

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 582**

51 Int. Cl.:

A61L 15/44 (2006.01)

A61K 31/715 (2006.01)

A61K 31/717 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61L 15/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.02.2012** **PCT/FI2012/050129**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.08.2012** **WO12107648**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2012** **E 12716475 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2017** **EP 2672950**

54 Título: **Efecto antiinflamatorio de la celulosa microfibrilada**

30 Prioridad:

11.02.2011 FI 20115135

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.04.2018

73 Titular/es:

UPM-KYMMENE CORPORATION (100.0%)

Alvar Aallon katu 1

00100 Helsinki, FI

72 Inventor/es:

HERRANEN, KAISA y

LOHMAN, MIA

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 661 582 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

Efecto antiinflamatorio de la celulosa microfibrilada.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a la celulosa microfibrilada, para su utilización externa para el cuidado y el tratamiento de la piel.

10 Antecedentes de la invención

La celulosa es un compuesto orgánico, polisacárido, que consiste en una cadena lineal de varias unidades de D-glucosa enlazadas a través de enlaces glicosídicos $\beta(1,4)$. Muchas propiedades de la celulosa dependen de su longitud de cadena o grado de polimerización, del número de unidades de glucosa que constituyen una molécula de polímero. La celulosa se obtiene principalmente a partir de pasta maderera y de algodón, pero puede ser asimismo segregada por algunas especies de bacterias para formar biopelículas.

La celulosa microfibrilada (MFC) o nanocelulosa es un material compuesto de fibrillas de celulosa, es decir, componentes estructurales básicos de la madera con una relación elevada de longitud a diámetro (relación de aspecto). La celulosa microfibrilada se puede preparar a partir de cualquier material que contenga celulosa, incluyendo madera (fibras de pasta).

En general, las fibrillas de celulosa se usan en composiciones cosméticas, por ejemplo como un agente de revestimiento compuesto para cabello, pestañas o uñas. Las microfibrillas se usan, por ejemplo, para mejorar la longitud de las pestañas. La celulosa microfibrilada también se usa como un aglutinante o carga para formas de dosificación sólidas, y como un agente para dar cuerpo o un vehículo farmacéutico en formulaciones tópicas o productos dermatológicos. Adicionalmente, las fibrillas de celulosa se pueden usar como un estabilizante para emulsiones de agua en aceite libres de tensioactivos.

La patente europea EP 820267 y la patente US 6001338 correspondiente describen el uso de una disolución o dispersión acuosa de un polímero formador de película y una suspensión acuosa de microfibrillas de celulosa natural como un agente de revestimiento compuesto para cabello, pestañas, cejas y uñas. El objetivo es usar microfibrillas de celulosa en cosmética para mejorar las propiedades físicas de las composiciones cosméticas.

La publicación US 2002/192251 se refiere a composiciones cosméticas, especialmente máscaras, destinadas a sustancias queratinosas humanas tales como la piel, uñas o fibras queratinosas (pestañas, cejas y cabello), y que contienen una mezcla de nanofibrillas o microfibrillas de celulosa con una segunda fibra y cera.

Hasta el momento, en relación con el cuerpo humano, la celulosa microfibrilada solamente se ha propuesto para mejorar las propiedades de formulaciones cosméticas.

La piel está compuesta por capas de epidermis, dermis e hipodermis. La epidermis es la capa externa de la piel, y consiste en las subcapas: estrato córneo, capa granular, capa espinosa y capa basal. Los queratinocitos son el tipo principal de células que constituyen la epidermis. La dermis es la capa intermedia de la piel, y se mantiene junta mediante colágeno obtenido de fibroblastos. La hipodermis o una capa subcutánea es la capa más profunda de la piel, y consiste en una red de colágeno y células grasas.

Existe un gran número de causas para la inflamación de la piel (dermatitis), por ejemplo agentes irritantes tales como algunas sustancias químicas, sobreexposición al sol, infecciones, afecciones inflamatorias crónicas o agudas.

Existen afecciones y trastornos crónicos e inflamatorios de la piel como la dermatitis atópica, un tipo de eccema, para la cual actualmente no hay cura disponible. Para controlar los síntomas, se pueden usar diversos tratamientos, tales como tratamientos tópicos que se enfocan en reducir tanto la sequedad como la inflamación de la piel, por ejemplo hidratantes. Sin embargo, los hidratantes no deberían tener ningún ingrediente que pueda irritar o agravar adicionalmente la afección de la piel. También, se pueden usar productos corticosteroides tópicos. Sin embargo, el uso de esteroides implica desventajas, tal como adelgazamiento de la piel. También se deberían evitar esteroides de gran potencia sobre la cara u otras áreas en las que la piel es naturalmente delgada. Si también hay infecciones implicadas, se pueden emplear antibióticos.

Sigue existiendo la necesidad de productos mejorados y eficientes que comprendan composiciones dermatológicas con actividad antiinflamatoria que permitan el tratamiento local de diferentes trastornos crónicos de la piel, tales como dermatitis atópica y psoriasis, mientras que al mismo tiempo se eviten los efectos secundarios y desventajas de los tratamientos convencionales.

