los humectantes son por ejemplo glicerina, sorbitol o una mezcla de los mismos.

10 De acuerdo con una realización, la composición de la invención comprende además perfume, tal como por ejemplo citronelol, geraniol, limoneno o una mezcla de los mismos.

15 De acuerdo con una realización, la composición de la invención comprende además agua. En una realización específica, la composición de la invención es una emulsión de aceite en agua.

20 En una realización, la composición de la invención no comprende ningún alquitrán o derivado de azufre tal como esteroides, análogos de vitamina D3, agentes queratolíticos, retinoides tópicos, sustancias artificiales o genéticamente manipuladas, agentes alérgicos conocidos, agentes colorantes o aromáticos artificiales.

En una realización, el DHQ se extrae de un tipo de madera de alerce, preferiblemente de alerce Siberiano.

25 En una realización, el DHQ que contiene polvo, contiene al menos 96% p/p en peso del DHQ y corresponde a los requisitos técnicos y a las reglas sanitarias sobre la base de reportes analíticos y microbiológicos.

De acuerdo con una realización, la composición de la invención comprende además componentes que son comúnmente empleados como una base cosmética y que son conocidos por la persona medianamente versada.

30 En una realización, la composición de la invención se designa para administración tópica.

De acuerdo con una realización, la composición de la invención está bajo la forma de una crema, un gel, un ungüento, una solución, una emulsión, una máscara, una leche, una loción, un suero, una pasta una espuma o una suspensión. En una realización preferida, la composición de la invención es una crema.

35 En una realización, la composición de la invención es una composición cosmética. En una realización, la composición de la invención es una composición farmacéutica.

En una realización, la composición de la invención es estable durante un año en condiciones de almacenamiento estándar.

40 En una realización, la composición se almacena en un recipiente.

La presente invención además se relaciona con un kit que comprende un recipiente que comprende la composición de la invención.

45 En una realización, el recipiente es un recipiente de vidrio. En una realización, el recipiente de vidrio se esteriliza utilizando un esterilizador de calor en seco.

50 En una realización, el recipiente es un recipiente plástico. En una realización, el recipiente plástico se esteriliza utilizando lámparas UV "Hard Quartz Glass" de irradiación UV que utiliza baja presión.

Proceso

La invención también se relaciona con un proceso para la elaboración de la composición de la invención.

55 En una realización, el proceso de la invención comprende la etapa de mezclar DHQ, α -tocoferol y bisabolol con un vehículo cosméticamente aceptable.

60 En una realización, el proceso de la invención comprende una etapa preliminar de disolver DHQ en aceite de jojoba (aceite *Simmondsia chinensis*) antes de mezclar DHQ, α -tocoferol y bisabolol con un vehículo cosméticamente aceptable.

En una realización, el vehículo cosméticamente aceptable se fabrica mediante cualquier método convencional conocido en la técnica.

65 Uso de la composición

La invención se relaciona además con el uso de una composición de acuerdo con la invención para uso como una composición cosmética de compañía en un método para tratar malestar cutáneo.

5 En una realización, la composición de la invención es para uso como composición cosmética de compañía en un método para tratar y/o limitar el malestar cutáneo inducido por tratamiento de radioterapia y/o tratamiento de quimioterapia o inducido por enfermedades que implican malestar cutáneo.

10 De acuerdo con una realización, la composición de la invención es para uso como composición cosmética de compañía en un método para tratar dermatitis.

De acuerdo con una realización, la composición de la invención es para uso como composición cosmética de compañía en un método para tratar inflamación de la piel.

15 En una realización específica, la composición de la invención es usada como composición cosmética de compañía en un método para tratar mediante radioterapia a mujeres que tienen cáncer de mama.

En una realización, la composición de la invención es para uso externo. En una realización, la composición de la invención es aplicada sobre piel dañada y/o no dañada.

20 En una realización, la composición de la invención es aplicada a la piel antes de la exposición potencial a la radiación y/o la quimioterapia.

25 En una realización, la composición de la invención es aplicada a la piel al menos una vez 24h antes de iniciar la exposición a la radiación potencial y/o la quimioterapia, y tres veces en un periodo de 24h luego de la exposición a la radiación y/o la quimioterapia.

En una realización, una cantidad de la composición de la invención puede ser aplicada la cual es suficiente para cubrir el área afligida de la piel sin una capa delgada de la composición tópica.

30 En una realización, la composición debe ser frotada en la piel hasta que poco o ningún residuo permanezca sobre la piel.

En una realización, la composición es aplicada sobre la piel en un masaje regular.

35 De acuerdo con una realización, la composición de la invención se puede aplicar uno, dos, tres, o más veces al día.

40 En una realización, la aplicación de la composición de la invención permite la reducción o inhibición del malestar causado por la irritación de la piel, la inflamación, o el eritema cutáneo, y preferiblemente estos resultan de radioterapias anticancerígenas o tratamientos de terapia de cáncer direccionados que utilizan inhibidores de tirosina quinasa o inhibidores monoclonales de tirosina quinasa, o estos que resultan del tratamiento con radioterapia para cáncer de mama o tratamiento de radioterapia de cabeza y cuello o cualquier tratamiento de radioterapia para cáncer.

