(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 784 389**

(51) Int. CI.:

A61K 36/82 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61K 8/97 (2007.01)
A61K 36/185 (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2016 PCT/FR2016/053630**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **29.06.2017 WO17109423**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2016 E 16829274 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2020 EP 3393488**

(54) Título: **Composición que comprende un extracto de ambora y un extracto de té verde para el tratamiento de la psoriasis, de la dermatitis atópica, de la urticaria crónica, del prurito resistente a los antihistamínicos y del prurito senil**

(30) Prioridad:

22.12.2015 FR 1563086

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.09.2020

(73) Titular/es:

THOREL, JEAN-NOËL (100.0%)
3 Rue Larochelle
75014 Paris, FR

(72) Inventor/es:

THOREL, JEAN-NOËL

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición que comprende un extracto de ambora y un extracto de té verde para el tratamiento de la psoriasis, de la dermatitis atópica, de la urticaria crónica, del prurito resistente a los antihistamínicos y del prurito senil

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición cosmética que comprende una combinación de inhibidores del factor de crecimiento nervioso (NGF), particularmente útil en el tratamiento tópico del prurito, en particular el prurito resistente a antihistamínicos, especialmente el observado en el caso de psoriasis o dermatitis atópica.

Más específicamente, la composición cosmética comprende extractos de plantas de ambora y té verde, como inhibidores del factor de crecimiento nervioso (NGF), un factor involucrado en las manifestaciones patológicas de la psoriasis, la dermatitis atópica y en prurito y picazón asociados con hiperinnervación cutánea.

Estado de la técnica

El prurito se puede definir como "una sensación desagradable que provoca la necesidad de rascarse" (Misery 2014). Ocurre en una gran cantidad de circunstancias, particularmente en el caso de patologías cutáneas, pero también en el caso de acumulación de toxinas o patologías generales como enfermedades hematológicas o enfermedades endocrinas.

En general, el prurito produce picazón persistente e intratable que afecta negativamente la calidad de vida de los pacientes. El prurito es un síntoma que se encuentra especialmente en patologías cutáneas como la psoriasis, la dermatitis atópica o la urticaria.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por la hiperproliferación de queratinocitos y la reducción de la apoptosis, lo que lleva a un aumento de la renovación epidérmica. La dermatitis atópica (DA) es una dermatitis inflamatoria crónica pruriginosa relacionada con una predisposición hereditaria del sistema inmunitario que va acompañada de anomalías de la barrera cutánea. La atopia cutánea produce hipersensibilidad a los alérgenos ambientales que normalmente se toleran en sujetos sanos.

En el caso de la psoriasis, el prurito suele ser el motivo principal de consulta. Su manejo es tanto más necesario dado que el rascado mantiene la inflamación como cualquier trauma (fenómeno Koëbner). Además, el prurito puede conducir a un agravamiento de la patología, principalmente en el caso de la dermatitis atópica. En esta patología, la función de barrera de la epidermis se reduce y el rascado puede comprometer aún más esta primera línea de defensa del cuerpo, promoviendo la penetración de alérgenos y la adhesión o proliferación de microorganismos patógenos.

El prurito es un síntoma típico de la urticaria, especialmente la urticaria crónica, una afección caracterizada por el desarrollo de lesiones eritematosas, edematosas y elementales que están bien definidas, son pequeñas o confluyen en placas transitorias grandes y móviles. No existe un consenso actual sobre el tratamiento de la urticaria crónica, que generalmente se maneja con medicamentos antihistamínicos.

El prurito a menudo se agrava en los ancianos: la disminución del espesor de la piel, la sequedad, la atrofia, la disminución de las secreciones sebáceas y del sudor y la disminución de la película hidrolipídica de la superficie desempeñan un papel en la exacerbación del prurito en los ancianos, así como la disminución de todos los lípidos de la capa superficial de la epidermis.

Es difícil caracterizar el prurito en exceso porque, como el fenómeno del dolor, es esencialmente un fenómeno sensorial. Además, los mecanismos moleculares que subyacen a su establecimiento son complejos y diversos. Brevemente, se considera que el prurito es una respuesta sensorial que resulta de la estimulación por parte de ciertos mediadores de los llamados receptores pruríticos ubicados en las fibras nerviosas, en particular las fibras nerviosas tipo C ubicadas al nivel de la unión dérmica-epidérmica de la piel (Jacquier 2008). Las fibras nerviosas de tipo A δ también podrían desempeñar un papel en el prurito.

Clásicamente, el manejo del prurito se realiza con medicamentos antihistamínicos. Un antihistamínico es un fármaco utilizado como antagonista competitivo de los receptores de histamina, una molécula de señalización del sistema inmune que se considera el principal mediador del prurito. Por lo tanto, los antihistamínicos sirven para reducir o eliminar los efectos de este mediador químico endógeno liberado, por ejemplo, durante reacciones alérgicas o después de una picadura de insecto. Sin embargo, los antihistamínicos a menudo son ineficaces para tratar formas específicas y recurrentes de prurito. Notablemente, en el contexto de la psoriasis, muchos estudios han demostrado que no hay correlación entre la intensidad del prurito y el nivel de histamina en plasma de los individuos afectados (Wisnicka et al., 2004). En otro estudio se ha demostrado que los antihistamínicos orales son efectivos en el tratamiento del prurito en solo el 20 % de los sujetos estudiados con psoriasis (Szepietowski et al., 2002): esto indica que hay otras vías de señalización involucradas en la inducción y el establecimiento del prurito, especialmente en el

contexto del prurito recurrente.

Estudios recientes han demostrado que el factor de crecimiento nervioso (NGF), una proteína que pertenece a la familia de las neurotrofinas, podría desempeñar un papel clave como mediador en el fenómeno del prurito recurrente. Se ha demostrado que el NGF induce la expresión de la sustancia P y del CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina) en las neuronas sensoriales. La sustancia P y el CGRP son neurotransmisores que se sabe que inducen prurito (Jacquier 2008). En particular, la sustancia P, un neuropéptido perteneciente a la clase de taquiquinina, es un potente inductor de prurito mediado por la liberación de histamina de los mastocitos dérmicos (Hägermark et al., 1978).

Se sabe que los neuropéptidos como la sustancia P y el CGRP estimulan la proliferación de las fibras nerviosas terminales cutáneas, lo que resulta en una inervación de la piel más densa. Este fenómeno se ha observado en particular en lesiones psoriásicas, en las que se sobreexpresa el NGF. El aumento de la densidad de la inervación cutánea aumenta la susceptibilidad de los sujetos a los mediadores del prurito al aumentar la presencia de receptores de prurito. Por lo tanto, esto contribuye al establecimiento de picazón permanente y resistente a los tratamientos antihistamínicos. Rascarse es la respuesta instintiva y natural al prurito. Ayuda a inhibirlo temporalmente, pero rascarse agrava la picazón, daña el estrato córneo y se crea un círculo vicioso-picazón-rascado-picazón.