Sumario de la invención

Un objetivo es proporcionar un ingrediente natural, que presenta un efecto antiinflamatorio, para el cuidado tópico y/o para la utilización en el tratamiento de afecciones y trastornos de inflamación de la piel.

Según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona celulosa microfibrilada para su utilización como agente antiinflamatorio para el tratamiento de inflamación de la piel.

Según un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona celulosa microfibrilada para su utilización para prevenir la inflamación inducida por la desdiferenciación de los queratinocitos.

Según un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona celulosa microfibrilada para su utilización en el tratamiento de dermatitis atópica.

Según un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona celulosa microfibrilada para su utilización en el tratamiento de psoriasis.

Según un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona celulosa microfibrilada para su utilización en el tratamiento de quemaduras de la piel.

Otras formas de realización de la invención se presentan en las reivindicaciones dependientes.

La celulosa microfibrilada está incluida en una pomada, un suero, un gel acuoso, una espuma, una crema, una emulsión de fase acuosa y grasa, una loción, o una pasta.

Descripción de los dibujos

A continuación, la invención se explica haciendo referencia a las figuras adjuntas, en las que

Figura 1 representa los resultados de ensayo de efectos antiinflamatorios de celulosa microfibrilada en el perfil de expresión génica de queratinocitos epidérmicos humanos normales,

Figura 2 representa los resultados de ensayo de los efectos de celulosa microfibrilada sobre la humedad de la piel y la función de barrera sobre el perfil de expresión génica de queratinocitos epidérmicos humanos normales.

Descripción detallada de la invención

Según la presente invención, se proporciona un procedimiento para su utilización y una utilización de un ingrediente natural para el tratamiento de material queratinoso que proporcione efectos beneficiosos a la piel tales como una actividad frente a afecciones de inflamación de la piel. El ingrediente puede ser multifuncional, y también puede proporcionar otros efectos beneficiosos.

Según la invención, el ingrediente natural es celulosa microfibrilada (MFC). Existen varios sinónimos ampliamente usados para la celulosa microfibrilada. Por ejemplo: celulosa nanofibrilada, nanocelulosa, celulosa microfibrilar, celulosa nanofibrilar, nanofibra de celulosa, celulosa fibrilada a nanoescala, o microfibrillas de celulosa. La celulosa microfibrilada descrita en esta solicitud no es el mismo material que los denominados triquitos de celulosa, que también son conocidos como: nanotriquitos de celulosa, nanocristales de celulosa, nanobarras de celulosa, microcristales de celulosa de tipo barra, o nanohilos de celulosa. En algunos casos, para ambos materiales se usa una terminología similar, por ejemplo por Kuthcarlapati et al. (Metals Materials and Processes 20(3):307-314, 2008), en el que el material investigado se denominó "nanofibras de celulosa", aunque se referían claramente a nanotriquitos de celulosa. Típicamente, estos materiales no tienen segmentos amorfos a lo largo de la estructura fibrilar como la celulosa microfibrilar, que conduce a una estructura más rígida.

Según la invención, la celulosa microfibrilada, MFC, se usa como un agente antiinflamatorio para el tratamiento de trastornos de la piel, tales como afecciones de inflamación de la piel. Cuando la MFC se usa como agente antiinflamatorio, proporciona efectos antiinflamatorios, es decir, efectos calmantes y relajantes, pero también puede participar en otras acciones útiles, tales como la hidratación de la piel. También se puede usar para los tratamientos de trastornos agudos, para facilitar los síntomas de piel irritada, y/o para participar en o promover un proceso de sanación de la piel. La MFC se puede usar, por ejemplo, para ayudar a manejar el malestar tal como el picor y el prurito de las quemaduras solares.

La celulosa microfibrilada, MFC, se puede usar como agente activo y/o como un ingrediente en productos cosméticos y/o dermatológicos. Estos productos se usan preferentemente para aplicación externa y tópica sobre materiales queratinosos tales como la piel, el cuero cabelludo, los labios y los párpados.

El producto cosmético y/o dermatológico es preferentemente semisólido a temperatura ambiente, y es absorbido fácilmente en la capa externa de la piel, es decir, el estrato córneo.

El producto que comprende MFC puede estar en todas las formas habituales adecuadas para la indicación dermatológica o cosmética y para administración tal como la aplicación tópica, por ejemplo en forma de una pomada, un suero, un gel acuoso, una espuma, una crema, una emulsión de fase acuosa y grasa, una loción, o una pasta. Adicionalmente, la MFC se puede incluir en productos de curación de heridas, tales como películas, membranas o tejidos.