45 En una realización, la composición de la invención se puede utilizar para limitar y/o inhibir el malestar originado por las alteraciones cutáneas que resultan del tratamiento de cáncer mediante quimioterapia, especialmente quimioterapias que utilizan EGFR1 e inhibidores multiquinasas, quimioterapias que conducen al síndrome de mano y pie y otra toxicidad relacionada con la piel.

50 La invención también se relaciona con un método para aliviar molestias cutáneas que comprende administrar tópicamente la composición de la invención.

En una realización, el método para aliviar molestias cutáneas se aplica a mujeres que tienen cáncer de mama, especialmente mujeres que tienen un cáncer de mama tratado por radioterapia o tratado con quimioterapia.

55 En una realización, el método se emplea para reducir o inhibir el malestar causado por irritación, inflamación y eritema cutáneo, que comprende la etapa de aplicar sobre la piel de un paciente en necesidad del mismo una composición de acuerdo con la presente invención.

60 Ejemplos

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

Ejemplo 1: composición en crema para la piel.

65 Una composición tópica que comprende:

ES 2 610 754 T3

- 5% p/p de DHQ
- 1% p/p de α - tocoferol
- 5 - 0.5% p/p de bisabolol
- Aceite de jojoba
- Vehículo cosméticamente aceptable que comprende:
- 10
 - o agua
 - o aceite de parafina
 - 15 o cetearil alcohol
 - o gliceril monoestearato
 - 20 o dimeticona E 900 (silicona)
 - o PEG 20 estearato
 - o PEG 100 estearato
 - 25 o alcohol cetílico (isohexadecanol)
 - o imidazolin urea
 - 30 o butil fenil metil propional
 - o cinamil alcohol
 - o citronelol
 - 35 o geraniol
 - o limoneno

40 La composición del ejemplo 1 se obtiene al mezclar primero los componentes del vehículo cosmético y luego al mezclar el vehículo con DHQ (previamente disuelto en aceite de jojoba), α - tocoferol y bisabolol.

Ejemplo 2: efecto de la composición del ejemplo 1 sobre inflamación de la piel inducida por quimioterapia direccionada

45 La composición del ejemplo 1 fue probada en un ensayo clínico que enroló 12 pacientes.

El ensayo clínico consistió en un estudio no mezclado controlado con placebo. En un brazo, los pacientes fueron tratados con la composición del ejemplo 1 mientras que en el brazo de control, los pacientes fueron tratados con una composición de placebo que contiene el vehículo cosméticamente aceptable del ejemplo 1. El protocolo del ensayo consistió en la aplicación de la crema una vez al día sobre el área de la piel dañada. El objetivo del ensayo era evaluar la eficiencia del tratamiento mediante la medición objetiva de la proporción de la inflamación y la autoevaluación del paciente.

55 Todos los pacientes fueron tratados para el melanoma metastásico utilizando inhibidores de quinasa.

El reporte del ensayo muestra claramente una disminución significativa de la inflamación de la piel en pacientes tratados con DHQ que contiene la composición comparado con los pacientes tratados con el placebo.

60 La autoevaluación del paciente indica una sensación de incomodidad mejorada y bienestar que sigue al tratamiento con DHQ. Para la autoevaluación, todos los pacientes (12 pacientes enrolados) deben responder las dos preguntas que siguen:

a) ¿Qué tan severa es la sensación de dolor en su piel antes de utilizar la composición?

65 Por favor coloque una marca vertical sobre la línea de abajo entre 0 (sin dolor) y 10 (dolor severo)

Sin dolor 0-----5-----10 dolor severo

b) ¿Qué tan severa es la sensación de dolor en su piel después de utilizar la composición?

5 Por favor coloque una marca vertical sobre la línea de abajo entre 0 (sin dolor) y 10 (dolor severo)

Sin dolor 0-----5-----10 dolor severo

Resultados:

10 Todos los pacientes enrolados tienen un índice de dolor > de 5 antes de utilizar la composición que comprende DHQ. Todos los pacientes enrolados que utilizan la composición que comprende DHQ tienen un índice de dolor < de 5 después de uso.

15 70% de los pacientes enrolados tratados con preparación de placebo tienen un índice de dolor > 5 después del uso.

No se observó efecto adverso. No se observó reacción alérgica. No se observó ningún efecto potenciador de la inflamación luego de la quimioterapia.

20 Ejemplo 3: El efecto de la composición del ejemplo 1 sobre inflamación de la piel inducida por radioterapia.

25 La terapia de radiación para cáncer de mama inicia dos a cuatro semanas después de la cirugía. La dosis de la radiación usualmente suministrada a la mama completa esta entre 4500 a 5000 cGy. Una dosis de refuerzo de 15000 cGy se suministra usualmente al sitio del tumor. El tratamiento se da durante cinco días por semana durante un periodo de seis semanas.

