

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 930**

51 Int. Cl.:

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2013 E 13154937 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 2628487**

54 Título: **Composición adyuvante para uso tópico**

30 Prioridad:

**15.02.2012 IT MO20120036**

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

**24.04.2018**

73 Titular/es:

**DREX PHARMA S.R.L. (100.0%)  
Via Tarvisio, 32  
20125 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**DELSIGNORE, GIORGIO;  
MASCI, SILVIO;  
CAMMISA, ANNA y  
BRUSCHI, PIETRO**

74 Agente/Representante:

**GALLEGO JIMÉNEZ, José Fernando**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 664 930 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 ADYUVANTE PARA USO TÓPICO

La presente invención se refiere a una composición adyuvante para uso tópico, en particular una composición adyuvante que tiene propiedades calmantes y antiinflamatorias, que se puede utilizar para tratar la falta de reactividad cutánea en la que se producen fenómenos inflamatorios.

La "disreactividad de la piel" pretende ser una respuesta anormal, inflamatoria o inmune de los tejidos de la piel a un estímulo exógeno o endógeno.

En medicina, el término "dermatitis" se atribuye genéricamente a una pluralidad de procesos inflamatorios agudos o crónicos de la piel. En general, una inflamación de la piel se manifiesta como un estado irritativo de la piel y se acompaña de síntomas que comprenden:

- enrojecimiento de la piel, localizado en áreas específicas y acompañado de dolor, picazón y posibles ampollas que encierran líquidos;
- manchas de color rojo claro, que tienen forma y tamaño variable y en las que la piel es escamosa. En algunos casos, estas erupciones cutáneas tienen una tendencia crónica, alternando períodos de remisión y recrudescimiento;
- peeling de la piel en las zonas velludas, con producción de escamas secas o grasas.

Las causas, que pueden producir una inflamación de la piel, son muchas y de naturaleza diferente y pueden comprender:

- alergias causadas por una hiperactividad de las células que constituyen el sistema inmune (llamada dermatitis de contacto);
- reacciones autoinmunes (que intervendrían, por ejemplo, en el caso de la psoriasis);
- agentes químicos;
- agentes físicos (exposición al sol, viento, fluctuaciones térmicas).

El proceso inflamatorio de la piel generalmente se desarrolla y evoluciona según una secuencia preestablecida, que comprende los siguientes pasos:

- alteración inicial del tejido (daño tisular);
- vasodilatación y aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos;
- salida de plasma y células sanguíneas a través de la pared del vaso;
- proliferación celular (macrófagos, leucocitos, células locales, etc.);
- reparación tisular (o regeneración).

Por lo tanto, el proceso inflamatorio de la piel se puede considerar como una respuesta que produce el sistema de defensa de la piel para oponerse a la agresión microbiana, química, física (auto) inmune recibida.

La respuesta antes mencionada está dirigida a obtener una localización (a saber, una reducción de la extensión) del fenómeno irritativo, una dilución (a saber, una reducción de la intensidad) del fenómeno irritativo, una eliminación del tejido dañado, así como una reparación y una recuperación funcional del tejido dañado.

En los procesos inflamatorios, se involucran muchos mediadores químicos que tienen diferentes funciones y son capaces de desencadenar diversos mecanismos de defensa.

Una lista de los mediadores químicos antes mencionados, y de las funciones respectivas, se establece en la Tabla A a continuación:

Tabla A

<i>Función</i>	<i>Mediadores</i>
Aumento de la permeabilidad vascular de los vasos sanguíneos pequeños	histamina, serotonina, bradiquinina, C3a, C5a, PGE <sub>2</sub> , LTC <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub> , prostaciclina, factor de

	Hagerman activado, fragmentos de kininogen de alto peso molecular, fibrinopéptidos
Vasoconstricción	TXA <sub>2</sub> , LTB <sub>4</sub> , LTC <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub> , C5a, péptidos N-formil
Contracción muscular suave	C3a, C5a, histamina, LTB <sub>4</sub> , LTC <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub> , TXA <sub>2</sub> , serotonina, PAF, bradiquinina
Aumento de la adhesividad de las células endoteliales	IL-1, TNF- $\alpha$ , MCP, endotoxinas, LTB <sub>4</sub>
Desgranulación de mastocitos	C5a, C3a
<i>En fagocitos:</i>	
Proliferación de células madre	IL-3, G-CSF, GM-CSF, M-CSF
Reclutamiento de médula ósea	CSF <sub>8</sub> , IL-1
Adhesión/agregación	iC3b, IgG, fibronectina, lectinas
Quimiotaxia	C5a, LTB <sub>4</sub> , IL-8 y otras quimiocinas, FAP, histamina (para granulocitos eosinófilos), péptidos N-formil, laminina, fragmentos de colágeno, factor quimiotáctico derivado de linfocitos, fibrinopéptidos
Liberación de gránulos lisosomales	C5a, IL-8, PAF, la mayoría de los quimioatrayentes, fagocitosis
Producción de intermedios de oxígeno reactivo	C5a, TNF- $\alpha$ , PAF, IL-8, partículas de fagocitos; la producción se incrementa con IFN- $\gamma$
Fagocitosis	C3b, iC3b, IgG (proteína de Fe), fibronectina; la expresión del receptor de Fe se ve reforzada por IFN- $\gamma$
Formación de granulomas	IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1
Pirógenos	IL-1, TNF- $\alpha$ , PGE <sub>2</sub> , IL-6
Dolor	PGE <sub>2</sub> , bradiquinina

De lo que se ha divulgado anteriormente, está claro que los fenómenos inflamatorios que pueden afectar la piel son extremadamente relevantes, tanto por el tamaño como por la extensión de los síntomas y por la consecuente alteración sustancial de la calidad de vida de los pacientes afectados por estas patologías de la piel.

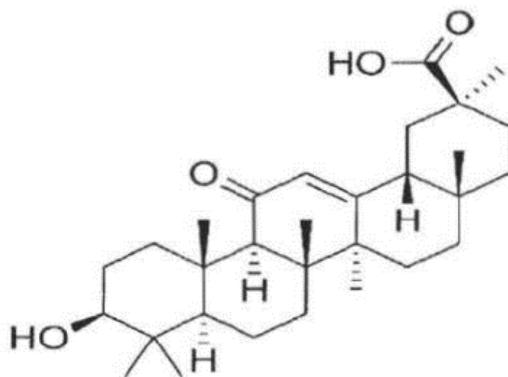
5

Para el tratamiento médico de las dermatitis, se han desarrollado y se siguen utilizando composiciones farmacéuticas para uso tópico. Estas composiciones se basan en agentes antiinflamatorios tales como, por ejemplo, corticosteroides.

Un inconveniente relacionado con el uso tópico de corticosteroides consiste en el hecho de que los pacientes tratados con estos fármacos están sujetos a efectos secundarios indeseados y no despreciables tales como, por ejemplo: atrofia cutánea, hipertrichosis, acné esteroideo, telangiectasias, fenómenos de sensibilización.

Además de las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente, también se han realizado y comercializado composiciones no farmacéuticas, en particular, composiciones cosméticas, que tienen un efecto calmante y se pueden usar como composiciones adyuvantes en el tratamiento de dermatitis.