Por lo tanto, aunque los mecanismos moleculares involucrados todavía no se conocen bien, el NGF está involucrado en la sensación de prurito y en el establecimiento de un prurito recurrente y, hasta la fecha, incurable.

Por lo tanto, existe un interés en producir composiciones que comprendan inhibidores del NGF, que permitan limitar o incluso inhibir el prurito. Dichas composiciones serían valiosas en el tratamiento y prevención del prurito en general, y serían particularmente útiles en el tratamiento del prurito resistente a antihistamínicos, incluido el prurito en el que se sobreexpresa el NGF. El NGF se encuentra sobreexpresado en la piel en procesos patológicos o fisiológicos caracterizados por hiperproliferación celular, como es el caso en particular durante la inflamación, cicatrización o en pacientes con psoriasis o dermatitis atópica.

Específicamente, el NGF se sobreexpresa en las lesiones psoriásicas pero también en los queratinocitos psoriáticos. Además, los queratinocitos cultivados derivados de la piel no lesional de pacientes psoriáticos producen 10 veces más NGF en comparación con los queratinocitos de donantes sanos (Truzzi et al., 2011). El nivel de NGF también es mayor en las lesiones cutáneas de personas con dermatitis atópica. En un modelo de cocultivo de neuronas porcinas de ganglios espinales (DRG) y células de piel humana, un estudio reciente ha demostrado que los queratinocitos humanos atópicos producen altos niveles de NGF asociados con un aumento de CGRP y crecimiento de fibras nerviosas de tipo C. Se ha sugerido que la sobreexpresión de NGF da lugar a un aumento en la densidad de las fibras nerviosas epidérmicas en personas con dermatitis atópica, con una exacerbación del prurito y sensación de picazón que acompaña a esta patología (Tominaga et al.2014).

Por otro lado, se ha demostrado que el NGF está involucrado en la proliferación de queratinocitos y en el fenómeno de inflamación, síntomas presentes en particular en las lesiones psoriásicas. Esta implicación es tanto directa como indirecta, mediada en parte por la sustancia P y el CGRP, cuya expresión es estimulada por el NGF. De hecho, en seres humanos, se ha demostrado que estos neuropéptidos juegan un papel importante en los procesos proliferativos e inflamatorios de la psoriasis.

El NGF se une en particular al receptor TrkA, con una fuerte afinidad. El receptor TrkA es un receptor de tirosina quinasa. La unión de NGF induce la fosforilación del receptor y la activación de las vías PI3K (fosfatidilinositol 3-quinasa) y PLC (fosfolipasa C). A través del receptor TrkA, el NGF produce el efecto de estimular la proliferación de queratinocitos en cultivo, de forma dependiente de la dosis.

Por otro lado, el NGF juega un papel importante en los procesos inflamatorios neurogénicos. El NGF induce la desgranulación de mastocitos, el reclutamiento de células inflamatorias a través de la expresión de ICAM-1 en células endoteliales microvasculares dérmicas y la activación de células T.

Además, el NGF tiene un efecto pro-alga que parece estar mediado por el receptor TRPV1 (Receptor Transitorio Potencial Vaniloide-1) (Nakamura et al., 1999). De hecho, el NGF potencia la actividad de TRPV1 por fosforilación y promueve la inserción del receptor en la membrana plasmática a través de la activación de TrkA por un mecanismo que involucra PI3K, PKCδ y Src. En otras palabras, la sobreexpresión de NGF contribuye a la aparición de síntomas dolorosos. Un estudio mostró una correlación positiva entre los niveles de expresión de TRPV1 en la epidermis y la edad de los sujetos con prurito, particularmente en respuesta a los rayos UV (Lee et al., 2012). El prurito senil generalmente es persistente y difícil de tratar: la reducción de los niveles de NGF, junto con la hidratación y la reconstitución de la barrera hidrolipídica, pueden proporcionar una estrategia para el manejo efectivo del prurito senil.

Varios estudios han demostrado que los niveles séricos de NGF también están elevados en pacientes con urticaria (Bonini et al., 1996), vinculando la urticaria crónica con la sobreexpresión de NGF.

En consecuencia, las composiciones que comprenden inhibidores del NGF podrían resultar muy útiles en el tratamiento de estas patologías, ciertamente disminuyendo o inhibiendo el prurito, pero también limitando la inflamación y la hiperqueratinización.

Se han adoptado varios enfoques para actuar sobre la vía del NGF, particularmente para el tratamiento del prurito, pero también patologías como la psoriasis o la dermatitis atópica, particularmente con la estrategia de inhibir la acción del NGF sobre su receptor TrkA.

Se pueden mencionar, por ejemplo, los documentos WO 01/85151, WO 2007/022999 y WO 2010/077680 que describen antagonistas sintéticos del receptor TrkA, que bloquean su actividad fosforilasa y/o quinasa.

Además, se conoce el uso de extractos de plantas para el tratamiento de la psoriasis o la dermatitis atópica.

Por ejemplo, el documento WO 03/057133 describe el uso de extractos de plantas tales como extractos de Argemone mexicana y extractos de frutas de Cuminum cyminum para el tratamiento farmacéutico de la psoriasis.

Los documentos CN 1328821, WO 2006/135785 y KR 20130100544 desvelan el uso de polifenoles naturales de té verde o extracto de té verde para la preparación de composiciones para el tratamiento de la psoriasis.

El documento WO 2010/37545 desvela el uso de un extracto de ambora para el tratamiento de varias enfermedades de la piel, en particular la rosácea.

También hay productos cosméticos, como el protector solar "Mild UV Sunscreen for sensitive skin SPF40/PA+++", comercializado por la compañía Dr.C: Labo Online, y que comprende entre otros ingredientes un extracto de ambora y un extracto de té verde, que se desconoce que sea efectivo en el tratamiento del prurito.

Sin embargo, se desconocen los mecanismos involucrados en estas composiciones y su idoneidad para el tratamiento particular del prurito asociado con psoriasis, dermatitis atópica, urticaria crónica o en el tratamiento del prurito senil.

Existe una clara necesidad en la búsqueda de alternativas para el tratamiento de las pieles con prurito resistente a los antihistamáticos, y en las que la síntesis de NGF aumenta en comparación con la de una piel sana, como la psoriasis, la dermatitis atópica y la urticaria crónica. También existe la necesidad de tratamientos que puedan abordar varios aspectos de estas patologías intratables, incluido el prurito resistente a los antihistamáticos, especialmente el prurito relacionado con la hiperinervación por sobreexpresión de NGF y prurito senil.