La composición del ejemplo 1 se probó en un ensayo químico que enroló 12 pacientes.

30 El ensayo clínico consistió en un estudio no mezclado controlado con placebo. En un brazo, los pacientes fueron tratados con la composición cosmética del ejemplo 1 mientras que en el brazo de control, los pacientes fueron tratados con una composición de placebo que contiene el vehículo cosméticamente aceptable del ejemplo 1. El protocolo del ensayo consistió en la aplicación de la crema una vez al día sobre el área de piel irradiada justo luego de la irradiación durante la duración total del tratamiento. El objetivo primario del ensayo fue evaluar la ocurrencia de los efectos adversos. El objetivo secundario del ensayo fue evaluar la eficiencia del tratamiento mediante la medición
35 objetiva de la extensión de la inflamación y la autoevaluación del paciente.

Todos los pacientes incluidos fueron mujeres diagnosticadas para un cáncer de mama temprano que sufren curso de radioterapia durante cinco semanas. Todos los pacientes se pusieron la crema o la crema de placebo sobre el área irradiada dos veces al día desde el día uno del tratamiento.

40 El reporte del ensayo muestra claramente una disminución significativa en la inflamación de la piel en los pacientes tratados con DHQ que contienen la composición comparados con los pacientes tratados con el placebo.

45 La autoevaluación de los pacientes indica una sensación de comodidad mejorada y bienestar luego del tratamiento con DHQ. Para la autoevaluación, todos los pacientes (12 pacientes enrolados) deben responder las siguientes preguntas:

a) ¿Qué tan severa es la sensación de dolor en su piel antes de utilizar la composición?

50 Por favor coloque una marca vertical sobre la línea de abajo entre 0 (sin dolor) y 10 (dolor severo)

Sin dolor 0-----5-----10 dolor severo

b) ¿Qué tan severa es la sensación de dolor en su piel después de utilizar la composición?

55 Por favor coloque una marca vertical sobre la línea de abajo entre 0 (sin dolor) y 10 (dolor severo)

Sin dolor 0-----5-----10 dolor severo

60 Resultados:

65 Todos los pacientes enrolados tienen un índice de dolor > de 5 antes de utilizar la composición que comprende DHQ. Todos los pacientes enrolados que utilizan la composición que comprende DHQ tienen un índice de dolor < de 5 después de uso.

70% de los pacientes enrolados tratados con preparación de placebo tienen un índice de dolor > 5 después del uso.

No se observó ningún efecto adverso. No se observó ninguna reacción alérgica. No se observó efecto potenciador de la inflamación luego de la radiación acumulada en la piel.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende dihidroquercetina, α - tocoferol y bisabolol.
- 5 2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la concentración de dihidroquercetina varia de 0.5% a 10% p/p en peso del peso total de la composición, preferiblemente, de 1% a 7% p/p, más preferiblemente de 2% a 5% p/p.
- 10 3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde la concentración del α - tocoferol varia de 0.05% a 5% p/p en peso del peso total de la composición, preferiblemente de 0.5% a 2% p/p.
- 15 4. La composición de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la concentración del bisabolol varia de 0.02% a 2% p/p en peso del peso total de la composición, y preferiblemente varia de 0.2% a 1% p/p.
- 20 5. La composición de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicha composición comprende además un vehículo cosméticamente aceptable.
- 25 6. La composición de acuerdo a la reivindicación 5, en donde el vehículo es una base cosméticamente aceptable.
- 30 7. La composición de acuerdo a la reivindicación 6, en donde dicha base cosméticamente aceptable comprende al menos un compuesto seleccionado del grupo que comprende grasa animal, grasa vegetal, alcoholes superiores, glicoles o una mezcla de los mismos.
- 35 8. La composición de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende además al menos un componente seleccionado del grupo que comprende surfactantes, pigmentos, estabilizadores, emolientes, humectantes o una mezcla de los mismos.
- 40 9. La composición de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende
 - 0.5% a 10% p/p en peso del peso total de la composición de dihidroquercetina,
 - 0.05% a 5% p/p de α - tocoferol,
 - 35 - 0.02% a 2% p/p de bisabolol, y
 - Un vehículo cosméticamente aceptable.
- 45 10. La composición de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la composición es una crema, un gel, un ungüento, una solución, una emulsión, una máscara, una leche una loción, un suero, una pasta, una espuma, o una suspensión, y preferiblemente una crema.
- 50 11. La composición de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde dicha composición se designa para administración tópica.
- 55 12. La composición de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para uso como composición cosmética de compañía en un método para tratar y/o limitar el malestar cutáneo inducido por tratamiento con radioterapia y/o tratamiento con quimioterapia o inducido por enfermedades que implican malestar cutáneo.
13. La composición de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para uso como composición cosmética de compañía en un método para tratar dermatitis.
14. La composición de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para uso como composición cosmética de compañía en un método para tratar la inflamación de la piel.
15. Proceso para la elaboración de una composición de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, el proceso comprende la etapa de mezclar DHQ, α - tocoferol y bisabolol con un vehículo cosméticamente aceptable.