Si es necesario, el producto cosmético o dermatológico puede incluir además diversos componentes o ingredientes que son compatibles con la piel. Los ingredientes se pueden escoger según la forma de administración seleccionada, y pueden contener, pero no se limita a, excipientes y vehículos tales como agentes gelantes, estabilizantes, tensioactivos, emulsionantes, espesantes, vitaminas, aceites, hidratantes, absorbentes de la radiación ultravioleta, conservantes, agua, alcohol, materiales colorantes.

Según la invención, MFC actúa como un agente antiinflamatorio para el tratamiento de inflamación de la piel. Las concentraciones de microfibrillas (un principio activo o materia seca de MFC), que actúan como un agente antiinflamatorio cuando se incorporan en el producto para el tratamiento de la piel, pueden oscilar de 0,00010% a 1,3%, o incluso 4%.

MFC puede tener diferentes formas físicas. Puede estar en forma de una dispersión acuosa, una estructura de tipo película, tal como una membrana húmeda o seca, tejido no tejido o tejido.

Además de su propiedad antiinflamatoria, MFC también puede proporcionar una textura agradable y actuar como un agente que da cuerpo (espesante) para el producto. El espesante proporciona una viscosidad adecuada para el producto. La viscosidad adecuada es importante para permitir que el producto permanezca en el lugar al aplicarlo a la piel. Si es necesario, el producto también puede incluir otros espesantes, además de MFC. MFC también puede actuar como un estabilizante. También se puede usar para emulsionar el producto.

Según la invención, las microfibrillas de celulosa se extraen de una fuente de materia prima de celulosa tal como madera. El material maderero se puede obtener de coníferas, tales como picea, pino, abeto, alerce, abeto de Douglas o cicutu, o de árboles de hojas caducas, tales como abedul, álamo temblón, álamo, aliso, eucalipto o mimosa, o de una mezcla de coníferas y maderas duras. Como alternativa, las microfibrillas se pueden originar a partir de un material no maderero, tal como algodón o bacterias. El material no maderero se puede obtener de restos agrícolas, hierbas u otras sustancias vegetales tales como paja, hojas, corteza, semillas, cáscaras, flores, vegetales o frutos del algodón, maíz, trigo, avena, centeno, cebada, arroz, lino, cáñamo, cáñamo de manila, cáñamo de sisal, yute, ramio, kenaf, vagazo, bambú o junco.

La expresión "celulosa microfibrilada, (MFC)" se refiere a una colección de microfibrillas de celulosa aisladas o haces de microfibrillas derivados de una materia prima de celulosa. Las fibrillas de celulosa se pueden aislar de fibras a base de madera a través de homogeneización mediante impacto a alta presión, alta temperatura y alta velocidad. El procedimiento de homogeneización se usa para deslaminar o desintegrar las paredes celulares de las fibras y liberar sus fibrillas y microfibrillas subestructurales. También se pueden usar pretratamientos enzimáticos y/o mecánicos de las fibras de madera. MFC está en forma natural, que no ha sufrido ninguna modificación química. La invención también engloba modificaciones químicas de la celulosa natural.

Las microfibrillas de celulosa tienen típicamente una relación de aspecto elevada: la longitud puede exceder un micrómetro, mientras que el diámetro medio en número está típicamente por debajo de 200 nm. El diámetro de los haces de microfibrillas también puede ser mayor, pero generalmente es menor que 1 µm. Las microfibrillas más pequeñas son similares a las denominadas fibrillas elementales, que tienen típicamente un diámetro de 2-20 nm. Sin embargo, la presente invención no está destinada a estar limitada a estos valores. Las dimensiones de las fibrillas o haces de fibrillas dependen de la materia prima y del procedimiento de disgregación. La celulosa microfibrilada también puede contener algunas hemicelulosas; la cantidad puede depender de la fuente vegetal.

La MFC no es citotóxica a fibroblastos o a queratinocitos, es decir, no provoca mortalidad de las células.

Según la invención, la MFC tiene un efecto antiinflamatorio. Se ha encontrado que la MFC reduce eficientemente la inflamación de la piel. La celulosa microfibrilada limita los efectos secundarios de la inflamación en queratinocitos al evitar la desdiferenciación queratinocítica inducida por inflamación, por ejemplo en el caso de una afección de la piel de tipo dermatitis atópica. La MFC también puede ser eficaz para el tratamiento de otras afecciones de la inflamación de la piel, tales como psoriasis y quemaduras de la piel. Las quemaduras de la piel pueden ser un tipo de lesión a la carne, y pueden estar causadas, por ejemplo, por calor, sustancias químicas, luz, radiación, o fricción.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son proporcionados a título ilustrativo y no limitativo de la invención.

5 Ejemplo 1

La celulosa microfibrilada (MFC) se evaluó para determinar sus efectos sobre la piel usando diferentes modelos *in vitro* relacionados con la biología de la piel. Se evaluaron los efectos antiinflamatorios de la piel y la humedad y la función de barrera. Para los ensayos *in vitro* en queratinocitos epidérmicos humanos normales (NHEK), la concentración de ensayo de MFC fue 0,01% (0,00016% de principio activo). Se usó un tipo celular de queratinocitos epidérmicos humanos normales (NHEK) en condiciones de cultivo de 37°C, 5% de CO₂. El medio de cultivo de NHEK consiste en medio libre de suero de queratinocitos suplementado con factor de crecimiento epidérmico (EGF) 0,25 ng/ml, extracto de pituitaria (PE) 25 µg/ml, y gentamicina 25 µg/ml. El ensayo y los resultados se describen con más detalle en los Ejemplos 1.1-1.2.