En el campo farmacéutico y cosmético, se conoce el ácido 18-β-glicirrético (ácido glicirrético), que tiene la fórmula molecular  $C_{30}H_{46}O_4$  y una fórmula estructural establecida a continuación:



El ácido 18-β-glicirrético es un ácido triterpenoide pentacíclico, que se puede obtener por hidrólisis del ácido glicirrético (o glicirrizina), que a su vez es un glucósido extraído de la raíz de *Glycyrrhiza glabra* L. (regaliz). El ácido 18-β-glicirrético está provisto de actividad antiinflamatoria, que se explota, por ejemplo, para preparar composiciones antiácidas que se pueden administrar por vía oral y que se pueden utilizar en el tratamiento sintomático de la gastritis.

También se han propuesto composiciones adyuvantes calmantes para uso tópico que incorporan ácido 18-β-glicirretínico como principio activo antiinflamatorio.

En comparación con las composiciones farmacéuticas basadas en corticosteroides, las composiciones calmantes conocidas que contienen ácido 18-β-glicirrético no producen los efectos secundarios no deseados descritos previamente.

Sin embargo, se ha encontrado que, en las composiciones calmantes conocidas que contienen ácido 18-β-glicirretínico, este último actúa como principio activo antiinflamatorio de una manera escasamente eficaz.

Por lo tanto, las composiciones adyuvantes calmantes conocidas que contienen ácido 18-β-glicirrético no pueden reemplazar, o al menos soportar eficazmente, los corticosteroides en el tratamiento de las dermatitis.

El documento W003/084553 A1 da a conocer composiciones farmacéuticas para administración tópica, que comprenden proantocianidinas combinadas con ácido glicirretínico y son utilizables para el tratamiento de las condiciones inflamatorias de las mucosas.

El documento ITMI20070721 A1 divulga composiciones para tratar dermatitis, que comprenden, por ejemplo, manteca de karité y estearato de glicirretinato como agentes calmantes.

El documento WO2005/058273 A1 divulga el uso de Metiltioadenosina (MTA) para la preparación de composiciones para el tratamiento de la piel irritada, inflamada y / o eritematosa. Las composiciones pueden comprender agentes suavizantes y reconstituyentes, tales como, por ejemplo, manteca de karité y glicirricinato potásico.

El documento WO2010/044076 A2 describe composiciones cosméticas y tópicas que comprenden xantohumol como ingrediente activo para aclarar el cutis y / o reducir el enrojecimiento cutáneo. La composición puede comprender agentes adicionales, tales como, por ejemplo, glicirrizato dipotásico y estearato de glicirretinato.

El documento WO2012/112796 A2 da a conocer una composición de perfluorocarbono, que puede comprender glicirrizato dipotásico y se puede utilizar para el tratamiento tópico del prurito.

Un objeto de la invención es mejorar las composiciones adyuvantes calmantes conocidas.

Otro objeto es mejorar las composiciones adyuvantes calmantes que se pueden usar en el tratamiento tópico de la reactividad cutánea, en particular la reactividad cutánea acompañada de inflamación.

Un objeto adicional es hacer disponible una composición adyuvante calmante que esté provista de una actividad antiinflamatoria eficaz.

De acuerdo con la invención, se proporciona una composición para uso tópico, como se define en la reivindicación 1.

La composición según la invención, si se aplica sobre un tejido cutáneo afectado por dermatitis, permite obtener un efecto sinérgico nuevo e inesperado, que se descubrió durante el curso de experimentaciones clínicas realizadas en nombre de Drex Pharma S.r.l.

De hecho, se ha descubierto que una composición que comprende una sal hidrosoluble del ácido glicirrónico, un éster liposoluble del ácido 18- $\beta$ -glicirrónico y un extracto de semilla de *Butyrospermum parkii* es capaz de producir una pluralidad de efectos positivos sobre el tejido cutáneo, es decir un efecto calmante, un efecto antiinflamatorio y un efecto de regeneración tisular.

En particular, se ha verificado que los efectos mencionados son cuantitativa y cualitativamente mayores que los que pueden esperarse razonablemente sobre la base de la presencia, en la composición, de un agente antiinflamatorio (ácido 18- $\beta$ -glicirrónico) y de una sustancia emoliente, calmante e hidratante (extracto de semilla de *Butyrospermum parkii*).

La experimentación clínica ha mostrado, sobre todo, que, tratando la piel con la composición según la invención, es posible lograr un efecto antiinflamatorio comparable al que se puede obtener mediante el uso de corticosteroides, sin causar, sin embargo, los efectos secundarios indeseados que son típicos de estos medicamentos.

La composición según la invención puede, por lo tanto, usarse eficazmente como una composición adyuvante calmante y antiinflamatoria en el tratamiento de la disreactividad de la piel acompañada de eccemas e inflamaciones.

La disreactividad de la piel antes mencionada comprende: dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, dermatitis irritativa, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, radiodermatitis, eritemas solares, estrés de la piel (provocada, por ejemplo, por tratamientos de belleza tales como depilación o descamación).

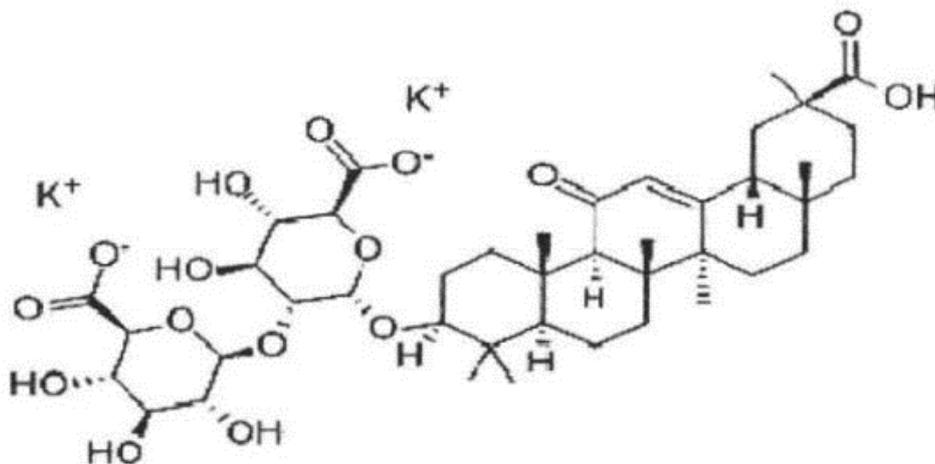
Más en general, la composición de acuerdo con la invención puede usarse eficazmente como una composición adyuvante en el tratamiento de patologías de la piel acompañada por la liberación en los tejidos de los principales mediadores de la inflamación.

La composición de adyuvante según la invención se puede preparar, por ejemplo, en forma de una crema, fluido, emulsión, gel, crema de gel, gel de suero, pasta, espuma y pulverizado.

Además, es posible preparar una composición de tipo cosmético, por ejemplo, un nutriente o crema hidratante, que incorpore la composición adyuvante según la invención y, por lo tanto, también aplicable a una piel afectada por una de las disreactividades de la piel mencionadas anteriormente.

La naturaleza química y la función de los principios activos contenidos en la composición según la invención se describen a continuación.

