

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 594**

51 Int. Cl.:

A61K 31/075	(2006.01)	A61Q 19/00	(2006.01)
A61K 31/201	(2006.01)	A61Q 19/02	(2006.01)
A61K 31/455	(2006.01)	A61K 8/19	(2006.01)
A61K 33/30	(2006.01)		
A61P 17/00	(2006.01)		
A61P 17/10	(2006.01)		
A61K 8/00	(2006.01)		
A61K 8/27	(2006.01)		
A61K 8/36	(2006.01)		
A61K 8/49	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.06.2015 PCT/FR2015/051478**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.12.2015 WO15185867**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.06.2015 E 15732844 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019 EP 3151816**

54 Título: **Composición dermatológica a base de niacinamida**

30 Prioridad:

06.06.2014 FR 1455175

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

26.03.2020

73 Titular/es:

**ESPA SA-EXPERTS IN SCIENCE&PRODUCT
ACHIEVEMENTS (100.0%)
5 Rue Jean de Guerlin, Z.I. de Thibaud
31100 Toulouse, FR**

72 Inventor/es:

HUET, PIERRE

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

Observaciones:

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

ES 2 750 594 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 dermatológica a base de niacinamida

5 **Sector de la técnica**

La presente invención se refiere a composiciones tópicas a base de niacinamida y ácido oleico y su uso, por un lado, para el tratamiento terapéutico de trastornos cutáneos y, por otro lado, para el tratamiento cosmético de imperfecciones cutáneas y/o aclaramiento de la piel.

10

Estado de la técnica

El acné es una de las enfermedades más comunes de la adolescencia, del 80 al 90 % de los jóvenes (niñas y niños) tienen una forma de acné. Debido a la estimulación fisiológicamente más androgénica y al aumento de la seborrea, el joven tenderá a desarrollar acné con más frecuencia que la niña. Alrededor del 90 % de los acnés se producen antes de los treinta años.

15

Actualmente se cree que son cuatro los factores del inicio del acné:

- 20 – Sobreproducción de sebo, altamente dependiente de la secreción hormonal.
- Hiperplasia de las glándulas sebáceas.
- Hiperqueratosis del folículo de la glándula sebácea que conduce a la obstrucción del canal folicular por queratina.
- Colonización microbiana del folículo por la bacteria *Propionibacterium acnes*, y las reacciones inmunológicas e inflamatorias que causa.

25

Todos los expertos actualmente admiten que microcomedón es la lesión inicial del acné. Se desarrolla debido a la producción excesiva de sebo, dependiente de hormonas y trastornos de queratinización en el folículo. Las glándulas sebáceas de los pacientes con acné muestran un aumento de los receptores de andrógenos y estos receptores tienen una mayor sensibilidad al efecto de los andrógenos (Toyoda M et al., Pathogenesis of acne. Med Electron Microsc 2001; 34 p 29-40).

30

A continuación, se desarrollan comedones con un aspecto oscuro, abierto, y comedones claros, cerrados. Su colonización masiva por *Propionibacterium acnes* induce una transformación en pápulas inflamatorias. El desarrollo de esta reacción inflamatoria implica a los linfocitos T CD4.

35

La ruptura de la pared del folículo bajo el efecto de una inflamación masiva conduce a la atracción de granulocitos neutrófilos y a la liberación de mediadores proinflamatorios.

40

Los principales ingredientes activos utilizados en el tratamiento del acné juvenil por vía tópica son los siguientes:

- Peróxido de benzoílo: es uno de los tratamientos locales más antiguos y probados para el acné. Se ha demostrado que el peróxido de benzoílo, un inductor de radicales libres, potencia el desarrollo del cáncer de piel en ratones. Además, este principio activo está autorizado en cosmética solo para la aplicación de uñas artificiales.

45

- Retinoides tópicos:

Por ejemplo: tretinoína (Retin A), adapaleno (Differin), estos dos productos se comercializan como medicamentos y, por lo tanto, no pueden usarse en un producto cosmético.

50

Una de las principales desventajas de los retinoides tópicos radica en la rápida aparición de recurrencia cuando se suspende el tratamiento.