Sumario de la invención

Sorprendentemente, el solicitante ha demostrado que los extractos de ambora y los extractos de té verde y sus combinaciones tienen varios efectos, en particular un efecto inhibitorio sobre la sobreexpresión de NGF, un efecto inhibidor de la hiperinnervación cutánea y un efecto sobre la liberación de la sustancia P. Estos efectos son particularmente pronunciados cuando se usan en combinación extractos de ambora y extractos de té verde. Estos efectos interesantes hacen que los extractos y sus combinaciones sean particularmente útiles como agentes antipruríticos, particularmente en el contexto del prurito resistente a los antihistamínicos y el prurito senil y como un agente eficaz para tratar la psoriasis, la dermatitis atópica y la urticaria crónica.

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición cosmética que comprende un extracto de ambora y un extracto de té verde.

Los extractos de ambora y los procesos que permiten obtenerlos son bien conocidos por los expertos en la materia. La ambora (Tambourissa trichophylla) es un árbol o arbusto persistente endémico de las selvas tropicales de Madagascar. Los extractos de ambora adecuados en el contexto de la invención se describen, por ejemplo, en el documento WO 2010/037545.

En la práctica, el extracto de ambora según la invención representa preferiblemente entre el 0.00005 % y el 1 % en peso de la composición, ventajosamente entre el 0,001 % y el 0,1 %, y aún más ventajosamente el 0,05 %.

Preferiblemente, el extracto de ambora según la invención es un extracto derivado de las hojas de la planta. Preferiblemente, el extracto de ambora de acuerdo con la invención es rico en polifenoles, ventajosamente rico en rutina, nicotiflorina y/o epicatequina y polímeros del ácido gálico.

Ventajosamente, los polifenoles totales del extracto de ambora consisten principalmente en taninos de ácido gálico. Preferiblemente, el extracto de ambora de acuerdo con la invención contiene entre el 45 % y el 75 % de polifenoles, en peso con respecto al peso del extracto.

Un extracto de ambora adaptado a la invención es un extracto correspondiente a la designación INCI de extracto de hoja de Tambourissa trichophylla. A modo de ejemplo, dentro del alcance de la invención puede usarse el producto comercializado por BAYER HEALTHCARE con el nombre ROSABORA.

En la práctica, el extracto de té verde está preferiblemente entre el 0.00005 % y el 1 % en peso de la composición, preferiblemente entre el 0,001 % y el 0,1 %, más preferiblemente el 0,03 %.

Los extractos de té verde son bien conocidos por los expertos en la materia. Las hojas de té (Camellia sinensis), especialmente las del té verde, comprenden más del 60 % de polifenoles en peso de materia seca. Entre los polifenoles de la clase de flavanol, se encuentran más particularmente las catequinas, tales como catequina, epicatequina, 3-O-galato de epigalocatequina (EGCG). Preferiblemente, el extracto de té verde según la invención es un extracto de hojas de la planta de té.

Preferiblemente, el extracto de té verde en el sentido de la invención contiene más del 15 % de polifenoles de la subfamilia de catequinas en peso con respecto al peso del extracto, ventajosamente entre el 19 % y el 25 %.

Preferiblemente, el extracto de té verde según la invención comprende 3-O-galato de epigalocatequina.

Según una realización, el extracto de té verde en el sentido de la invención contiene al menos el 13 % en peso de 3-O-galato de epigalocatequina (EGCG) en peso con respecto al peso del extracto.

El extracto de té verde según la invención es, a modo de ejemplo, un extracto correspondiente a la designación INCI de extracto de hoja de Camellia sinensis. A modo de ilustración, en el contexto de la invención puede usarse el producto vendido por INDENA con el nombre de Greenselect®.

La composición de la invención puede comprender además otros extractos de plantas o compuestos de interés. Preferiblemente y dependiendo de la aplicación prevista, la composición comprende, además del extracto de ambora y el extracto de té verde, extractos de plantas o compuestos que tienen un efecto beneficioso sobre el prurito, la dermatitis atópica o la psoriasis.

El solicitante ha determinado que la combinación de extracto de té verde, extracto de ambora y ácido β-glicirretínico es particularmente ventajosa en el contexto de una composición antipicazón. En efecto, el ácido β-glicirretínico combate rápidamente el prurito inmediato causado por la liberación de histamina, mientras que el extracto de té verde y el extracto de ambora actúan sobre el prurito resistente a los antihistamínicos, aliviando la piel de forma duradera.

Por tanto, ventajosamente, la composición según la invención comprende ácido β-glicirretínico.

El ácido β-glicirretínico, o enoxolona, se puede extraer de la raíz de regaliz (Glycyrrhiza spp.). En la práctica, el ácido β-glicirretínico puede estar en forma de un ingrediente activo puro o en forma de un extracto de regaliz titulado con ácido β-glicirretínico.

Preferiblemente, la composición de acuerdo con la invención comprende ácido β-glicirretínico purificado de pureza de al menos el 90 %, 95 %, y ventajosamente el 98 % en peso. A modo de ejemplo, en el contexto de la invención puede usarse el producto comercializado por Maruzen, Indena o MAFCO con el nombre INCI de ácido glicirretínico.

En la práctica, el ácido β-glicirretínico representa preferiblemente entre el 0,001 % y el 2 % en peso de la composición, ventajosamente entre el 0,01 % y el 1 %, más ventajosamente el 0,5 %.

El solicitante además ha identificado otros compuestos de particular interés, que pueden añadirse ventajosamente a la composición de la invención, por ejemplo para mejorar las propiedades. Entre estos compuestos, se mencionarán en particular la N-palmitoil etanolamida (PEA), la vitamina B3 y sus derivados, lípidos capaces de restaurar la barrera cutánea y compuestos polihidroxilados.

La PEA es bien conocida por ejercer propiedades biológicas en relación con el dolor crónico y la inflamación, y en particular tiene propiedades antiinflamatorias, antinociceptivas y neuroprotectoras. La PEA se ha implicada en la inhibición del NGF en un modelo de hiperalgesia visceral (Farguhar-Smith et al., 2002).

Ventajosamente, la composición de la invención contiene adicionalmente N-palmitoil etanolamida (PEA). A modo de ejemplo, en el contexto de la invención se pueden usar materias primas cosméticas cuyo nombre INCI es palmitamida MEA.

En la práctica, la N-palmitoil-etanolamida representa preferiblemente entre el 0,1 % y el 1,0 % en peso de la composición, ventajosamente el 0,3 %.

La vitamina B3 (también conocida como vitamina PP, niacinamida o nicotinamida) estimula la síntesis de lípidos en

el estrato córneo, como las ceramidas. También induce la síntesis de varias proteínas estructurales de la epidermis, como la filagrina, la involucrina y la queratina. La vitamina B3 es un ingrediente activo hidratante que se puede usar para combatir afecciones atópicas y sequedad severa de la piel (Soma 2005). Numerosos estudios científicos han demostrado las propiedades antiinflamatorias de la vitamina B3 (Kim et al., 2010).