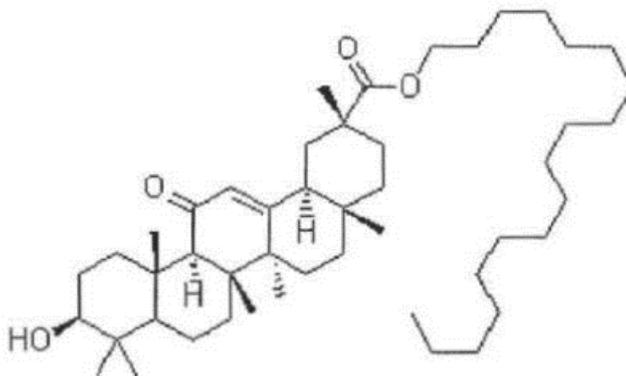
La sal hidrosoluble del ácido glicirricico está representada por glicirrizato dipotásico, que tiene la fórmula molecular  $C_{42}H_{62}O_{16} \cdot 2K$  y una fórmula estructural que se expone a continuación:



5

En la fórmula de la composición según la invención, la sal hidrosoluble del ácido glicirricico está presente en porcentajes en peso que varían de 0,1% a 10% y en particular están comprendidos entre 0,5% y 2%. Además del glicirrizato dipotásico, es posible usar glicirrizato disódico o glicirrizato amónico como sal hidrosoluble de ácido glicirricico. El éster liposoluble del ácido 18-β-glicirretico está representado por estearato de glicirretinato, es decir, el éster esteárico del ácido 18-β-glicirretico. El estearato de glicirretinato tiene la fórmula molecular  $C_{48}H_{82}O_4$  y una fórmula estructural que se expone a continuación:

10



En la fórmula de la composición según la invención, el éster liposoluble del ácido 18-β-glicirretico está presente en porcentajes en peso que varían de 0,1% a 10% y en particular están comprendidos entre 0,2% y 2%.

15

Además del estearato de glicirretinato mencionado anteriormente, es posible usar el éster del ácido glicérico, el éster del ácido succínico o el éster de la piridoxina (vitamina B6) como éster liposoluble del ácido 18-β-glicirretico.

*Butyrospermum parkii* es una planta perteneciente a la familia de las *Sapotaceae*, que también se clasifica como *Vitellaria paradoxa* y *Butyrospermum paradoxa*, de cuyas semillas se obtiene un extracto conocido como "manteca de karité", "manteca de shea" o "mantequilla de galam".

20

A continuación, tanto en la descripción como en las reivindicaciones, los términos "extracto de semilla de *Butyrospermum parkii*", "extracto de semilla de *Vitellaria paradoxa*", "extracto de semilla de *Butyrospermum paradoxa*", "manteca de karité", "manteca de shea" y "manteca de galam" deben ser considerados como sinónimos.

5 La manteca de karité es un extracto vegetal que es rico en ácidos grasos (ácido oleico, ácido esteárico, ácido palmitoleico, ácido linoleico) y ésteres de triterpeno, cuyo uso en el campo cosmético es conocido como emoliente, calmante y crema hidratante. En la fórmula de la composición según la invención, la manteca de karité está presente en porcentajes de concentración en peso que varían de 0,1% a 10% y, en particular, están comprendidos entre 0,25% y 2%.

10 Para preparar la composición según la invención, se ha utilizado un tipo de manteca de karité que está particularmente enriquecida, hasta 50%, en la fracción de triterpeno, es decir enriquecida en ésteres de triterpeno. Estos últimos se derivan de la esterificación de ácidos grasos, ácido acético y ácido cinámico con alcoholes triterpénicos ( $\alpha$ -amirina,  $\beta$ -amirina, butirospermol, parkeol, lupeol).

15 La fracción de triterpeno mencionada anteriormente puede influir en diversos procesos fisiológicos y patológicos en el tejido de la piel. En particular, la fracción de triterpeno que está presente en la composición según la invención es capaz de aumentar el grosor de la epidermis (aumentando así la denominada función de barrera de la misma), aumentar el contenido de colágeno de la dermis, estimular la proliferación de los fibroblastos, para inhibir la actividad de las enzimas proteasas producidas durante la inflamación (colagenasa y metaloproteinasas), e inhibir la liberación de las citocinas proinflamatorias IL-1 $\alpha$ .

20 La sal hidrosoluble del ácido glicirrético, el éster liposoluble del ácido 18- $\beta$ -glicirrético y el extracto de semilla de *Butyrospermum parkii* son los principios activos esenciales de la composición según la invención.

Además de los principios activos antes mencionados, la composición según la invención puede comprender un principio activo adicional, a saber, lecitina hidrogenada, que es un fosfolípido provisto de una alta actividad emulsionante. La lecitina hidrogenada puede actuar como un sistema de liberación y transporte fosfolípido, porque es capaz de producir un ambiente fosfolípido que es adecuado para promover el transporte de la sal de potasio hidrosoluble y del éster liposoluble del ácido 18- $\beta$ -glicirrético a través de la epidermis. En la fórmula de la composición según la invención, la lecitina hidrogenada está presente en porcentajes en peso variable de 0,1% a 10% y en particular comprendida entre 0,3% y 2%.

25 Debido a las propiedades de los principios activos y a la combinación de los mismos en la composición según la invención, esta última puede realizar una actividad antiinflamatoria que es sustancialmente comparable con la realizada por los corticosteroides, pero sin inducir los efectos secundarios no deseados causados por estas drogas.

30 En los ejemplos 1 a 6, expuestos a continuación, se describen algunas de las posibles formulaciones de la composición según la invención. Para cada formulación, se muestra la composición porcentual y se revela de forma concisa un procedimiento de preparación correspondiente.

35 En los ejemplos 1-6, cada componente se identifica a través del nombre INCI (Nomenclatura Internacional de Ingredientes Cosméticos) correspondiente. En las Tablas de los Ejemplos 1-6, además de los nombres INCI, también se indican los nombres químicos o sinónimos correspondientes (entre paréntesis).

Ejemplo 1 - Crema adyuvante para uso tópico

40 En la Tabla 1 se indica la composición cuali-cuantitativa correspondiente a 100 gramos de una crema adyuvante para uso tópico que incorpora la composición según la invención.

La crema comprende cinco grupos distintos de componentes (fases), denominados "fase A", "fase B", "fase C", "fase D" y "fase E".