15 Ejemplo 1.1. Inflamación de NHEK

Los efectos antiinflamatorios del compuesto de MFC (es decir, propiedades relajantes, calmantes) se evaluaron sobre el perfil de expresión génica de queratinocitos epidérmicos humanos normales (NHEK) estimulados con una asociación de poli(I:C) y citocinas inflamatorias. Las citocinas inflamatorias son moléculas de proteínas pequeñas naturales implicadas en una variedad de fenómenos inmunológicos e inflamatorios. Los efectos del compuesto se evaluaron sobre el perfil de expresión génica usando tecnología de RT-qPCR en ARNm extraído de capas celulares. Los ARNm extraídos se analizaron en una matriz de PCR especializada que contiene 32 genes diana, incluyendo 2 genes constitutivos, seleccionados por su importancia en la inflamación de la piel y su implicación en la enfermedad de la dermatitis atópica.

Los queratinocitos se sembraron en un medio de cultivo y se cultivaron durante 24 horas. El medio se substituyó entonces por un medio de ensayo. El medio de ensayo consistió en un medio libre de suero de queratinocitos (SFM) suplementado con gentamicina 25 µg/ml. Después de un tiempo de adaptación, el medio se substituyó por medio de ensayo que contiene, o no (en el caso del control), el compuesto de ensayo de MFC o la referencia de inhibidor III de NFκB a 5 µM, y las células se preincubaron durante 24 horas. El medio de ensayo se renovó entonces, y las células se trataron idénticamente con el compuesto de ensayo o con las referencias en presencia, o no (en el caso del control no estimulado), de la asociación de poli(I:C) y la mezcla de citocinas de tipo Th2, y las células se incubaron durante 24 horas. Se llevaron a cabo tres experimentos paralelos.

Al final de la incubación, los sobrenadantes se desecharon, y las capas celulares se lavaron usando disolución salina amortiguada con fosfato (PBS), y se cubrieron con TRI-Reagent®. Las placas se congelaron inmediatamente a -80°C.

En la figura 1 se proporcionan los resultados del ensayo. Las curvas de fusión atípicas están indicadas mediante la abreviatura nd. Los genes con expresión disminuida (selección arbitraria para la inhibición: % menor que 65) están indicados mediante a), y los genes con expresión aumentada (selección arbitraria para estimulación: % mayor que 150) están indicados mediante b).

El tratamiento de NHEK con la asociación de poli(I:C) y citocinas indujo claramente un perfil inflamatorio, e indujo una modulación característica de la expresión génica de muchos marcadores implicados en la patología de la dermatitis atópica. El tratamiento indujo un fuerte aumento de todos los marcadores inflamatorios analizados en esta matriz de PCR, que se observó como el incremento simultáneo de marcadores citocínicos (IL1A, IL18, IFNB1, IL4R, TSLP), marcadores quimioquinas (CCL3, CCL5, CCL7, CCL20, CCL22, CCL27 e IL8), y marcadores de inmunidad innata (TLR3, S100A7, S100A11, RNASE7). La inflamación de NHEK también dio como resultado una menor expresión de marcadores de la diferenciación de queratinocitos (FLG, IVL, KRT10, LASS6). El inhibidor III de NFκB de referencia (5 µM) inhibió fuertemente la inflamación inducida por la asociación de poli(I:C) y citocinas. Excepto por los marcadores de la diferenciación de queratinocitos, casi todos los efectos de la asociación proinflamatoria (aumento de la expresión de marcadores citocínicos, marcadores quimioquinas y marcadores de la inmunidad innata) fueron invertidos por la referencia. Estos resultados eran esperados y validaron el ensayo.

Los efectos principales que se pueden esperar a partir del compuesto de ensayo de MFC en este modelo serán
¹⁾ un efecto antiinflamatorio: menor expresión de marcadores citocínicos, quimioquinas y de inmunidad innata, y
²⁾ un efecto prodiferenciador. El efecto prodiferenciador es esperado, puesto que la inflamación inducida en este modelo también dio como resultado desdiferenciación de queratinocitos, lo que se puede observar como un efecto secundario y que afectará en los modelos *in vitro* al aspecto y calidad de la piel.

Sobre la base de los resultados mostrados en la figura 1, se observó que el compuesto de celulosa microfibrilada (MFC) invierte los efectos de la inflamación en la diferenciación queratinocítica, incluso aunque no disminuye la expresión de marcadores inflamatorios. Se observó que todos los marcadores de diferenciación analizados (IVL,

FLG, LOR, KRT10, LASS6) aumentan en presencia de MFC. También se encontró que aumenta la expresión de varios marcadores inflamatorios, tales como S100A7, CAMP, IFNA2, AFNB1, CCL20 y CCL22. También se encontró que aumenta la expresión del marcador relacionado con el estrés oxidativo, HMOX1, debido a la presencia de MFC.