Ventajosamente, la composición también contiene vitamina B3 y/o uno de sus derivados. Como ejemplos de derivados de la vitamina B3, se pueden mencionar el nicotinato de tocoferilo o el nicotinato de metilo.

En la práctica, la vitamina B3 y/o uno de sus derivados representan preferiblemente entre el 0,001 % y el 2 % en peso de la composición, ventajosamente entre el 0,01 % y el 0,1 %.

Los lípidos, como los constituyentes naturales de la película hidrolipídica, como el colesterol, los triglicéridos cutáneos, los ácidos grasos libres cutáneos y las ceramidas, permiten restaurar la barrera cutánea. La restauración de una película hidrolipídica normal reduce la evaporación del agua cutánea, lo que ayuda a combatir la xerosis pre-atópica.

Ventajosamente, la composición cosmética comprende además lípidos capaces de restaurar la barrera cutánea, preferiblemente constituyentes naturales de la película hidrolipídica, elegidos ventajosamente del grupo que consiste en colesterol, escualano, triglicéridos cutáneos y ácidos grasos libres cutáneos y ceramidas.

En una realización ventajosa, el lípido capaz de restaurar la barrera cutánea es escualano.

El escualano en el sentido de la invención es ventajosamente de origen vegetal. Por ejemplo, en el contexto de la invención puede usarse la materia prima PHYTOSQUALAN® comercializada por SOPHIM.

En la práctica, los lípidos capaces de restaurar la barrera cutánea representan preferiblemente entre el 0,1 % y el 5 % en peso de la composición, ventajosamente entre el 1 % y el 3 %.

Los compuestos polihidroxilados ayudan a reducir la adhesión de bacterias patógenas, como S. aureus, a la piel humana y la mucosa nasal. El manitol, en particular, tiene una actividad antirradicalaria.

Ventajosamente, la composición cosmética comprende además al menos un compuesto polihidroxilado, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en ramnosa, xilitol y manitol.

En una realización particular de la invención, la composición cosmética comprende una mezcla de ramnosa, xilitol y manitol. En esta realización particular, la ramnosa representa ventajosamente entre el 0,01 % y el 1 % en peso de la composición, el xilitol representa ventajosamente entre el 0,05 % y el 2 % en peso de la composición y el manitol representa ventajosamente entre el 0,005 % en peso y el 1 % en peso de la composición.

De manera preferida, la composición de acuerdo con la invención está en una forma adecuada para administración tópica a la piel: crema, emulsión, O/W o W/O, solución, suspensión, gel, leche, loción, agua micelar.

En consecuencia, la presente composición puede contener cualquier aditivo o excipiente adecuado para su formulación y su aplicación, como, por ejemplo, agentes de suspensión, emulsionantes, polímeros aniónicos, catiónicos o no iónicos, anfóteros, proteínas, vitaminas, tensioactivos, aceites minerales o vegetales, antioxidantes, ceras, gomas, resinas, agentes espesantes, acidificantes o alcalinizantes, estabilizadores de pH, agentes anti-UV, filtros y protectores solares, conservantes, perfumes, colorantes, adyuvantes convencionales en cosmética y dermatología.

De los tensioactivos conocidos, los tensioactivos no iónicos son de particular interés. El uso de tensioactivos no iónicos reduce la adhesión y proliferación de Staphylococcus aureus y levaduras oportunistas en la piel o en la mucosa nasal. La adición de estos tensioactivos a la composición es particularmente ventajosa en el contexto de una composición para tratar la dermatitis atópica, que se caracteriza por la proliferación de una flora patógena.

Ventajosamente, la composición según la invención comprende al menos un tensioactivo no iónico, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en ésteres de sacarosa, ésteres de sorbitán y sus mezclas. Los ésteres de sacarosa y los ésteres de sorbitán adecuados para este uso son, por ejemplo, los descritos en la solicitud de patente WO2014/023895A1.

A modo de ejemplo, los ésteres de sacarosa adecuados dentro del alcance de la invención son en particular estearato de sacarosa, palmitato de sacarosa, laurato de sacarosa.

Preferiblemente, el éster de sacarosa es estearato de sacarosa. El estearato de sacarosa es una mezcla de ácido esteárico y ésteres de sacarosa. Ventajosamente, el estearato de sacarosa tiene un valor HLB (para el equilibrio hidrofóbico-lipofílico) de al menos 15, preferiblemente de 16.

Preferiblemente, el estearato de sacarosa tiene entre el 65 y el 80 % en peso de ácido esteárico en relación con el peso del estearato de sacarosa, ventajosamente el 70 %. Preferiblemente, el estearato de sacarosa comprende monoéster de sacarosa, hasta del 70 al 80 % en peso con respecto al peso total de ésteres de sacarosa en el tensioactivo, ventajosamente el 75 %.

Por ejemplo, en el contexto de la invención puede usarse la materia prima SURFHOPE C1816 comercializada por MITSUBISHI-KAGAKU FOODS CORPORATION.

Por ejemplo, los ésteres de sorbitán adecuados en el contexto de la invención incluyen polisorbato 20, polisorbato 60, polisorbato 80.

Preferiblemente, el éster de sorbitán es polisorbato 20. A modo de ejemplo, en el contexto de la invención puede usarse la materia prima MONTANOX 20 DF vendida por la compañía SEPPIC.

Preferiblemente, el éster de sacarosa y/o el éster de sorbitán representan entre el 0,01 % y el 5 % en peso de la composición, ventajosamente entre el 0,05 % y el 1 %.

Puede ser particularmente ventajoso formular la composición de la invención de modo que sea pulverizable. Esto puede lograrse, por ejemplo, mediante la formulación de emulsiones específicas que comprenden combinaciones particulares de excipientes.

Por lo tanto, preferiblemente, la composición de la invención puede pulverizarse.

Por lo tanto, preferiblemente, la composición de la invención es una emulsión y además comprende al menos una combinación de excipientes seleccionados del grupo que consiste en:

- aceites polares y/o aceites apolares, y goma de gelano, dichos aceites y dicha goma que están emulsionados, preferiblemente emulsionados por un sucroéster.
- aceites polares y/o aceites apolares, y goma de gelano, dichos aceites y dicha goma que están emulsionados, preferiblemente emulsionados con acil glutamato;
- aceites polares y/o aceites apolares, y un polímero de acrilato, dichos aceites y dicho polímero que están emulsionados, preferiblemente emulsionados por un alquil poliglucósido; aceites polares y/o aceites apolares, celulosa microcristalina y un polímero de acrilato, dichos aceites y gomas que están emulsionados, preferiblemente emulsionados con un éster de sacarosa.

La composición de la invención es particularmente útil en el tratamiento de afecciones dermatológicas que causan prurito.