Tabla 1

# ES 2 664 930 T3

Tabla 1

<i>Porcentaje en peso</i>	<i>Componente</i>	<i>Función</i>
	<i>FASE A</i>	
52,100	Aqua (Agua)	disolvente
0,100	EDTA disódico (sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético)	agente quelante
5,000	Pentilenglicol (1, 2-dihidroxi pentano)	humectante
2,000	Butilenglicol (1, 3-butandiol)	humectante
1,000	Propilenglicol (1, 2-propanediol)	humectante
0,300	Lecitina hidrogenada	fosfolípido hidrogenado, principio activo
0,300	Carbómero (polímero de carboxivinilo)	viscosificador
0,100	Isostearato de poliglicerilo-10 (isoestearato de decaglicerilo)	emulsionante
	<i>FASE B</i>	
6,000	Aceite Olus (aceite de origen vegetal compuesto principalmente de triglicéridos de ácidos grasos)	emoliente
4,500	Aceite Prunus Amygdalus Dulcis (aceite de semillas de <i>Prunus amygdalus</i> <i>var. Dulcis</i> )	emoliente
4,000	Estearato de Glicerilo	emoliente
3,500	Estearato PEG-75 (estearato de polietilenglicol (75))	emulsionante
3,000	Petrolato	emoliente
1,500	Alcohol Cetearílico (mezcla de 1-hexadecanol y 1-octadecanol)	agente de consistencia
1,000	Estearato PEG-8 (estearato de polietilenglicol (8))	emulsionante
1,000	Laurato de Isodecilo	emoliente
1,000	Ácido Láurico (ácido dodecanoico)	emoliente
1,000	Dimeticona (polidimetilsiloxano)	emoliente
1,000	Laurato de Gliceril	emulsionante
1,000	Aceite Olea Europaea Insaponificable (fracción insaponificable del aceite <i>Olea</i> <i>Eurpaea</i> L.)	emoliente
0,500	Extracto de <i>Butyrospermum parkii</i> (extracto de semilla de <i>Butyrospermum</i> <i>parkii</i> )	principio activo
0,300	Estearato de glicirretinato	principio activo
0,100	Parafina	emoliente
	<i>FASE C</i>	
4,000	Aqua (Agua)	disolvente
0,200	Hidróxido sódico	corrector del pH
	<i>FASE D</i>	
4,000	Aqua	disolvente

## ES 2 664 930 T3

	(Agua)	
0,500	Glicirrizato dipotásico	principio activo
	<i>FASE E</i>	
0,500	Caprilil-glicol (1, 2-octandiol)	emoliente
0,4995	1, 2-Hexanodiol	emoliente
0,0005	Tropolone (2-hidroxicicloheptatrienona)	agente preservativo

La crema que tiene la composición definida en la Tabla 1 puede prepararse según el procedimiento descrito a continuación.

5 Los componentes de la fase A se mezclan en un recipiente adecuado (por ejemplo, un vaso de precipitados que tiene la capacidad adecuada), calentando a 75 ° C bajo agitación, hasta que se obtiene una disolución completa.

La solución así obtenida (fase A) se homogeneiza durante un tiempo igual a 5 minutos.

10 Se prepara una segunda solución disolviendo a 75 ° C los componentes de la fase B; la segunda solución se agrega lentamente a la fase A, siempre bajo agitación. La fase A y la fase B, una vez mezcladas, se homogeneizan durante un tiempo igual a 5 minutos.

Se prepara una tercera solución disolviendo a 75 ° C los componentes de la fase C; la tercera solución así obtenida (fase C) se agrega, siempre a 75 ° C y bajo agitación, a la mezcla que consiste en las fases A y B. La solución que contiene las tres fases A, B y C se homogeneiza por un tiempo comprendido entre 3 y 5 minutos y se enfría lentamente bajo agitación a 40 ° C.

15 Una vez que se ha alcanzado la temperatura de 40 ° C, se agrega una cuarta solución que contiene los componentes de la fase D, bajo agitación, a la solución que contiene las tres fases (A, B, C). La solución que contiene las cuatro fases A, B, C y D se homogeneiza durante un tiempo igual a 3 minutos, siempre bajo agitación.

20 Se prepara una quinta solución, que contiene los componentes de la fase E, y se agrega siempre a 40 ° C, bajo agitación, a la solución que contiene las cuatro fases A, B, C y D. La preparación que contiene las cuatro fases A, B, C y D se homogeneiza durante un tiempo igual a 3 minutos y se enfría bajo agitación a 20-25 ° C. Una vez el procedimiento de preparación antes mencionado se ha completado, la crema se puede envasar (utilizando procedimientos y aparatos conocidos) y posteriormente se puede almacenar.

### Ejemplo 2 - Crema adyuvante para uso tópico

25 En la Tabla 2 se indica la composición cuali-cuantitativa correspondiente a 100 gramos de otra realización de la crema descrita en el Ejemplo 1. La crema comprende cinco grupos distintos de componentes (fases), denominados "fase A", "fase B", "Fase C", "fase D" y "fase E".

Tabla 2

<i>Porcentaje en peso</i>	<i>Componente</i>	<i>Función</i>
	<i>FASE A</i>	
53.050	Aqua (agua)	disolvente
0,100	EDTA disódico (sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético)	agente quelante
5,000	Pentilenglicol (1, 2-dihidroxi pentano)	humectante
2,000	Butilenglicol (1, 3-butandiol)	humectante
1,000	Propilenglicol	humectante

## ES 2 664 930 T3

	(1, 2-propanediol)	
0,300	Lecitina hidrogenada	fosfolípido hidrogenado, principio activo
	<i>FASE B</i>	
8,000	Petrolato	emoliente
4,500	Aceite <i>Prunus Amygdalus Dulcis</i> (aceite de semillas de <i>Prunus amygdalus</i> <i>var. Dulcis</i> )	emoliente
3,000	Estearato de Glicerilo	emoliente
3,000	Alcohol Cetearílico (mezcla de 1-hexadecanol y 1-octadecanol)	agente de consistencia
3,000	Estearato PEG-100 (estearato de polietilenglicol (100))	emulsionante
3,000	Dimeticona (polidimetilsiloxano)	emoliente
1,000	Ácido Láurico (ácido dodecanoico)	emoliente
1,000	Laurato de Gliceril	emulsionante
1,000	Extracto de <i>Butyrospermum parkii</i> (extracto de semilla de <i>Butyrospermum</i> <i>parkii</i> )	principio activo
1,000	Estearato de glicirretinato	principio activo
	<i>FASE C</i>	
4,000	Aqua (Agua)	disolvente
0,050	Hidróxido sódico	corrector del pH
	<i>FASE D</i>	
4,000	Aqua (Agua)	disolvente
1,000	Glicirrizato dipotásico	principio activo
	<i>FASE E</i>	
0,500	Caprilil-glicol (1, 2-octandiol)	emoliente
0,4995	1, 2-Hexanodiol	emoliente
0,0005	Tropolone (2-hidroxícicloheptatrienona)	acción de preservación

La crema que tiene la composición definida en la Tabla 2 puede prepararse según el procedimiento descrito a continuación.

5 Los componentes de la fase A se mezclan en un recipiente adecuado (por ejemplo, un vaso de precipitados que tiene la capacidad apropiada), calentando a 75 ° C bajo agitación, hasta que se obtiene una disolución completa.

La solución así obtenida (fase A) se homogeneiza durante un tiempo igual a 5 minutos.

10 Se prepara una segunda solución disolviendo a 75 ° C los componentes de la fase B; la segunda solución se agrega lentamente a la fase A, siempre bajo agitación. La fase A y la fase B, una vez mezcladas, se homogeneizan durante un tiempo igual a 5 minutos.

Se prepara una tercera solución disolviendo a 75 ° C los componentes de la fase C; la tercera solución así obtenida (fase C) se agrega, siempre a 75 ° C y bajo agitación, a la mezcla que consiste en las fases A y B. La solución que contiene las tres fases A, B y C se homogeneiza durante un tiempo comprendido entre 3 y 5 minutos y se enfría lentamente a 40 ° C.