- Ácido azelaico:

55

Debido a sus mecanismos teóricos de acción, el ácido azelaico se presentó como un principio activo muy prometedor. Ejerce simultáneamente efectos comedolíticos, bacteriostáticos y antiinflamatorios, pero desafortunadamente su uso en monoterapia ha sido decepcionante, incluso en dosis altas.

- Antibióticos tópicos:

60

Los representantes clásicos de esta familia son clindamicina y eritromicina. Estos dos principios activos se comercializan como medicamentos y no pueden usarse en un producto cosmético.

También se describen composiciones para el tratamiento de trastornos cutáneos como el acné o trastornos de pigmentación que comprenden dihidroeuugenol y/o isoeugenol y/o etilvanilina, así como niacinamida y dimetil isosorbida (documentos US2010/249244, DE102008012988, CA2701378, WO2012/149600, CN101468006).

65

La presente invención se refiere a una composición dermocosmética para su uso en cosmetología útil en el tratamiento de la piel propensa al acné y en el tratamiento del acné juvenil, así como en el tratamiento de trastornos de pigmentación.

5 **Objeto de la invención**

Un primer objeto de la invención consiste en una composición que comprende: niacinamida, ácido oleico y dimetilisorbida.

10 La niacinamida (nicotinamida, vitamina PP o vitamina B3) es un cofactor enzimático. Además de su valor nutricional, este producto tiene propiedades: queratolíticas, antiseborreicas y antiinflamatorias, que lo convierten en un principio activo de elección en el campo de la cosmética.

15 El inventor ha demostrado que al combinar ácido oleico y dimetilisorbida con niacinamida, estos compuestos actúan en sinergia y se potenciaron las propiedades antiinflamatorias de la niacinamida y el ácido oleico. La dimetilisorbida se utiliza como un vector de penetración.

20 Además de su acción antiinflamatoria, la composición de acuerdo con la invención también tiene propiedades despigmentantes.

El inventor ha demostrado que debido a sus propiedades antiinflamatorias y despigmentantes, la composición de acuerdo con la invención fue particularmente efectiva para el tratamiento de trastornos cutáneos, en particular para el tratamiento del acné y trastornos de pigmentación tales como hiperpigmentación.

25 Como alternativa, la composición de acuerdo con la invención puede usarse con fines cosméticos. Por lo tanto, la composición puede usarse para aclarar la piel, para homogeneizar el cutis, para eliminar imperfecciones de la piel tales como efélides y manchas marrones.

30 **Descripción detallada de la invención**

La presente invención se refiere a una composición tópica que comprende: niacinamida, ácido oleico y dimetilisorbida.

35 Normalmente, esta composición es una composición tópica para aplicación cutánea.

La composición puede comprender además calamina. La calamina se usa como protector de la piel.

40 La calamina se agrega preferiblemente a la composición cuando esta última se usa para el tratamiento terapéutico del acné. La calamina también se puede agregar a la composición cuando esta última se usa para el tratamiento cosmético de la piel propensa al acné.

La composición puede comprender además uno o más agentes despigmentantes, preferiblemente no irritantes.

45 Ejemplos de agentes despigmentantes son el ácido octadecenoico y/o la undecilenoil fenilalanina. Los agentes despigmentantes pueden añadirse para potenciar la acción despigmentante de la composición de acuerdo con la invención. La composición también puede incluir agentes anti-acné adicionales tales como peróxido de benzoílo, un derivado retinoico, ácido azelaico y/o un antibiótico.

50 De acuerdo con una realización, la concentración de niacinamida en la composición está entre 0,3 % y 3 % en peso de la composición, preferiblemente entre 0,35 % y 2,8 %, entre 0,5 % y 2,5 % o entre 1 % y 2 %.

De acuerdo con una realización preferida, la concentración de niacinamida es 1 % o 2 % en peso de la composición.

55 De acuerdo con una realización, la concentración de ácido oleico está entre 0,3 % y 3 % en peso de la composición, preferiblemente entre 0,5 % y 2,8 %, entre 0,5 % y 2,5 % o entre 1 % y 2 %.

De acuerdo con una realización preferida, la concentración de ácido oleico es 0,5 % o 2 % en peso de la composición.

60 De acuerdo con una realización, la relación entre la concentración en peso de niacinamida y la de ácido oleico está entre 0,5 y 2. Preferiblemente, el porcentaje en peso de niacinamida es igual al del ácido oleico.