Por lo tanto, la invención se dirige a una composición que comprende un extracto de ambora y un extracto de té verde, preferiblemente para usar como medicamento, preferiblemente para usar en el tratamiento de afecciones dermatológicas que causan prurito, preferiblemente seleccionadas entre psoriasis, dermatitis atópica y urticaria crónica y en el tratamiento del prurito resistente a los antihistamínicos o prurito senil. Ventajosamente, este uso es para prevenir la recurrencia de la psoriasis, preferiblemente en sujetos que han seguido previamente un tratamiento curativo usando corticosteroides.

La composición según la invención también es adecuada para cualquier uso convencional en cosmética.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método para el tratamiento cosmético y/o limpieza de piel psoriásica, atópica o pruriginosa que consiste en aplicar sobre la piel o el cuero cabelludo una composición que comprende un extracto de ambora y un extracto de té verde, preferiblemente la composición de la invención.

Otros objetos y aspectos ventajosos de la invención surgirán más claramente al leer los ejemplos que siguen, dados a título indicativo y de ningún modo limitante, en apoyo de las figuras adjuntas.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 ilustra el porcentaje de inhibición del NGF en función de diferentes concentraciones (expresadas como porcentaje de peso con respecto al volumen final del medio de cultivo) de extracto de ambora (A) o de extracto de té verde (B) o N-palmitoil-etanolamida (C).

La Figura 2 ilustra los efectos de la combinación de un extracto de ambora y un extracto de té verde sobre las prolongaciones de neuritas de las neuronas sensoriales después del tratamiento con NGF. La fotografía corresponde a las imágenes microscópicas tomadas de los queratinocitos cultivados de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 2 en el que los núcleos se marcaron con DAPI y la beta tubulina se marca por inmunocitoquímica. El marcaje de la beta-tubulina permite observar las neuritas y medir su longitud.

La Figura 3 ilustra la puntuación PASI promedio de las recaídas observadas en el ensayo clínico en sujetos tratados con una composición de acuerdo con la invención y en sujetos tratados con placebo.

La Figura 4 ilustra la evolución de la puntuación de prurito observada en el ensayo clínico en los sujetos tratados con una composición de acuerdo con la invención y en los sujetos tratados con el placebo.

La Figura 5 ilustra el impacto sobre la calidad de vida y el prurito observado en el ensayo clínico en sujetos tratados con una composición de acuerdo con la invención y en sujetos tratados con placebo.

La Figura 6 ilustra la efectividad de una composición de acuerdo con la invención sobre la presencia de enrojecimiento y escamas y sobre el espesor de la piel en los sujetos tratados.

La Figura 7 ilustra la eficacia del placebo sobre la presencia de enrojecimiento y escamas y el espesor de la piel en los sujetos tratados.

La Figura 8 ilustra las puntuaciones promedio de los criterios de prueba de prurito 5D en la primera visita (primera columna) y después de 21 días de tratamiento con el producto de la invención (segunda columna), en sujetos con psoriasis.

La Figura 9 ilustra las puntuaciones medias de los signos clínicos observados en la primera visita (primera columna) y después de 21 días de tratamiento con el producto de la invención (segunda columna), en sujetos con psoriasis.

La Figura 10 ilustra las puntuaciones promedio de los criterios de prueba de prurito 5D en la primera visita (primera columna) y después de 21 días de tratamiento con el producto de la invención (segunda columna), en sujetos con urticaria crónica.

La Figura 11 ilustra las puntuaciones medias de los signos clínicos observados en la primera visita (primera columna) y después de 21 días de tratamiento con el producto de la invención (segunda columna), en sujetos con urticaria crónica.

La Figura 12 ilustra las puntuaciones medias de los criterios de prueba de prurito 5D en la primera visita (primera columna) y después de 21 días de tratamiento con el producto de la invención (segunda columna) en sujetos con prurito senil.

La Figura 13 ilustra las puntuaciones medias de los signos clínicos observados en la primera visita (primera columna) y después de 21 días de tratamiento con el producto de la invención (segunda columna), en sujetos con prurito senil.

Ejemplos

Ejemplo 1. Efecto del extracto de ambora, extracto de té verde y compuesto de N-palmitoil etanolamida (PEA) sobre la inhibición de la expresión del factor de crecimiento nervioso (NGF).

El efecto del extracto de ambora, el extracto de té verde y la N-palmitoil-etanolamida (PEA) sobre la expresión de NGF se determina cuantitativamente según el siguiente método.

1.1. Método

Este método incluye las siguientes etapas:

- los queratinocitos HaCaT se inoculan a una densidad de $2,5 \times 10^4$ en 150 µl de medio de cultivo DMEM que contiene el 10 % de suero de ternera fetal.
- los cultivos de queratinocitos HaCaT se incuban con diferentes concentraciones de los compuestos a analizar, o en ausencia del compuesto de prueba (control positivo de la expresión de NGF) durante 1 h. Se añade una mezcla de inductores de expresión del NGF al medio de cultivo celular. Esta mezcla comprende una citoquina proinflamatoria (TNFα) y 3 factores de crecimiento (EGF, IGF-1 y TGF-α). La concentración de cada uno de los inductores es de 10 $ng \cdot ml^{-1}$ en el medio de cultivo.
- los cultivos celulares se incuban en presencia de la mezcla durante 48 horas;
- se recupera el sobrenadante de los cultivos;
- la concentración del NGF se mide en los sobrenadantes de cultivo mediante ELISA;
- esta concentración se compara con una concentración de control, obtenida del cultivo que no ha recibido un compuesto capaz de reducir la expresión del NGF (ausencia de compuesto de prueba).

Para el análisis estadístico, tenemos en cuenta los resultados de 1 a 6 experimentos independientes, cada uno realizado con tres copias idénticas de cada condición probada.

Los análisis cuantitativos se expresan como media ± desviación típica. La significación estadística se determina mediante una prueba de Student. Una concentración menor de NGF en el sobrenadante de cultivo que ha recibido el compuesto capaz de disminuir la expresión de NGF en comparación con la concentración de control indica que dicho compuesto puede disminuir la expresión del NGF. Las diferencias se consideran estadísticamente significativas a partir de p <0,05. (NS: p >0,05; *: p <0,05; **: p <0,01; ***: p <0,001).

1.2. Resultados

Los resultados de las pruebas anteriores se ilustran en las Figuras 1A, 1B y 1C.

Los resultados muestran que los extractos de ambora (Figura 1A) y té verde (Figura 1B) tienen un efecto inhibitorio sobre la expresión del factor de crecimiento nervioso (NGF), que aumenta con la dosis de extracto utilizada. A una concentración del 0,005 %, se obtiene una inhibición de más del 95 % con estos dos extractos.

La PEA también tiene un efecto inhibitorio sobre la síntesis de NGF (Figura 1C). Este efecto aumenta con la dosis de PEA utilizada.