## ES 2 664 930 T3

Una vez que se ha alcanzado la temperatura de 40 ° C, se agrega una cuarta solución que contiene los componentes de la fase D, bajo agitación, a la solución que contiene las tres fases (A, B, C). La solución que contiene las cuatro fases A, B, C y D se homogeneiza durante un tiempo igual a 3 minutos bajo agitación.

- 5 Una quinta solución, que contiene los componentes de la fase E, se agrega bajo agitación a la solución que contiene las cuatro fases A, B, C y D. La solución que contiene las cuatro fases A, B, C y D se homogeneiza por un tiempo igual a 3 minutos y se enfría bajo agitación a 20-25 ° C.

Una vez que se ha completado el procedimiento de preparación mencionado anteriormente, la crema se puede envasar (utilizando procedimientos y aparatos conocidos) y posteriormente se puede almacenar.

### Ejemplo 3 - Crema adyuvante para uso tópico

- 10 En la Tabla 3 se indica la composición cuali-cuantitativa correspondiente a 100 gramos de una realización adicional de la crema descrita en el Ejemplo 1. La crema comprende cinco grupos distintos de componentes (fases), llamados "fase A", "fase B", "fase C", "fase D" y "fase E".

Tabla 3

<i>Porcentaje en peso</i>	<i>Componente</i>	<i>Función</i>
	<i>FASE A</i>	
55,920	Aqua (agua)	disolvente
0,100	EDTA disódico (sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético)	agente quelante
5,000	Pentilenglicol (1, 2-dihidroxi pentano)	humectante
4,000	Butilenglicol (1, 3-butandiol)	humectante
0,500	Lecitina hidrogenada	fosfolípido hidrogenado, principio activo
	<i>FASE B</i>	
5,000	Petrolato	emoliente
7,000	Aceite Prunus Amygdalus Dulcis (aceite de semillas de <i>Prunus amygdalus</i> <i>var. Dulcis</i> )	emoliente
4,000	Isonil isononanoato (3, 5, 5-trimetilhexanoato de 3, 5, 5-trimetilhexilo)	emoliente
2,000	Alcohol Cetearílico (mezcla de 1-hexadecanol y 1-octadecanol)	agente de consistencia
3,000	Polisorbato 60 (polioxietileno (20) sorbitano monoestearato)	emulsionante
1,000	Dimeticona (polidimetilsiloxano)	emoliente
1,000	Ácido Láurico (ácido dodecanoico)	emoliente
1,000	Laurato de Gliceril	emulsificante
0,250	Extracto de <i>Butyrospermum parkii</i> (extracto de semilla de <i>Butyrospermum</i> <i>parkii</i> )	principio activo
0,200	Estearato de glicirretinato	principio activo
	<i>FASE C</i>	
4,000	Aqua (Agua)	disolvente
0,030	Ácido láctico	corrector del pH

## ES 2 664 930 T3

	<i>FASE D</i>	
4,000	Aqua (Agua)	disolvente
1,000	Glicirrizato dipotásico	principio activo
	<i>FASE E</i>	
0,500	Caprilil-glicol (1, 2-octandiol)	emoliente
0,4995	1, 2-Hexanodiol	emoliente
0,0005	Tropolone (2-hidroxicicloheptatrienona)	acción de preservación

La crema que tiene la composición definida en la Tabla 3 puede prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito a continuación.

5 Los componentes de la fase A se mezclan en un recipiente adecuado (por ejemplo, un vaso de precipitados que tiene la capacidad apropiada), calentando a 75 ° e bajo agitación, hasta que se obtiene una disolución completa.

La solución así obtenida (fase A) se homogeneiza durante un tiempo igual a 5 minutos.

10 Se prepara una segunda solución disolviendo a 75 ° C los componentes de la fase B; la segunda solución se agrega lentamente a la fase A, también bajo agitación. La fase A y la fase B, una vez mezcladas, se homogeneizan durante un tiempo igual a 5 minutos.

Se prepara una tercera solución disolviendo a 75 ° C los componentes de la fase C; la tercera solución así obtenida (fase e) se agrega, siempre a 75 ° C y bajo agitación, a la mezcla que consiste en las fases A y B. La solución que contiene las tres fases A, B y C se homogeneiza durante un tiempo comprendido entre 3 y 5 minutos y se enfrió lentamente a 40 ° C.

15 Una vez que se ha alcanzado la temperatura de 40 ° C, se agrega una cuarta solución que contiene los componentes de la fase D, bajo agitación, a la solución que contiene las tres fases (A, B, C). La solución que contiene las cuatro fases A, B, C y D se homogeneiza durante un tiempo igual a 3 minutos bajo agitación.

20 Una quinta solución, que contiene los componentes de la fase E, se prepara y se agrega bajo agitación a la solución que contiene las cuatro fases A, B, C y D. La solución que contiene las cuatro fases A, B, C y D se homogeneiza para un tiempo igual a 3 minutos y se enfrió bajo agitación a 20-25 ° C.

Una vez que se ha completado el procedimiento de preparación mencionado anteriormente, la crema se puede envasar (utilizando procedimientos y aparatos conocidos) y posteriormente se puede almacenar.

#### Ejemplo 4: formulación de fluido adyuvante para uso tópico

25 En la Tabla 4 se indica la composición cuali-cuantitativa correspondiente a 100 gramos de una formulación fluida adyuvante para uso tópico, que incorpora la composición de acuerdo con la invención. La formulación de fluido comprende cinco grupos distintos de componentes (fases), denominados "fase A", "fase B", 1 "fase C", 1 "fase D" y "fase E".

Tabla 4

<i>Porcentaje en peso</i>	<i>Componente</i>	<i>Función</i>
	<i>FASE A</i>	
58,650	Aqua (Agua)	disolvente
0,100	EDTA disódico (sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético)	agente quelante
5,000	Pentilenglicol (1, 2-dihidroxi pentano)	humectante

ES 2 664 930 T3

1,000	Lecitina hidrogenada	fosfolípido hidrogenado, principio activo
0,150	Acrilato / C10-30 Alquilo Acrilato Polímero entrecruzado (C10-30 alquil propenoato, polímero con ácido propenoico, ácido butenoico y / o propenoatos de alquilo, producto con propenil sacarosa éter o con propenil 2,2-dihidroximetil-1, 3-propanodiol)	Aditivo reológico
	<i>FASE B</i>	
6,000	Aceite Olus (aceite de origen vegetal compuesto principalmente de triglicéridos de ácidos grasos)	emoliente
4,500	Aceite Prunus Amygdalus Dulcis (aceite de semillas de <i>Prunus amygdalus var. Dulcis</i> )	emoliente
1,000	Estearato de Glicerilo	emoliente
2,500	Estearato-21 (alcohol estearílico con polietilenglicol)	emulsionante
2,500	Steareth-2 (éter de alcohol estearílico con polietilenglicol)	emoliente
1,000	Alcohol Cetearílico (mezcla de 1-hexadecanol y 1-octadecanol)	agente de consistencia
1,000	Ácido Láurico (ácido dodecanoico)	emoliente
1,000	Dimeticona (polidimetilsiloxano)	emoliente
1,000	Laurato de Gliceril	emulsionante
1,000	Aceite Olea Europaea Insaponificable (fracción insaponificable del aceite <i>Olea Eurpaea L.</i> )	emoliente
1,000	Extracto de <i>Butyrospermum parkii</i> (extracto de semilla de <i>Butyrospermum parkii</i> )	principio activo
1,000	Estearato de glicirretinato	Principio activo
	<i>FASE C</i>	
4,000	Aqua (Agua)	disolvente
0,100	Hidróxido sódico	corrector del pH
	<i>FASE D</i>	
0,500	Aqua (Agua)	disolvente
1,500	Glicirrizato dipotásico	principio activo
	<i>FASE E</i>	
0,500	Caprilil-glicol (1, 2-octandiol)	emoliente
0,4995	1, 2-Hexanodiol	emoliente
0,0005	Tropolone (2-hidroxicloheptatrienona)	agente preservativo

La formulación fluida que tiene la composición definida en la Tabla 4 puede prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito a continuación.