De acuerdo con una realización, la concentración de dimetil isosorbida está entre 0,1 % y 2 % en peso de la composición, preferiblemente entre 0,14 % y 2 %, entre 0,5 % y 2 % o entre 1 % y 2 %.

65 De acuerdo con una realización más preferida, la concentración de dimetil isosorbida es del 2 % en peso de la

composición.

De acuerdo con una realización, la concentración de calamina está comprendida entre 0,3 % y 7 % en peso de la composición, preferiblemente entre 0,3 % y 6,6 %, entre 0,5 % y 5 %, entre 1,5 % y 4,5 % o entre 2,5 % y 3,5 %.

5 Si la composición se usa para el tratamiento de trastornos de pigmentación (aclaramiento de la tez, manchas marrones, lentigos solares, efélides, lucitis), se pueden agregar uno o más agentes despigmentantes no irritantes: ácido octadecenodioico y/o undecilenoil fenilalanina para fortalecer la acción despigmentante.

10 De acuerdo con una realización, la concentración de ácido octadecenodioico está entre 0,5 % y 2 % en peso de la composición, preferiblemente entre 0,7 % y 2 % o entre 1 % y 2 %.

De acuerdo con una realización, la concentración de undecilenoil fenilalanina está comprendida entre 1 % y 2 % en peso de la composición, preferiblemente 1 % o 2 %, más preferiblemente 2 %.

15 La composición es normalmente una composición dermatológica. Puede comprender además excipientes, en particular excipientes dermatológicamente aceptables. Los excipientes dermatológicamente aceptables son bien conocidos en el estado de la técnica. Se dan ejemplos de tales excipientes en los Ejemplos 1-10.

20 La composición puede estar en forma de una solución, una emulsión, una suspensión de gel o una dispersión.

Las formulaciones tópicas preferidas de la composición de acuerdo con la invención son una loción, una crema, un gel, una esencia, un bálsamo o una barra.

25 La composición de acuerdo con la invención puede usarse con fines terapéuticos.

Por lo tanto, la invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento terapéutico que consiste en aplicar a la piel de un paciente dicha composición.

30 En particular, la invención se refiere a dicha composición para su uso en el tratamiento de dermatosis y otros trastornos cutáneos.

Los trastornos cutáneos pueden ser trastornos de acné o pigmentación, como la hiperpigmentación.

35 La hiperpigmentación puede, en particular, deberse a lucitis.

De acuerdo con una realización preferida, dicha composición es para usar en el tratamiento del acné.

40 La invención se refiere particularmente a un procedimiento de tratamiento terapéutico que comprende una etapa de aplicar la composición de acuerdo con la invención a la piel de un paciente.

La invención también se refiere al uso de la composición de acuerdo con la invención para obtener un producto de tratamiento tópico para tratar trastornos cutáneos.

45 Como alternativa, la composición de acuerdo con la invención puede usarse para fines cosméticos y no terapéuticos.

Además, la invención se refiere a un procedimiento de tratamiento cosmético que comprende una etapa de aplicar la composición de acuerdo con la invención a la piel de un sujeto.

50 La invención se refiere, en particular, a un procedimiento de tratamiento cosmético no terapéutico que consiste en aplicar a la piel de un sujeto dicha composición para aclarar la piel y/o para eliminar imperfecciones cutáneas.

En particular, la invención se refiere al uso de una composición de acuerdo con la invención para el tratamiento cosmético de imperfecciones cutáneas.

55 Las imperfecciones de la piel pueden ser, por ejemplo, efélides, melasmas, lentigos solares y/o manchas marrones.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente solicitud.