Ejemplo 2. Efecto de mezclas de extractos de plantas solas y en combinación con PEA sobre la inhibición del crecimiento de neuritas (densidad y longitud de fibras) inducida por NGF

El prurito, particularmente el observado en psoriasis o dermatitis atópica, se asocia habitualmente con hiperinnervación cutánea correlacionada con la sobreexpresión del factor de crecimiento nervioso (NGF) en tejidos lesionados.

Los efectos de los extractos y compuestos de interés sobre el crecimiento de neuritas se evaluaron en cultivos de neuronas sensoriales después de la activación con NGF. La capacidad de las mezclas probadas para inhibir el crecimiento de neuritas atestigua la efectividad de estas mezclas para inhibir la expresión de NGF y valida su interés terapéutico en el tratamiento de las patologías mencionadas anteriormente.

2.1. Método

2.1.1 Cultivo de neuronas sensoriales

Las neuronas sensoriales se obtienen de los ganglios espinales de embriones de rata de 15 días de edad. Los ganglios espinales aislados se colocan en medio frío Leibovitz que contiene penicilina al 2 % a 10.000 U/ml y estreptomicina a 10 mg/ml y BSA al 1 %. Los ganglios se disocian por tripsinación durante 20 minutos a 37 °C. La reacción se detiene mediante la adición de medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contiene ADNsa I grado II (0,1 mg/ml) y suero de ternera fetal al 10 %. Las células se disocian mecánicamente mediante 3 pases en una pipeta de 10 ml y a continuación se centrifugan a 515 g durante 10 minutos a 4 °C. El sobrenadante se retira y el sedimento (que comprende las células) se redisuelve en medio DMEM F-12 enriquecido (que contiene el suplemento N2, L-glutamina, 2 % de PS y 10 ng/ml de Neurotrofina 3 (NT3)). La viabilidad de las células se establece mediante el recuento de células en azul de tripano. Las células se siembran a continuación en placas de cultivo de 96 pocillos tratadas con poli L-lisina a 20.000 células por pocillo. Se cultivan en el medio DMEM F-12 enriquecido anteriormente en un horno a una temperatura de 37 °C y bajo una atmósfera controlada (5 % de CO_2).

- Para las pruebas de citotoxicidad:

Inmediatamente después de la siembra, los compuestos a analizar se ponen en contacto con las neuronas en un volumen final de 190 µl de medio DMEM F-12 enriquecido durante una hora.

A continuación se añaden 10 µl de una solución de 100 ng/ml de NGF a cada pocillo de cultivo, es decir, una concentración final de 5 ng/ml en el medio de cultivo. Para cada condición, se preparan 3 muestras (3 pocillos de cultivo).

- Para la evaluación de la efectividad de los compuestos:

Inmediatamente después de la siembra, los compuestos a analizar se ponen en contacto con las neuronas en un volumen final de 190 µl de medio DMEM F-12 enriquecido durante una hora. A continuación se añaden 10 µl de una solución de 100 ng/ml de NGF a cada pocillo de cultivo, es decir, una concentración final de 5 ng/ml. Para cada condición, se preparan 5 muestras (5 pocillos de cultivo). Las células se cultivan durante 5 días. Después de 2 y 4 días de incubación, se retira la mitad del volumen del medio de cultivo y se reemplaza con medio nuevo, en concreto, compuestos de prueba enriquecidos con DMEM F-12 y NGF a 5 ng/ml.

2.1.2 Análisis de neuronas después de 5 días de incubación en presencia de los compuestos

Se analizan los siguientes parámetros:

- Recuento de los cuerpos celulares de las neuronas sensoriales,
- Medición de la longitud de las prolongaciones de neuritas,
- Cálculo de la relación de longitud de las neuritass/número de cuerpos celulares.

Preparación de las muestras

El medio de cultivo se retira y las células se lavan dos veces con PBS. Las células se fijan con una solución de etanol-ácido acético 95-5 durante 5 minutos a -20 °C y a continuación se permeabilizan. Las células se incuban en una solución de PBS que contiene el 0,1 % de saponina y el 1 % de suero de ternera fetal (FCS) durante 15 minutos a temperatura ambiente. Esta etapa permite saturar los sitios de una manera no específica. Las células se incuban a continuación durante 2 h con un anticuerpo monoclonal de ratón anti-β-tubulina a una dilución 1/400 en PBS que contiene el 1 % de FCS y el 0,1 % de saponina. Este anticuerpo marca las neuronas sensoriales y sus prolongaciones. Este anticuerpo es revelado por un anticuerpo Alexa Fluor 488 de cabra anti-ratón durante 1 hora. Los núcleos celulares se revelan mediante un marcador fluorescente (solución de Hoechst).

Se hacen 10 fotografías de cada pocillo con el microscopio automático (In Cell 2000, GE Healthcare) con un aumento de x20.

Los recuentos celulares de neuronas sensoriales y la medición de la longitud de las prolongaciones de neuritas se determinan utilizando el software Analyzer de GE Healthcare. El número de cuerpos celulares se expresa como el número promedio por pocillo. La longitud promedio de las prolongaciones por pocillo se normalizó a continuación por el número promedio de cuerpos celulares en ese mismo pocillo. Los datos de la longitud de las neuritas se normalizaron a la condición de cultivo en presencia de NGF (sin compuestos inhibidores) que arbitrariamente constituye una longitud de las neuritas del 100 %. El cálculo de la relación de longitud de las neuritas/número de cuerpos celulares se realiza a partir de estos datos.

2.2. Resultados

Los efectos de los compuestos se evaluaron de este modo sobre la relación de longitud de las neuritas/cuerpos celulares.

Los resultados de los efectos de los compuestos se muestran en la tabla a continuación. Una ilustración de estos efectos se presenta en la Figura 2.

Dosis probadas			Porcentajes de inhibición de neuritas/cuerpos celulares			
Extracto de ambora (T)	Extracto de té verde (E)	PEA (P)	Extracto de ambora (T)	Extracto de té verde (E)	PEA (P)	A + E + (P)
0,0001 %	0,0001 %		8,1	-26,2		61,3 (***)
0,0001 %	0,00005 %		8,1	-12,5		43,3 (***)
0,00005 %	0,0001 %		5,2	-26,2		52,6 (***)
0,00005 %	0,00005 %		5,2	-12,5		31,3 (***)
0,00005 %	0,00005 %	0,000001 %	5,2	-12,5	24,2	54,4 (***)

Los resultados obtenidos muestran que el NGF a 5 ng/ml aumenta significativamente la longitud de las neuritas en comparación con las mismas células cultivadas sin NGF. Se observa un aumento del 40 % en presencia de NGF, en comparación con las células cultivadas sin NGF. Estos resultados validan el modelo utilizado.