## ES 2 664 930 T3

Los componentes de la fase A se mezclan en un recipiente adecuado (por ejemplo, un vaso de precipitados que tiene la capacidad apropiada), calentando a 75 ° C bajo agitación, hasta que se obtiene una disolución completa.

La solución así obtenida (fase A) se homogeneiza durante un tiempo igual a 5 minutos.

- 5 Se prepara una segunda solución disolviendo a 75 ° C los componentes de la fase B; la segunda solución se agrega lentamente a la fase A, siempre bajo agitación. La fase A y la fase B, una vez mezcladas, se homogeneizan durante un tiempo igual a 5 minutos.

- 10 Se prepara una tercera solución disolviendo los componentes de la fase C; la tercera solución así obtenida (fase C) se agrega, siempre a 75 ° C y bajo agitación, a la mezcla que consiste en las fases A y B. La solución que contiene las tres fases A, B y C se homogeneiza durante un tiempo comprendido entre 3 y 5 minutos y se enfrió lentamente a 40 ° C.

Una vez que se ha alcanzado la temperatura de 40 ° C, se agrega una cuarta solución que contiene los componentes de la fase D, bajo agitación, a la solución que contiene las tres fases (A, B, C). La solución que contiene las cuatro fases A, B, C y D se homogeneiza durante un tiempo igual a 3 minutos bajo agitación

- 15 Una quinta solución, que contiene los componentes de la fase E, se prepara y se agrega bajo agitación a la solución que contiene las cuatro fases A, B, C y D. La solución que contiene las cuatro fases A, B, C y D se homogeneiza para tiempo igual a 3 minutos y se enfrió bajo agitación a 20-25 ° C.

Una vez que se ha completado el procedimiento de preparación antes mencionado, la formulación de fluido puede envasarse utilizando procedimientos y aparatos conocidos y almacenarse posteriormente.

- 20 Ejemplo 5 - Crema gel adyuvante para uso tópico

En la Tabla 5 se indica la composición cuali-cuantitativa correspondiente a 100 g de crema de crema-gel adyuvante para uso tópico, que incorpora la composición de acuerdo con la invención.

La crema de gel comprende cinco grupos distintos de componentes (fases), denominados "fase A", "fase B", "fase C", "fase D" y "fase E".

- 25 Tabla 5

<i>Porcentaje en peso</i>	<i>Componente</i>	<i>Función</i>
	<i>FASE A</i>	
74,900	Aqua (Agua)	disolvente
0,100	EDTA disódico (sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético)	agente quelante
5,000	Pentilenglicol (1, 2-dihidroxi pentano)	humectante
1,500	Lecitina hidrogenada	fosfolípido hidrogenado, principio activo
	<i>FASE B</i>	
3,000	Aceite Olus (aceite de origen vegetal compuesto principalmente de triglicéridos de ácidos grasos)	emoliente
2,000	Aceite Prunus Amygdalus Dulcis (aceite de semillas de <i>Prunus amygdalus</i> <i>var. Dulcis</i> )	emoliente
1,500	Extracto de <i>Butyrospermum parkii</i> (extracto de semilla de <i>Butyrospermum</i> <i>parkii</i> )	principio activo
1,500	Estearato de glicerretinato	principio activo
	<i>FASE C</i>	

## ES 2 664 930 T3

3,000	Hydroxietil Acrilato de Sodio / Copolímero de Taurato de Acriloildimetilo, Escualano, (2, 6, 10, 15, 19, 23-hexametil tetracosano) Polisorbato 60 (Monoestearato de polioxietileno (20) sorbitán)	emulsificador/ agente gelificante
	<i>FASE D</i>	
5,000	Aqua (Agua)	disolvente
1,500	Glicirrizato dipotásico	principio activo
	<i>FASE E</i>	
0,500	Caprilil-glicol (1, 2-octandiol)	emoliente
0,4995	1, 2-Hexanodiol	emoliente
0,0005	Tropolone (2-hidroxícicloheptatrienona)	agente preservativo

La crema de gel que tiene la composición definida en la Tabla 5 puede prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito a continuación.

5 Los componentes de la fase A se mezclan en un recipiente adecuado (por ejemplo, un vaso de precipitados que tiene la capacidad apropiada), calentando a 75 ° C bajo agitación, hasta que se obtiene una disolución completa.

La solución así obtenida (fase A) se homogeneiza durante un tiempo igual a 5 minutos.

10 Se prepara una segunda solución disolviendo a 75 ° C los componentes de la fase B; la segunda solución se agrega lentamente a la fase A, siempre bajo agitación. La fase A y la fase B, una vez mezcladas, se homogeneizan durante un tiempo igual a 5 minutos.

Se prepara una tercera solución disolviendo los componentes de la fase C; la tercera solución así obtenida (fase e) se agrega, siempre a 75 ° C y bajo agitación, a la mezcla que consiste en las fases A y B. La solución que contiene las tres fases A, B y C se homogeneiza durante un tiempo comprendido entre 3 y 5 minutos y se enfrió lentamente bajo agitación a 40 ° C.

15 Una vez que se ha alcanzado la temperatura de 40 ° C, se agrega una cuarta solución que contiene los componentes de la fase D, bajo agitación, a la solución que contiene las tres fases (A, B, C). La solución que contiene las cuatro fases A, B, C y D se homogeneiza durante un tiempo igual a 3 minutos bajo agitación.

20 Una quinta solución, que contiene los componentes de la fase E, se prepara y se agrega bajo agitación a la solución que contiene las cuatro fases A, B, C y D. La solución que contiene las cuatro fases A, B, C y D se homogeneiza para tiempo igual a 3 minutos y se enfrió bajo agitación a 20-25 ° C.

Una vez que se ha completado el procedimiento de preparación antes mencionado, la crema de gel puede envasarse utilizando procedimientos y aparatos conocidos y almacenarse posteriormente.

### Ejemplo 6 - Gel sérico adyuvante para uso tópico

25 En la Tabla 6 se indica la composición cuali-cuantitativa que corresponde a 100 gramos de un suero gel adyuvante para uso tópico, que incorpora la composición de acuerdo con la invención.

El suero-gel comprende cinco grupos distintos de componentes (fases), denominados "fase A", "fase B", "fase C", "fase D" y "fase E".