5 MFC se mostró como un compuesto limitador de la desdiferenciación de queratinocitos en un modelo inflamatorio, principalmente importante para la dermatitis atópica.

10 Sobre la base de los resultados, se encontró que MFC se puede usar para tratar dermatitis atópica. Además, puede ser usada para el tratamiento de otras formas de inflamación de la piel, por ejemplo psoriasis, quemadura de la piel, etc.

Ejemplo 1.2. Diferenciación de NHEK

15 Se evaluaron los efectos sobre la humedad y la función de barrera de la piel del compuesto de MFC sobre el perfil de expresión génica de queratinocitos epidérmicos humanos normales (NHEK) en condiciones basales. Los efectos del compuesto sobre los queratinocitos se evaluaron usando tecnología de RT-qPCR sobre ARNm extraído de capas celulares. Los ARNm extraídos se analizaron en una matriz de PCR especializada que contiene 64 genes diana, incluyendo 3 genes constitutivos, seleccionados por su importancia en la diferenciación de queratinocitos, crecimiento y renovación epidérmica.

20 Los queratinocitos se sembraron en medio de cultivo, y se cultivaron durante 48 horas. El medio se sustituyó entonces por un medio de ensayo. El medio de ensayo consistió en medio libre de suero de queratinocitos (SFM) suplementado con gentamicina 25 µg/ml. Después de un tiempo de adaptación, el medio se sustituyó por medio de ensayo que contiene, o no (en el caso del control), el compuesto de ensayo o la referencia de cloruro cálcico a 1,5 mM, y las células se preincubaron durante 24 horas. Se llevaron a cabo tres experimentos paralelos.

25 Al final de la incubación, los sobrenadantes se desecharon, y las capas celulares se lavaron usando disolución salina amortiguada con fosfato (PBS), y se cubrieron con TRI-Reagent®. Las placas se congelaron inmediatamente a -80°C.

30 Los resultados del ensayo se proporcionan en la figura 2. Las curvas de fusión atípicas están indicadas mediante la abreviatura nd. Los genes con expresión disminuida (selección arbitraria para la inhibición: % menor que 65) están indicados mediante a), y los genes con expresión aumentada (selección arbitraria para estimulación: % mayor que 150) están indicados mediante b).

Sobre la base de los resultados de ensayo, MFC no presentó efecto prodiferenciador en condiciones basales.

REIVINDICACIONES

1. Celulosa microfibrilada para su utilización en un procedimiento para el tratamiento de la inflamación de la piel.
- 5 2. Celulosa microfibrilada para su utilización en un procedimiento para el tratamiento de la inflamación de la piel según la reivindicación 1, en la que la celulosa microfibrilada está incluida en una pomada, un suero, un gel acuoso, una espuma, una crema, una emulsión de fase acuosa y grasa, una loción o una pasta.
- 10 3. Celulosa microfibrilada para su utilización en un procedimiento para la prevención de la desdiferenciación queratinocítica inducida por inflamación.
- 15 4. Celulosa microfibrilada para su utilización en el procedimiento para la prevención de la desdiferenciación queratinocítica inducida por inflamación según la reivindicación 3, en la que la celulosa microfibrilada está incluida en una pomada, un suero, un gel acuoso, una espuma, una crema, una emulsión de fase acuosa y grasa, una loción o una pasta.
5. Celulosa microfibrilada para su utilización en un procedimiento para el tratamiento de la dermatitis atópica.
- 20 6. Celulosa microfibrilada para su utilización en el procedimiento para el tratamiento de la dermatitis atópica según la reivindicación 5, en la que la celulosa microfibrilada está incluida en una pomada, un suero, un gel acuoso, una espuma, una crema, una emulsión de fase acuosa y grasa, una loción o una pasta.
7. Celulosa microfibrilada para su utilización en un procedimiento para el tratamiento de la psoriasis.
- 25 8. Celulosa microfibrilada para su utilización en el procedimiento para el tratamiento de la psoriasis según la reivindicación 7, en la que la celulosa microfibrilada está incluida en una pomada, un suero, un gel acuoso, una espuma, una crema, una emulsión de fase acuosa y grasa, una loción, o una pasta.