Los compuestos probados no alteran significativamente el número de cuerpos celulares, lo que confirma que no son tóxicos.

El extracto de ambora inhibe la relación de longitud de neuritas/cuerpos celulares del 5 % al 13,5 % dependiendo de las concentraciones, en comparación con el control (presencia de NGF, ausencia de compuestos inhibidores). El extracto de té verde a una concentración del 0,00001 % tiene un fuerte efecto inhibitorio con una reducción del 60,5 % de las prolongaciones neuríticas, en comparación con el control (presencia de NGF, ausencia de compuestos inhibidores). Las asociaciones de extracto de ambora y extracto de té verde inhiben fuertemente la longitud de las neuritas, en comparación con el control (presencia de NGF, ausencia de compuestos inhibidores). Sorprendentemente, se observan efectos sinérgicos para 4 de las 5 asociaciones evaluadas. La adición de PEA al 0,000001 % a esta asociación de 2 extractos de plantas hace posible aumentar la eficacia de la inhibición, de manera sinérgica.

Ejemplo 3. Efecto de mezclas de extractos de plantas sobre la inhibición de la expresión de la sustancia P en neuronas sensoriales

El NGF induce la expresión de la sustancia P, un potente inductor de prurito mediado por la liberación de histamina de los mastocitos dérmicos. La capacidad de las mezclas probadas para inhibir la expresión de la sustancia P atestigua la efectividad de estas mezclas para inhibir la expresión de NGF y valida su interés terapéutico en el tratamiento de las patologías mencionadas anteriormente.

3.1. Método

Las células se cultivan como se ha descrito previamente. Los cultivos utilizados para la inmunotinción descritos en el punto 1.1.1 se lavaron una vez con PBS que contenía el 0,1 % de saponina y el 1 % de suero de ternera fetal (FCS). Las células se incuban a continuación durante 2 h con un anticuerpo policlonal de conejo anti-sustancia P a una dilución 1/100 en PBS que contiene el 1 % de FCS y el 0,1 % de saponina. Este anticuerpo marca las neuronas positivas para la sustancia P. Este anticuerpo es revelado por un anticuerpo de cabra anti-conejo Alexa Fluor 568 durante 1 hora. Se hacen 10 fotografías de cada pocillo de cultivo con el microscopio automático (In Cell 2000, GE Healthcare) con un aumento de x20. Los recuentos de los cuerpos celulares de las neuronas sensoriales positivas para la sustancia P se realizan utilizando el software Analyzer de GE Healthcare.

3.2 Resultados

Los resultados obtenidos se resumen en la tabla a continuación.

Dosis probadas			Porcentaje de neuronas positivas para la SP			
Extracto de ambora (T)	Extracto de té verde (E)	PEA (P)	Extracto de ambora (T)	Extracto de té verde (E)	PEA (P)	A + E + (P)
0,0001 %	0,0001 %		94	90		57 (***)
0,0001 %	0,00005 %		94	81		73 (*)
0,00005 %	0,0001 %		93	90		63 (***)
0,00001 %	0,00001 %		92	92		90
0,00005 %	0,00005 %		93	81		80
0,00001 %	0,00001 %	0,000001 %	92	92	74	74 (**)
0,00005 %	0,00005 %	0,000001 %	93	81	74	66 (***)

Los resultados obtenidos muestran que los cultivos incubados con el extracto de ambora, té verde y PEA, así como sus mezclas, tienen un porcentaje de neuronas positivas para la sustancia P de entre el 94 y el 81 %, en comparación con el control (presencia de NGF, ausencia de compuestos inhibidores, correspondientes al 100 % de neuronas positivas para la SP). Como resultado, estos extractos inhiben el número de neuronas positivas para la sustancia P del 6 al 19 %, en comparación con el control (presencia de NGF, ausencia de compuestos inhibidores).

Los resultados obtenidos muestran que la asociación extractos de ambora y de té verde inhibe significativamente y sinérgicamente el número de neuronas positivas para la SP en 3 de las 5 combinaciones, en comparación con el control (presencia de NGF, ausencia de compuestos inhibidores).

Las mezclas que comprenden un extracto de ambora, té verde y PEA inhiben significativamente el número de neuronas positivas para la SP, independientemente de las concentraciones respectivas de los extractos analizados.

Ejemplo 4. Crema-emulsión O/W

NOMBRE INCI	*%*
Agua	56,209
Glicerina	30,00
Coco-caprilato	5,00
Aceite mineral	3,00
Ésteres de Tribehenina Peg-20	2,50
Poliacrilato de sodio	1,00
Beta-sitosterol	0,50
Fragancia (Perfume)	0,30
Palmitamida MEA	0,30
Fosfolípidos	0,2625
EDTA disódico	0,20
Aceite de glicina soja (soja)	0,1875
Crospolímero de acrilatos/acrilato de alquilo C10-30	0,15

(continuación)

NOMBRE INCI	*%*
Xilitol	0,10
Ácido cítrico	0,08
Metabisulfito de sodio	0,05
Extracto de hoja de Tambourissa trichophylla	0,05
Glucolípidos	0,0375
Lecitina	0,0201
Esteroles de glicina soja (soja)	0,0125
Fructooligosacáridos	0,01
Manitol	10,01
Extracto de hoja de Camellia Sinensis	10,0099
Triglicérido caprílico/cáprico	10,0095
Ramnosa	10,001
Extracto de Laminaria ochroleuca	0,0005

Los porcentajes indicados corresponden al peso del producto indicado en relación con el peso total de la composición.

Ejemplo 5. Gel limpiador

Los porcentajes indicados corresponden al peso del producto indicado en relación con el peso total de la composición.

NOMBRE INCI	*%*
Agua	86,2225
Laureth sulfato de sodio	3,99
Coco-betaína	3,90
Metilpropanodiol	2,00
Cloruro de sodio	0,91
Pentilenglicol	0,55
EDTA disódico	0,50
Fragancia (perfume)	0,50
Citrato de sodio	0,50
Peo-90 gliceril isoestearato	0,35
Niacinamida	0,30
Ácido cítrico	0,14
Extracto de hoja de Camellia sinensis	0,05
Extracto de hoja de Tambourissa trichophylla	0,05
Laureth-2	0,0375

Ejemplo 6 – Pulverizador antipicazón

Los porcentajes indicados corresponden al peso del producto indicado en relación con el peso total de la composición.