Tabla 6

<i>Porcentaje en peso</i>	<i>Componente</i>	<i>Función</i>
---------------------------	-------------------	----------------

## ES 2 664 930 T3

	<i>FASE A</i>	
78,900	Aqua (Agua)	disolvente
0,100	EDTA disódico (sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético)	agente quelante
5,000	Pentilenglicol (1, 2-dihidroxi pentano)	humectante
0,500	Lecitina hidrogenada	fosfolípido hidrogenado, principio activo
	<i>FASE B</i>	
3,000	Aceite Olus (aceite de origen vegetal compuesto principalmente de triglicéridos de ácidos grasos)	emoliente
2,000	Aceite Prunus Amygdalus Dulcis (aceite de semillas de <i>Prunus amygdalus</i> <i>var. Dulcis</i> )	emoliente
0,500	Extracto de <i>Butyrospermum parkii</i> (extracto de semilla de <i>Butyrospermum</i> <i>parkii</i> )	principio activo
0,500	Estearato de glicirretinato	principio activo
	<i>FASE C</i>	
3,000	Hydroxietil Acrilato de Sodio / Copolímero de Taurato de Acriloildimetilo, Escualano, (2, 6, 10, 15, 19, 23- hexametil tetracosano) Polisorbato 60 (Monoestearato de polioxietileno (20) sorbitán)	emulsificador/ agente gelificante
	<i>FASE D</i>	
5,000	Aqua (Agua)	disolvente
0,500	Glicirrizato dipotásico	principio activo
	<i>FASE E</i>	
0,500	Caprilil-glicol (1, 2-octandiol)	emoliente
0,4995	1, 2-Hexanodiol	emoliente
0,0005	Tropolone (2-hidroxicicloheptatrienona)	agente preservativo

El gel en suero que tiene la composición definida en la Tabla 6 puede prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito a continuación.

5 Los componentes de la fase A se mezclan en un recipiente adecuado (por ejemplo, un vaso de precipitados que tiene la capacidad apropiada), calentando a 75 ° C bajo agitación, hasta que se obtiene una disolución completa.

La solución así obtenida (fase A) se homogeneiza durante un tiempo igual a 5 minutos.

10 Se prepara una segunda solución disolviendo a 75 ° C los componentes de la fase B; la segunda solución se agrega lentamente a la fase A, siempre bajo agitación. La fase A y la fase B, una vez mezcladas, se homogeneizan durante un tiempo igual a 5 minutos.

Se prepara una tercera solución disolviendo los componentes de la fase C; la tercera solución así obtenida (fase C) se agrega, siempre a 75 ° C y bajo agitación, a la mezcla que consiste en las fases A y B. La solución

que contiene las tres fases A, B y C se homogeneiza durante un tiempo comprendido entre 3 y 5 minutos y se enfrió lentamente a 40 ° C.

Una vez que se ha alcanzado la temperatura de 40 ° C, se agrega una cuarta solución que contiene los componentes de la fase D, bajo agitación, a la solución que contiene las tres fases (A, B, C). La solución que  
5 contiene las cuatro fases A, B, C y D se homogeneiza durante un tiempo igual a 3 minutos y se enfría bajo agitación.

Una quinta solución, que contiene los componentes de la fase E, se prepara y se agrega bajo agitación a la solución que contiene las cuatro fases A, B, C y D. La solución que contiene las cuatro fases A, B, C y D se homogeneiza para tiempo igual a 3 minutos y se enfrió bajo agitación a 20-25 ° C.

10 Una vez que se ha completado el procedimiento de preparación antes mencionado, el suero-gel se puede envasar (utilizando procedimientos y aparatos conocidos) y posteriormente se puede almacenar.

Se prepara una tercera solución disolviendo los componentes de la fase C; la tercera solución así obtenida (fase e) se agrega, siempre a 75 ° C y bajo agitación, a la mezcla que consiste en las fases A y B. La solución que contiene las tres fases A, B y C se homogeneiza durante un tiempo comprendido entre 3 y 5 minutos y se  
15 enfrió lentamente bajo agitación a 40 ° C.

Una vez que se ha alcanzado la temperatura de 40 ° C, se agrega una cuarta solución que contiene los componentes de la fase D, bajo agitación, a la solución que contiene las tres fases (A, B, C). La solución que contiene las cuatro fases A, B, C y D se homogeneiza durante un tiempo igual a 3 minutos bajo agitación.

Una quinta solución, que contiene los componentes de la fase E, se prepara y se agrega bajo agitación a la  
20 solución que contiene las cuatro fases A, B, C y D. La solución que contiene las cuatro fases A, B, C y D se homogeneiza para tiempo igual a 3 minutos y se enfrió bajo agitación a 20-25 ° C.

Una vez que se ha completado el procedimiento de preparación antes mencionado, la crema de gel puede envasarse utilizando procedimientos y aparatos conocidos y almacenarse posteriormente.

Una vez que se ha completado el procedimiento de preparación antes mencionado, el suero-gel se puede  
25 envasar (utilizando procedimientos y aparatos conocidos) y posteriormente se puede almacenar.

Los resultados de la experimentación clínica (realizados por la profesora Aurora Parodi del Departamento de Ciencias de la Salud, Sección de Dermatología, Universidad de Génova) se describen brevemente a continuación, cuya experimentación clínica ha permitido la eficacia antiinflamatoria (en particular, la capacidad de reducir un eritema causado por exposición a radiación ultravioleta) de la composición según la invención a  
30 verificar.

Durante la experimentación, la actividad antiinflamatoria de la composición según la invención se ha comparado con la actividad antiinflamatoria de un corticosteroide conocido.

La composición según la invención se usó en forma de una crema y el butirato de hidrocortisona se ha usado como un corticosteroide.

35 Se probó una muestra compuesta por 8 voluntarios sanos, 6 de los cuales eran de sexo femenino y 2 de sexo masculino.

La edad promedio de los sujetos fue 33.3, con un rango de edad comprendido entre 24 y 70. Dos sujetos fueron del fototipo II, 5 sujetos fueron del fototipo III, 1 sujeto fue del fototipo I. Cada sujeto fue irradiado usando 6 lámparas UVB (UV corta) de banda ancha (tipo TL12), que tienen una emisión de 0,6 mW / cm<sup>2</sup>.

40 Para cada sujeto, se ha determinado el MED UVB, es decir, la dosis mínima de eritema inducida por la radiación UVB. La "dosis mínima de eritema" se define como la dosis mínima de irradiación que puede inducir un eritema que es perceptible y dentro de límites claros en el área de la piel irradiada.

## ES 2 664 930 T3

En un momento inicial A, la piel de la parte volar del antebrazo de cada sujeto se ha irradiado con una dosis de UVB igual a 2MED, durante un tiempo que varía entre 4 minutos, 30 segundos y 6 minutos, en 5 áreas distintas. El área irradiada no había estado expuesta a la luz solar durante al menos 30 días.

5 En la parte volar del antebrazo de cada sujeto, que se extiende desde el codo hasta la muñeca, las 5 áreas irradiadas se han definido y tratado de la siguiente manera:

- Área 1, o área de control, que solo se ha irradiado, pero no tratado, es decir, no se ha aplicado la composición según la invención o el butirato de hidrocortisona;

- Área 2, que se ha irradiado y tratado con la composición según la invención inmediatamente después de la irradiación y posteriormente dos veces al día durante 6 días;

10 - Área 3, que ha sido irradiada y tratada con butirato de hidrocortisona inmediatamente después de la irradiación y posteriormente dos veces al día durante 6 días;

- Área 4, que se ha irradiado y tratado con la composición según la invención 4 horas después de la irradiación y posteriormente dos veces al día durante 6 días;

15 - Área 5, que ha sido irradiada y tratada con butirato de hidrocortisona 4 horas después de la irradiación y posteriormente dos veces al día durante 6 días.