60 Ejemplos

EJEMPLOS DE FORMULACIONES:

65 A: Las composiciones tópicas utilizadas en el tratamiento de la piel propensa al acné y/o el acné de acuerdo con la presente invención se ilustran mediante los siguientes ejemplos no limitantes 1 a 5:

ES 2 750 594 T3

- Ejemplo 1: Limpiador para el acné

Principios activos:	
Niacinamida:	2,8 g
Ácido oleico:	2,8 g
Dimetil isosorbida:	0,70 g
Calamina:	4,45 g
Otros excipientes:	
Glicerina:	0,5 a 1 g
Sederma Osmocide 3: glicerina, agua, PEG 8, caprililglicol, poliacrilato de sodio:	6 a 8 g
Simulgel EG Seppic: acrilato de sodio/acriloilmetiltaurato de sodio, isohexadecano, polisorbato 80:	2 a 3 g
Sepinov EMT 10: Seppic: copolímero de hidroxietilacrilato/acriloidimetiltaurato de sodio:	0,5 a 1,5 g
DUB ININ B: isononanoato de isononilo:	3 a 5 g
Aceite de albaricoque refinado:	9 a 13 g
Dehyton K COS: BASF: cocamidopropilbetaína:	2 a 6 g
Proteol oat PF: Seppic: aminoácidos de avena lauroil sódico:	2 a 5 g
Texapon NSO-IS: BASF: laureth sulfato de sodio:	4 a 6 g
Crothix liquid-LQ-RB: Croda: PEG-150 pentaeritritil tetraestearato y PEG-6 caprílico/cáprico glicéridos:	0,6 a 0,8g
Sharomix 721: ácido deshidroacético/alcohol bencilico:	0,8 a 1,1g
Agua desmineralizada CSP	100 g

- Ejemplo 2: Crema para el acné

Principios activos:	
Niacinamida:	2 g
Ácido oleico:	2 g
Dimetil isosorbida:	1 g
Calamina:	3 g
Ácido octadecenodioico:	1 g
Otros excipientes:	
Osmocide 3: agua de glicerina PEG 8 caprililglicol poliacrilato de sodio:	4 a 6 g
DUB ININ B: isononanoato de isononilo:	3 a 5 g
DC9510: polímero cruzado de dimeticona/vinildimeticona y C12-14 Pareth-12:	1 a 2g
Aquaxyl: Seppic: xilitil glucósido, anhidroxilitol, xilitol:	0,8 a 1,2 g
Aceite de albaricoque refinado:	10 a 14 g
Sharomix: ácido deshidroacético/alcohol bencilico:	0,6 a 1 g
Simulgel EG: Seppic: acrilato de sodio/acriloilmetiltaurato de sodio, isohexadecano, polisorbato 80:	4 a 6 g
Sepinov EMT 10: Seppic: copolímero de hidroxietilacrilato/acriloidimetiltaurato de sodio:	0,8 a 1,2 g
Agua desmineralizada CSP:	100 g

- Ejemplo 3: Suero para el acné

Principios activos:	
Niacinamida:	2 g
Ácido oleico:	2 g
Dimetil isosorbida:	1 g
Calamina:	6,6 g
Ácido octadecenodioico:	1 g
Otros excipientes:	
Osmocide 3: Sederma: glicerina, agua, PEG 8, caprililglicol, poliacrilato de sodio:	4 a 6 g
DUB ININ B: isononanoato de isononilo:	3 a 5 g
DC 9510: copolímero cruzado de dimeticona/vinildimeticona y C12-14 Pareth-12:	1 a 2 g
Aqaxyl: Seppic: xilitil glucósido, anhidroxilitol, xilitol:	0,8 a 1,2 g
Aceite de albaricoque refinado:	10 a 14 g
Sharomix 721: ácido deshidroacético/alcohol bencilico:	0,6 a 1 g
Simulgel EG: Seppic: acrilato de sodio/acriloil metiltaurato de sodio, isohexadecano, polisorbato 80:	2 a 3 g
Sepinov EMT 10: Seppic: copolímero de hidroxietilacrilato/acriloidimetiltaurato de sodio:	0,8 a 1,2 g
Agua desmineralizada CSP	100 g

- Ejemplo 4: gel azul para el acné

Principios activos:	
Niacinamida:	1 g
Ácido oleico:	0,5 g
Dimetil isosorbida:	2 g
Calamina:	0,3 g
Otros excipientes:	
Osmocide 3: Sederma: glicerina, agua, PEG 8, caprililglicol acrilato de sodio:	28 a 32 g

ES 2 750 594 T3

Principios activos:

Glicinato de zinc:	0,1 g
Glicerina:	18 a 22 g
Sepinov EMT 10: Seppic: copolímero de hidroxietilacrilato/acriloldimetiltaurato de sodio:	0,8 a 1,2 g
Syner GX: Soliance: <i>Cyamopsis tetragonoloba</i> (goma guar) y goma xantana:	0,8 a 1,2 g
Sharomix 721: ácido deshidroacético/alcohol bencilico:	0,8 a 1,2 g
Azul covarina w6795 (CI 74160):	0,001 a 0,002 g
Agua desmineralizada CSP:	100 g

- Ejemplo 5: gel rojo para el acné

Formulación idéntica a la del ej. 4, pero con colorante rojo

Rojo covarina WN 3798 (CI 77491):	0,5 a 1 g
-----------------------------------	-----------

5 B: Las composiciones tópicas usadas para el tratamiento de los trastornos de pigmentación y más particularmente para el aclaramiento de la tez, manchas marrones, lentigos solares, efélides y lucitis de acuerdo con la presente invención se ilustran mediante los siguientes ejemplos no limitativos 6 a 10:

- Ejemplo 6: Limpiador corrector blanqueador

Principios activos:

Niacinamida:	0,35 g
Ácido oleico:	0,7 g
Dimetil isosorbida:	0,14 g
Ácido octadecenodioico:	0,7 g
Otros excipientes:	
Glicerina:	0,4 a 0,6 g
Osmocide 3: Sederma: glicerina, agua, PEG 8 caprililglicol poliacrilato de sodio:	4 a 6 g
Simulgel: Seppic: acrilato de sodio/acriloilmetil taurato de sodio, isohexadecano, polisorbato 80:	2 a 3 g
Sepinov EMT 10: Seppic: copolímero de hidroxietilacrilato/acriloldimetiltaurato de sodio:	0,5 a 1,5 g
DUB ININ B: isononanoato de isononilo	2 a 4 g
Aceite de albaricoque refinado:	8 a 10 g
DehytonKcos BASF: cocamidopropilbetaína	2 a 5 g
Proteol oat PF: Seppic: aminoácidos de avena lauroil sódico	2 a 5 g
Texapon nso-is: laureth sulfato de sodio	3 a 5 g
Crothix liquid-lq: PEG-150 pentaeritritil tetraestearato y PEG-6 caprílico/cáprico glicéridos	0,4 a 0,6 g
Sharomix 721: ácido deshidroacético/alcohol bencilico:	0,6 a 0,8 g
Agua desmineralizada CSP:	100 g

10 - Ejemplo 7: Crema correctora blanqueadora

Principios activos:

Niacinamida:	2 g
Ácido oleico:	2 g
Dimetil isosorbida:	1 g
Ácido octadecenodioico:	2 g
Undecilenoil fenilalanina:	1 g
Otros excipientes:	
Osmocide 3: Sederma: glicerina, agua, PEG 8, caprililglicol, poliacrilato de sodio:	4 a 7 g
PW LS 9860: BASF: maltodextrina, dilaurato de sacarosa, cocoilglutamato de sodio, <i>Pisum sativum</i> (guisante/extracto)	0,5 a 1,5 g
DUB ININ B: isononanoato de isononilo	3 a 4 g
DC 9510: copolímero cruzado de dimeticona/vinildimeticona y C12-14 Pareth-12	1 a 2 g
Aquaxyl: Seppic: xilitil glucósido, anhidroxilitol, xilitol:	0,5 a 1,5 g
Aceite de albaricoque refinado:	10 a 14 g
Polisorbato 60:	3,5 a 5,5 g
Sharomix 721: ácido deshidroacético/alcohol bencilico:	0,6 a 1 g
Sepinov EMT 10: Seppic: copolímero de hidroxietilacrilato/acriloldimetiltaurato de sodio:	0,5 a 1,5 g
Simulgel EG: Seppic: acrilato de sodio/acriloil metiltaurato de sodio, isohexadecano, polisorbato 80:	1 a 3 g
Agua desmineralizada: QSP	100 g

- Ejemplo 8: Suero corrector blanqueador

Principios activos:

Niacinamida:	1 g
Ácido oleico:	2 g
Dimetil isosorbida:	1 g
Ácido octadecenodioico:	2 g
Undecilenoil fenilalanina:	2 g

ES 2 750 594 T3

Principios activos:

Otros excipientes:

Osmocide 3: Sederma: glicerina, agua, PEG 8, caprililglicol, poliacrilato de sodio:	4 a 5 g
PW LS 9860: BASF: maltodextrina, dilaurato de sacarosa, cocoilglutamato de sodio, <i>Pisum sativum</i> (extracto de guisante)	1 a 3 g
DUB ININ B: isononanoato de isononilo:	3 a 5 g
DC 9510: copolímero cruzado de dimeticona/vinildimeticona y Pareth -12	1 a 2 g
Aquaxyl: Seppic: xilitil glucósido, anhidroxilitol, xilitol:	0,5 a 1,5 g
Aceite de albaricoque refinado:	11 a 13 g
Sharomix 721: ácido deshidroacético/alcohol bencilico:	0,6 a 1 g
Simulgel EG: Seppic: acrilato de sodio/acriiloil metiltaurato de sodio, isohehexadecano, polisorbato 80:	0,4 a 0,8 g
Sepinov EMT 10: Seppic: copolímero de hidroxietilacrilato/acriiloildimetiltaurato de sodio:	0,2 a 0,6 g
Agua desmineralizada: CSP	100 g

- Ejemplo 9: Gel violeta corrector blanqueador para el acné

Principios activos:

Niacinamida:	1 g
Ácido oleico:	0,5 g
Dimetil isosorbida:	2 g
Ácido octadecenoico:	2 g
Undecilenoil fenilalanina:	2 g
Otros excipientes:	
Osmocide 3: Sederma: glicerina, agua, PEG 8, caprililglicol, poliacrilato de sodio:	25 a 35 g
PW LS 9860: BASF:	1 a 3 g
Glicerina:	15 a 25 g
Sepinov EMT 10: Seppic: copolímero de hidroxietilacrilato/acriiloildimetiltaurato de sodio:	0,6 a 1 g
Syner GX: Soliance: <i>Cyamopsis tetragonoloba</i> goma guar/goma xantana:	0,6 a 1 g
Sharomix 721: ácido deshidroacético/alcohol bencilico:	0,8 a 1,2 g
Covarina violeta W 5793 (CI: 51319)	0,5 a 1 g
Agua desmineralizada: CSP	100 g

- Ejemplo 10: Gel rojo corrector blanqueante para el acné

Formulación idéntica a la del ejemplo 4, pero con un colorante rojo.

Rojo covarina WN 3798 (CI 77491):	0,5 a 1 g
-----------------------------------	-----------

5

Estudio in vitro: potenciación de la niacinamida por la combinación de ácido oleico y dimetilisorbida

De acuerdo con la presente invención, se ha demostrado una potenciación de la actividad antiinflamatoria de la niacinamida. Esta sinergia fue objetivada por una evaluación de la disminución de la producción de prostaglandinas 6KF1 alfa por los queratinocitos humanos.

10

En este modelo, se evaluó la actividad de la niacinamida en combinación con ácido oleico y dimetilisorbida en la producción de PG6KF1 alfa inducida en el queratinocito por un estimulante de la cascada del ácido araquidónico, el ionóforo de calcio A23187.

15

El protocolo es el siguiente:

La suspensión de queratinocitos humanos HaCat en RPMI (medio de cultivo celular) 10 % de FCS (suero de ternera fetal) se dispensa en placas de 6 pocillos y se incuba durante 16 horas a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 %. Los queratinocitos se enjuagan con PBS (solución salina tamponada con fosfato) para eliminar las células no adherentes, luego se exponen a los productos de prueba incluidos en el RPMI sin FCS.

20

Se prepararon los siguientes lotes:

- Lote de control
- Lote de control estimulado con A23187 5 µM
- Ácido oleico y dimetilisorbida (1/0,25) 30 µg/ml + A23187 5 µM
- Niacinamida 20 µg/ml + A23187 5 µM

25

Las células se incuban durante 1 hora, con los productos a analizar, luego se agrega ionóforo de calcio A 23187 durante 5 horas a una concentración de 5 µM.

30

Los medios de cultivo de cada uno de los pocillos se recuperan, se centrifugan a 3000 rpm y se almacenan a -80 °C.

La producción de prostaglandina 6KF1 alfa para cada uno de los ensayos se mide con el kit Elisa Euromedex.

Los resultados de este estudio se expresan en la siguiente tabla: en picogramos de prostaglandinas 6KF1 alfa para 1×10^6 queratinocitos/por ml de cultivo.