Matriz de PCR H-Dermatitis atópica 32		Control estimulado	Inhibidor III de NFκB 5 μm		Celulosa microfibrilada 0,01%	
Nombre del gen	abrev.	Ciclos	Ciclos	% control (HK medio)	Ciclos	% control (HK medio)
Constitutivo medio	Avg HK			100		100
Proteína ribosómica L13a	RPL13A	19,92	19,82	83	20,33	88
		19,97	19,76		20,54	
Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa	GAPDH	18,78	18,29	107	18,99	105
		18,74	18,19		18,97	
Péptido antimicrobiano, inmunidad innata						
Receptor 3 de tipo Toll	TLR3	27,08	27,88	a) 36	26,86	123
		26,64	27,91		26,82	
Proteína S100 de unión a calcio A7	S100A7	26,72	32,68	a) 1	25,47	b) 268
		26,64	32,22		25,64	
Proteína S100 de unión a calcio A11	S100A11	19,14	19,54	a) 61	19,52	102
		19,50	19,67		19,64	
Ribonucleasa, familia de ARNasa A, 7	RNASE7	24,32	26,46	a) 16	24,13	142
		24,31	26,55		24,08	
Péptido antimicrobiano de catelicidina	CAMP	30,46	31,25	a) 50	30,08	b) 172
		30,72	31,10		30,11	
Miembros de la familia de interleucina						
Linfopoyetina estrómicica tímica	TSLP	34,28	38,52	a) 4	35,01	81
		34,22	38,52		34,72	
Interleucina 1, alfa	IL1A	19,81	20,61	a) 38	19,58	135
		19,82	21,01		19,78	
Interleucina 18 (factor inductor de interferón-gamma)	IL18	31,30	33,35	a) 13	31,11	134
		30,82	33,70		30,75	
Interferón, alfa 2	IFNA2	36,41	35,68	127	34,54	b) 580
		36,49	35,70		33,94	
Interferón, beta 1, fibroblasto	IFNB1	27,47	29,86	a) 17	27,13	b) 152
		27,43	29,32		27,16	
Receptor de interleucina 4	IL4R	32,77	35,80	a) 12	33,71	79
		33,20	35,50		33,51	

Figura 1

Matriz de PCR H-Dermatitis atópica 32		Control estimulado	Inhibidor III de NFκB 5 μm		Celulosa microfibrilada 0,01%	
Nombre del gen	abrev.	Ciclos	Ciclos	% control (HK medio)	Ciclos	% control (HK medio)
Quimiocinas						
Interleucina 8	IL8	24,01 24,60	27,47 27,11	a) 9	25,32 25,21	a) 62
Quimiocina (motivo C-C) ligando 3	CCL3	19,94 20,14	23,32 23,72	a) 7	19,85 20,08	129
Quimiocina (motivo C-C) ligando 5	CCL5	17,23 17,00	17,30 17,40	a) 63	17,07 17,19	121
Quimiocina (motivo C-C) ligando 7	CCL7	32,90 32,99	34,80 34,80	a) 21	33,39 32,97	105
Quimiocina (motivo C-C) ligando 13	CCL13	nd nd	nd nd	nd	nd nd	nd
Quimiocina (motivo C-C) ligando 20	CCL20	23,04 22,84	26,51 26,63	a) 6	21,91 22,12	b) 233
Quimiocina (motivo C-C) ligando 17	CCL17	nd nd	nd nd	nd	nd nd	nd
Quimiocina (motivo C-C) ligando 11	CCL11	nd nd	nd nd	nd	nd nd	nd
Quimiocina (motivo C-C) ligando 22	CCL22	28,51 28,66	26,21 26,00	b) 418	28,17 28,16	b) 164
Quimiocina (motivo C-C) ligando 27	CCL27	24,81 24,91	28,31 28,09	a) 7	24,65 24,72	139
Marcadores de diferenciación						
Involucrina	IVL	30,07 30,09	31,76 31,22	a) 29	29,26 28,84	b) 253
Filagrina	FLG	31,45 32,04	31,72 32,10	66	30,32 29,87	b) 382
Loricrina	LOR	34,34 34,51	33,98 34,09	98	33,47 33,47	b) 238
Queratina 10	KRT10	33,12 33,03	31,57 31,10	b) 253	32,23 32,43	b) 206
Homólogo de LAG1, ceramida sintasa 6	LASS6	29,57 29,27	29,06 28,84	103	28,87 28,64	b) 194
Interacciones célula-célula						
Corneodesmosina	CDSN	24,21 24,12	27,46 27,30	a) 8	24,35 24,02	122
Regulación transcripcional						
Respondedor del receptor del ácido retinoico (inducido por tazaroteno) 3	RARRES3	24,30 24,08	25,32 24,93	a) 39	24,25 24,51	108
Célula B CLL/linfoma 3	BCL3	29,72 29,28	28,78 28,70	125	28,62 28,94	b) 201
Respuesta a estrés oxidativo y celular						
Hemo oxigenasa (deciclado) 1	HMOX1	27,09 27,58	29,30 29,34	a) 19	26,58 26,83	b) 188

Figura 1 (continuación)