El color de la piel en las cinco áreas antes mencionadas se ha leído posteriormente usando un colorímetro de reflectancia de tipo conocido (Chroma Meter, Minolta). El color se ha leído después de 24 horas (tiempo T1), después de 48 horas (tiempo T2) y después de 6 días (tiempo T3).

20 Para la lectura, se ha utilizado un sistema de clasificación cromática y análisis cromático de tipo conocido, es decir, el sistema CIE basado en las coordenadas  $L^*a^*b^*$ . Los valores colorimétricos relacionados con la coordenada  $a^*$  - que permite determinar la intensidad del enrojecimiento y, por lo tanto, el eritema - se consideran como diferencia con los datos obtenidos de la piel normal de la parte volar del antebrazo (área no irradiada y no tratada) y se comparan con el control (área irradiada y no tratada).

25 Los valores colorimétricos se han calculado y examinado utilizando un método estadístico de tipo conocido, es decir, la prueba T de Student para datos emparejados.

Las lecturas realizadas sobre los 8 temas han dado los resultados, expresados como promedios  $\pm$  desviación estándar, establecidos en la siguiente Tabla B:

Tabla B

	Tiempo T1	Tiempo T2	Tiempo T3
Área 1	11 $\pm$ 2,6	10,62 $\pm$ 3,49	5,38 $\pm$ 2,8
Área 2	9,72 $\pm$ 2,26	9,88 $\pm$ 3,34 * p = 0.05	5,2 $\pm$ 2,44
Área 3	9,15 $\pm$ 2,56 ** p = 0,006	9,64 $\pm$ 3,11 ** p = 0,04	5,24 $\pm$ 2,54
Área 4	8,49 $\pm$ 2,04 ** p = 0,001	9,42 $\pm$ 3,01 ** p = 0,03	5,32 $\pm$ 2,93
Área 5	8,31 $\pm$ 2,47 ** p = 0,002	8,52 $\pm$ 3,06 ** p = 0,0009	4,81 $\pm$ 3,16

30 En la Tabla B, los valores marcados con el símbolo "\*" (asterisco simple) indican resultados que son estadísticamente significativos en comparación con el control, mientras que los valores marcados con el símbolo "\*\*" (asterisco doble) indican resultados altamente significativos, en un punto de vista estadístico, en comparación con el control.

## ES 2 664 930 T3

Los resultados experimentales obtenidos indican que en el tiempo T1 (24 horas después de la irradiación), la eficacia antiinflamatoria (reducción del eritema) de la composición según la invención es mayor en las áreas en las que se realiza el tratamiento 4 horas después la irradiación (Área 4), en comparación con las áreas en las que el tratamiento se realiza inmediatamente después de la irradiación (Área 2). Los resultados antes  
5 mencionados ( $8,49 \pm 2,04$ ), sin embargo, no son estadísticamente diferentes en comparación con los obtenidos al aplicar butirato de hidrocortisona ( $8,31 \pm 2,47$ ).

En el tiempo T2 (48 horas después de la irradiación), la composición según la invención reduce el eritema de una manera estadísticamente significativa en comparación con el control y de una manera ligeramente menor  
10 ( $9,42 \pm 3,01$ ), pero estadísticamente no significativa, en comparación con el butirato de hidrocortisona ( $8,52 \pm 3,06$ ).

En el tiempo T3 (6 días después de la irradiación), el eritema ha desaparecido casi por completo en todas las áreas tratadas y, en particular, el eritema ha desaparecido de manera uniforme tanto en las áreas tratadas con la composición según la invención como en las áreas tratadas con butirato de hidrocortisona.

A la luz de los resultados experimentales descritos anteriormente, se puede afirmar que la composición según  
15 la invención es capaz de realizar una actividad antiinflamatoria que es sustancialmente comparable con la que realizan los corticosteroides, sin inducir, sin embargo, los efectos secundarios no deseados causados por estos fármacos, y por lo tanto es efectivamente utilizable como una composición adyuvante calmante en el tratamiento tópico de la disreactividad de la piel.

**REIVINDICACIONES**

1. Composición para uso tópico, que comprende una sal hidrosoluble del ácido glicirrético, un éster liposoluble del ácido 18- $\beta$ -glicirrético y un extracto de semilla de *Butyrospermum parkii*, en el que:
- 5 - dicha sal hidrosoluble del ácido glicirrético se selecciona de un grupo que consiste en glicirrizato dipotásico, glicirrizato disódico y glicirrizato amónico;
- en dicho éster liposoluble, dicho ácido 18- $\beta$ -glicirrético se esterifica con un compuesto que se selecciona de un grupo que consiste en ácido esteárico, ácido glicérico, ácido succínico y piridoxina;
- dicho extracto de semilla de *Butyrospermum parkii* está enriquecido en ésteres de triterpeno.
- 10 2. Composición según la reivindicación 1, que comprende además lecitina hidrogenada.
3. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha sal hidrosoluble del ácido glicirrético está contenida en un porcentaje en peso comprendido entre 0,1% y 10%.
4. Composición según la reivindicación 3, en la que dicha sal hidrosoluble del ácido glicirrético está contenida en un porcentaje en peso comprendido entre 0,5% y 2%.
- 15 5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho éster liposoluble del ácido 18- $\beta$ -glicirrético está contenido en un porcentaje en peso comprendido entre 0,1% y 10%.
6. Composición según la reivindicación 5, en la que dicho éster liposoluble del ácido 18- $\beta$ -glicirrético está contenido en un porcentaje en peso comprendido entre 0,2% y 2%.
7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho extracto de semilla de
- 20 *Butyrospermum parkii* está contenida en un porcentaje en peso comprendido entre 0,1% y 10%.
8. Composición según la reivindicación 7, en la que dicho extracto de semilla de *Butyrospermum parkii* está contenido en un porcentaje en peso comprendido entre 0,25% y 1,5%.
9. Composición según la reivindicación 2, o según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8 como dependientes de la reivindicación 2, en donde dicha lecitina hidrogenada está contenida en un porcentaje
- 25 en peso comprendido entre 0,1% y 10%.
10. Composición según la reivindicación 9, en la que dicha lecitina hidrogenada está contenida en un porcentaje en peso comprendido entre 0,3% y 2%.
11. Composición cosmética adyuvante, que comprende la composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
- 30 12. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores y hecha en una forma que se selecciona de un grupo que consiste en: crema, fluido, emulsión, gel, gel-crema, suero-gel, pasta, espuma, aerosol.
13. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso en el tratamiento de una disreactividad de la piel, en el que dicha disreactividad de la piel es una respuesta inflamatoria o inmune
- 35 anormal de los tejidos de la piel a un estímulo exógeno o endógeno.
14. Composición para su uso según la reivindicación 13, en la que dicha disreactividad de la piel se selecciona de un grupo que consiste en: dermatitis de contacto, dermatitis alérgica, dermatitis irritativa, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, eritema solar, radiodermatitis, estrés de la piel.