Tratamientos	PG6KF1 alfa	% de actividad
Control	35,23	
Control + A23187 5 μ M	112,22	
Ácido oleico y dimetilisorbida (1/0,25) 30 μ g/ml + A23187 5 μ M	106,02	- 5 %
Niacinamida 20 μ g/ml + A23187 5 μ M	80,12	- 28 %
Ácido oleico y dimetilisorbida (1/0,25) 30 μ g/ml + Niacinamida 20 μ g/ml + A23187 5 μ M	53,15	-52 %

5 Los resultados obtenidos por este estudio *in vitro* muestran que la niacinamida tiene una actividad antiinflamatoria significativa de (-28 %).

10 La niacinamida con la combinación de ácido oleico y dimetilisorbida muestra una actividad sinérgica (-52 %) de inhibición en relación con (-33 %) del efecto aditivo, es decir, una clara potenciación de la acción antiinflamatoria.

Estudio clínico:

15 El estudio clínico se realizó en 60 personas de 18 a 35 años con acné, se probaron las tres formulaciones siguientes:

- Formulación del Ejemplo 1 Limpiador de acné (A)
- Formulación del Ejemplo 1 sin ácido oleico y dimetilisorbida (B)
- Formulación del ejemplo 1 sin niacinamida (C)

20 Cada formulación se aplicó una vez al día a la dosis de 2 g/día en 20 personas durante 2 meses.

Los criterios primarios para la efectividad fueron:

- 25 - La tasa de éxito, definida como el porcentaje de pacientes considerados curados, es decir que el paciente ya no tiene lesiones de acné, comedones ni lesiones inflamatorias, o está casi curado.
- Reducción del porcentaje de lesiones inflamatorias.

30 Los resultados se presentan en la siguiente tabla:

	Formulación A	Formulación B	Formulación C
Tasa de éxito	24,2 %	12,1 %	6,4 %
Número de lesiones inflamatorias	- 57,3 %	- 25,4 %	-15,1 %

Estos resultados confirman la fuerte potenciación de la combinación de niacinamida con ácido oleico y dimetilisorbida como antiinflamatorio en el tratamiento del acné.

35 Además, se observó un ligero aclaramiento de la tez en los pacientes durante el tratamiento con las formulaciones A y B. Esta es la razón por la cual se agregan ácido octadecenoico y/o undecilenoil fenilalanina en las formulaciones 6 a 10 utilizadas para el tratamiento de trastornos de pigmentación.

40 Nota: estudio preclínico realizado en 6 casos.

Los pacientes todavía se tratan con la crema del Ejemplo 1, pero con sesiones adicionales de terapia con LED a longitudes de onda de 475 y 630 nm.

45 Este método de tratamiento complementario permite obtener una ganancia del 30 al 50 % de tiempo en comparación con los resultados obtenidos con el uso de la crema sola.

REIVINDICACIONES

1. Composición tópica que comprende: niacinamida, ácido oleico y dimetilisorbida.
- 5 2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además calamina.
3. Composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, en la que se añaden uno o varios agentes despigmentantes.
- 10 4. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada por que** la concentración de niacinamida está entre 0,3 % y 3 % en peso.
5. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada por que** la concentración de ácido oleico está entre 0,3 % y 3 % en peso.
- 15 6. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada por que** la concentración de dimetilisorbida está entre 0,1 % y 2 % en peso.
7. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, **caracterizada por que** la concentración de calamina está entre 0,3 % y 7 % en peso.
- 20 8. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, **caracterizada por que** los agentes despigmentantes son ácido octadecenoico y/o undecilenoil fenilalanina.
- 25 9. Composición de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizada por que** la concentración de ácido octadecenoico está entre 0,5 % y 2 % en peso.
10. Composición de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9, **caracterizada por que** la concentración de undecilenoil fenilalanina está entre 1 % y 2 % en peso.
- 30 11. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el tratamiento de trastornos de la piel tales como trastornos de acné o pigmentación.
- 35 12. Método de tratamiento cosmético no terapéutico, que consiste en aplicar sobre la piel de un sujeto una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10 para aclarar la piel del sujeto y/o eliminar imperfecciones de la piel.