Matriz de PCR H-Queratinocito 64		Control		CaCl ₂ a 1,5 mM		Microfibrilada	
Nombre del gen	abrev.	Ciclos	Ciclos	% control (HK medio)	Ciclos	% control (HK medio)	
Constitutivo medio	Avg HK			100		100	
Proteína ribosómica L13a	RPL13A	19,22	18,57	110	19,64	75	
		19,26	18,62		19,66		
Actina, beta	ACTB	18,08	17,59	102	18,36	91	
		18,21	17,63		18,17		
Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa	GAPDH	18,22	17,86	94	18,54	79	
		18,21	17,74		18,56		
Marcadores de diferenciación							
Tipo calmodulina 5	CALML5	33,67	30,84	b) 542	33,62	119	
		33,91	30,83		33,43		
Cornulina	CRNN	33,32	33,48	a) 60	33,63	79	
		33,41	33,71		33,75		
Filagrina	FLG	29,04	26,56	b) 317	28,99	105	
		28,86	27,02		28,75		
Involucrina	IVL	28,35	25,53	b) 532	28,34	111	
		28,61	25,57		28,28		
Queratina 1	KRT1	29,77	27,47	b) 355	29,87	100	
		29,87	27,49		29,76		
Queratina 10	KRT10	31,56	30,97	130	31,95	86	
		31,84	30,66		31,84		
Queratina 2	KRT2	34,57	33,67	114	34,41	112	
		34,20	33,68		34,01		
Queratina 6A NM_005554	KRT6A	20,78	19,55	b) 187	21,03	71	
		20,79	19,21		21,57		
Loricrina	LOR	34,96	34,46	91	34,32	b) 174	
		35,69	35,57		34,63		
Peptidil arginina desiminasa, tipo I	PADI1	33,63	29,75	b) 912	33,50	b) 154	
		33,61	30,11		32,60		
Proteína pequeña rica en prolina 1A	SPRR1A	23,87	19,89	b) 1017	24,06	90	
		23,82	20,09		23,91		
Proteína pequeña rica en prolina 1B (comifina)	SPRR1B	22,52	18,78	b) 803	22,22	109	
		22,13	18,81		22,14		
Proteína pequeña rica en prolina 2A	SPRR2A	31,82	26,89	b) 2291	31,78	105	
		31,93	26,80		31,81		
Transglutaminasa 1 (Polipéptido epidérmico K tipo I, proteína-glutamina-gamma-glutamilttransferasa)	TGM1	24,52	20,36	b) 1165	24,46	93	
		24,25	20,29		24,48		
Síntesis de lípidos							
Miembro 2 de la familia de cadena corta de Acil-CoA sintetasa 2	ACSS2	23,25	22,66	107	23,58	96	
		23,27	22,63		23,07		
Proteína 5 de unión a ácidos grasos (asociada a psoriasis)	FABP5	24,18	23,29	130	24,60	79	
		24,17	23,27		24,64		
Ácido graso sintasa	FASN	25,27	24,81	101	25,51	92	
		25,48	24,89		25,46		
Glucosidasa, beta; ácido (incluye glucosilceramidasa)	GBA	25,24	24,31	126	25,58	75	
		25,15	24,38		25,62		
Esfingomielina fosfodiesterasa, lisosómica ácida	SMPD1	32,96	33,27	67	34,34	a) 49	
		33,28	33,09		33,94		
Serina palmitoiltransferasa, subunidad 1 de base de cadena larga	SPTLC1	23,68	23,02	112	24,07	76	
		23,72	23,04		24,11		
Familia de sulfotransferasa, citosólica, 2B, miembro 1	SULT2B1	27,91	23,47	b) 1402	27,96	102	
		27,93	23,74		27,80		
UDP-glucosa ceramida glucosiltransferasa	UGCG	25,00	23,76	b) 153	25,11	74	
		24,71	23,69		25,47		

Figura 2

Matriz de PCR H-Queratinocito 64		Control	CaCl ₂ a 1,5 mM		Microfibrilada	
Nombre del gen	abrev.	Ciclos	Ciclos	% control (HK medio)	Ciclos	% control (HK medio)
Marcador de proliferación						
Queratina 19	KRT19	25,96	23,63	b) 364	26,09	93
		26,07	23,65		26,11	
Descamación						
Peptidasa 5 relacionada con calicreína	KLK5	23,21	21,17	b) 258	22,84	117
		23,06	21,34		22,95	
Peptidasa 7 relacionada con calicreína	KLK7	24,37	20,30	b) 1162	24,71	76
		24,30	20,27		24,74	
Unión dermoepidérmica						
Colágeno, tipo IV, alfa 1	COL4A1	26,34	26,48	a) 65	26,67	81
		26,45	26,54		26,71	
Colágeno, tipo VII, alfa 1	COL7A1	25,52	25,94	a) 51	25,47	101
		25,52	26,03		25,53	
Laminina, gamma 2	LAMC2	22,87	22,34	87	22,66	106
		22,76	22,67		22,77	
Factores de crecimiento / factores mitóticos						
Factor de crecimiento epidérmico (beta-urogastrona)	EGF	34,75	33,69	123	34,91	101
		34,51	33,95		34,34	
Receptor del factor de crecimiento epidérmico (homólogo del oncogen viral de la leucemia eritroblástica (v-erb-b), aviar)	EGFR	22,30	22,37	67	22,68	79
		22,30	22,35		22,58	
Hialuronano sintasa 3	HAS3	31,21	31,44	a) 57	30,85	110
		30,66	31,00		30,67	
Factor de crecimiento de tipo EGF que se une a heparina	HBEGF	25,92	26,01	69	26,36	79
		26,03	26,00		26,25	
Factor de crecimiento transformante, beta 1	TGFB1	26,64	26,47	79	26,44	96
		26,54	26,36		26,88	
Agua, transporte de glicerol						
Aquaporina 3 (grupo sanguíneo Gill)	AQP3	22,77	21,49	b) 180	22,93	88
		22,93	21,48		23,13	
Apoptosis						
Caspasa 14, cisteína peptidasa relacionada con la apoptosis	CASP14	27,75	26,69	150	27,85	101
		27,94	26,81		27,79	
Inflamación						
Quimiocina (motivo C-X-C) ligando 5	CXCL5	32,05	31,77	86	32,66	a) 60
		32,23	31,92		33,08	
Interleucina 1, alfa	IL1A	22,84	22,17	103	23,08	86
		22,75	22,31		22,91	
Antagonista del receptor de interleucina 1	IL1RN	23,04	20,79	b) 333	23,44	78
		23,05	20,81		23,34	
Interleucina 8	IL8	nd	nd	nd	nd	nd
		nd	nd		nd	

Figura 2 (continuación)

Matriz de PCR H-Queratinocito 64		Control	CaCl ₂ a 1,5 mM		Microfibrilada	
Nombre del gen	abrev.	Ciclos	Ciclos	% control (HK medio)	Ciclos	% control (HK medio)
Péptido antimicrobiano, inmunidad innata						
Péptido antimicrobiano de catelicidina	CAMP	30,76 30,84	30,82 30,88	68	30,26 30,66	127
Defensina, beta 4	DEFB4	34,21 33,92	32,15 31,78	b) 302	33,12 33,74	b) 157
Inhibidor 3 de peptidasa, derivado de piel	PI3	26,61 26,69	22,59 22,63	b) 1154	25,97 26,58	131
Ribonucleasa, familia de ARNasa A, 7	RNASE7	25,67 25,71	25,53 25,63	76	26,48 26,45	a) 58
Proteína S100 de unión a calcio A7	S100A7	31,58 31,73	29,08 29,52	b) 363	32,07 32,89	a) 58
Interacciones célula-célula, cohesión epidérmica						
Corneodesmosina	CDSN	29,79 30,26	26,47 26,54	b) 794	30,63 30,48	68
Claudina 1	CLDN1	21,91 21,92	20,68 20,77	b) 160	21,90 22,04	96
Catenina (proteína asociada a cadherina), alfa 1, 102kDa	CTNNA1	26,05 26,16	25,29 25,62	111	25,97 26,01	107
Desmogleína 1	DSG1	29,79 29,87	26,95 26,89	b) 527	29,87 30,06	90
Desmoplaquina	DSP	20,37 20,47	19,20 19,27	b) 159	20,83 20,71	78
Epiplaquina 1	EPPK1	30,33 29,84	30,51 30,63	a) 49	31,09 31,33	a) 45
Envoplaquina	EVPL	29,18 28,92	29,29 29,05	a) 65	30,28 30,17	a) 44
Integrina, alfa 2 (CD49B, subunidad alfa 2 del receptor de VLA-2)	ITGA2	25,79 25,67	25,11 25,05	110	26,15 26,12	75
Proteína segregada, ácida, rica en cisteína (osteonectina)	SPARC	21,71 21,80	21,80 21,69	71	22,13 22,15	76
Distonina	DST	20,21 20,40	21,01 21,17	a) 41	20,90 20,90	66
Molécula CD44 (grupo sanguíneo de la India)	CD44	22,66 22,60	22,20 22,07	99	22,93 22,77	85
Sindecano 1	SDC1	21,79 21,68	20,48 20,51	b) 166	21,80 21,80	95
Degradación de la matriz extracelular, marcadores relacionados con la regeneración						
Metalopeptidasa 3 de la matriz (estromelisinina 1, progelatinasa)	MMP3	31,87 31,89	33,87 33,97	a) 17	32,03 32,61	75
Metalopeptidasa 9 de la matriz (gelatinasa B, gelatinasa de 92kDa, colagenasa de tipo IV de 92kDa)	MMP9	27,94 28,15	27,48 27,30	110	28,34 28,19	85
Estratífina	SFN	21,68 21,34	21,33 21,02	88	21,92 21,97	73
Respuesta a estrés oxidativo y celular						
Hemo oxigenasa (deciclado) 1	HMOX1	30,45 30,43	28,70 28,86	b) 222	30,09 30,44	113
Proteína 1 de 27kDa del choque térmico	HSPB1	21,29 21,28	21,16 21,27	74	22,00 21,97	a) 61

Figura 2 (continuación)