NOMBRE INCI	*%*
Agua	68,1305
Glicerina	45,00
Dipropilenglicol	9,00
Isoestearato de isoestearilo	2,00
Caprilato de propilheptilo	4,999
Escualano	1,00
Cocoil glutamato de sodio	0,8825
Ácido glicirretínico	0,50
Pentilenglicol	0,50
Niacinamida	0,27055
EDTA disódico	0,20
Ácido cítrico	0,17
Propanediol	0,125
Goma de xantano	0,10

(continuación)

NOMBRE INCI	*%*
Extracto de hoja de Tambourissa trichophylla	0,05
Tocoferol	0,036
Lecitina	0,0201
Aceite de semilla de helianthus annuus (girasol)	0,015
Extracto de hoja de Camellia sinensis	0,0099

Ejemplo 7. Estudio clínico: comparación de la efectividad de la composición de la invención en el tratamiento de la psoriasis, en particular sobre la gravedad de las recaídas de psoriasis, en comparación con una fórmula placebo

El efecto de la composición de la invención en el tratamiento de la psoriasis, en particular sobre la gravedad de las recaídas de la psoriasis, se prueba durante el estudio clínico que se describe a continuación.

El producto correspondiente a la formulación del Ejemplo 4 se prueba clínicamente en sujetos que padecen psoriasis en placas de leve a moderada, en un estudio monocéntrico comparativo aleatorizado, doble ciego, de dos grupos paralelos controlado con placebo.

El placebo tiene la siguiente formulación:

Fórmula de placebo

NOMBRE INCI	*%*
Agua	94,88
Glicerina	2,00
Copolímero de acrilato de hidroxietilo/acriloildimetil taurato de sodio	1,125
Isohexadecano	0,765
Dióxido de titanio [nano]	0,375
Fenoxietanol	0,35
Clorfenesina	0,26
Polisorbato 60	0,165
Alúmina	0,04
Ácido esteárico	0,035

7.1. Selección de los sujetos del estudio.

Criterios de inclusión

- Sujeto sano (excepto psoriasis)
- Sujeto que ha dado por escrito su consentimiento libre, informado y expreso.
- Sujeto colaborador, consciente de la necesidad y la duración de los controles, lo que permite esperar una adhesión perfecta al protocolo establecido por el centro de ensayos clínicos.
- Sexo: masculino o femenino
- Edad: mayores de 18 años
- Sujeto con psoriasis en placas de leve a moderada el D-X (puntuación PASI ≤15)
- El D-X: el sujeto tiene un brote de psoriasis el día de la visita y tiene una receta para corticosteroides tópicos (que pueden combinarse con ácido salicílico o urea) para tratar las placas de psoriasis
- El D0: el sujeto presenta una mejora de su puntuación PASI ≥75 % en comparación con el D-X
- El D0, cada puntuación de intensidad de eritema, induración y descamación debe ser ≤1 en la zona seleccionada.

Criterios de exclusión

- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia o que planean quedarse embarazadas durante el estudio.
- Presencia de patología de la piel que no sea psoriasis en las áreas estudiadas (según lo evaluado por el investigador)
- Antecedentes de eritrodermia psoriásica, psoriasis pustulosa o psoriasis severa que requieren hospitalización
- Formas distintas a la psoriasis en placas
- Psoriasis severa que requiere tratamiento sistémico
- Sujeto resistente a tratamientos locales
- Sujeto que muestra signos clínicos de infección en las áreas de prueba
- Tomar un tratamiento tópico o sistémico en las semanas anteriores que podría distorsionar la evaluación de la tolerancia cutánea del producto estudiado (según la evaluación del investigador)
- Sujeto que toma un tratamiento a largo plazo para la psoriasis

- Exposición excesiva al sol, luz UV o fototerapia durante el mes anterior y durante el estudio
- Sujetos que dejaron de tomar corticosteroides tópicos más de 3 días antes de la inclusión (D0)
- Sujetos que recibieron tratamiento sistémico con inmunosupresores, retinoides o antibióticos en los 14 días anteriores al inicio del estudio.
- Enfermedad grave que puede requerir medicación sistémica regular (por ejemplo, diabetes dependiente de insulina, cáncer) o afecciones que excluyen la participación o pueden influir en la respuesta o evaluación de la prueba
- Alergias documentadas a los componentes de los productos estudiados
- Sujeto que participa en otro ensayo clínico durante el estudio
- Sujeto considerado por el investigador como susceptible de infringir el protocolo.

7.2. Progreso del estudio

Después del tratamiento con corticosteroides tópicos (desde el día 1 hasta el día 0) hasta la mejora de la psoriasis, los sujetos usan la composición de la invención (formulación del Ejemplo 4) o un placebo. Los productos (composición según la invención frente a placebo) se aplican dos veces al día durante tres meses, en el cuerpo (con la excepción de la cabeza), en una piel limpia y seca, en condiciones normales de uso.

7.2.1. Evaluación de la gravedad de las recaídas

Las recurrencias están documentadas. La gravedad de la recurrencia se evalúa utilizando la puntuación PASI. Una recurrencia se define por un aumento en la puntuación PASI (Índice de gravedad del área de psoriasis) del 50 % entre el D-X y el D0. La puntuación PASI es un método bien establecido para evaluar la gravedad de la psoriasis, y no necesita ser descrito con mayor precisión. La puntuación PASI generalmente está entre 0 y 72. Sin embargo, en el estudio, donde los sujetos no aplican tratamiento en la cabeza, la puntuación PASI está entre 0 y 64,8.
A título informativo, los criterios tomados en cuenta para establecer esta puntuación se muestran en las tablas a continuación.

PUNTUACIÓN PASI

Puntuación de lesiones	Cabeza (C)	Tronco (Tr)	Miembros superiores (MS)	Miembros inferiores (MI)
Eritema (E)				
Induración (I) (espesor)				
Escamas (S)				
SUMA: E + I + S				
Porcentaje de área afectada				
Puntuación de superficie				
SUBTOTAL: suma x puntaje de superficie				
Superficie corporal: subtotal x cantidades indicadas	X 0,1	X 0,3	X 0,2	X 0,4
TOTALES	C	Tr	MS	MI

PUNTUACIÓN PASI (excluida la cabeza) = Tr + MS + MI

Con:

PUNTUACIÓN DE LESIÓN

Eritema (ET) Induración (I) Escamas (S)	Ningún síntoma	Ligeros	Moderados	Severos	Muy severos
PUNTUACIÓN	0	1	2	3	4

PUNTUACIÓN DE SUPERFICIE:

SUPERFICIE	0	1 % - 9 %	10 %- 29 %	30 % - 49 %	50 % - 69 %	70 % - 89 %	90 % - 100 %
PUNTUACIÓN	0	1	2	3	4	5	6

7.2.2. *Valoración del prurito*

Los sujetos evaluaron el prurito medio en todo su cuerpo el D-X, D0, D28, D56 y D84, utilizando una escala de 0 a 10 (0: sin prurito y 10: prurito muy intenso).

7.2.3. *Impacto en la calidad de vida*

El D-X, D0, D28, D56 y D84, los sujetos completaron un cuestionario de calidad de vida listado y descrito en varias publicaciones de psoriasis (PDI: Psoriasis Disability Index – Universidad de Cardiff). Las 15 preguntas son sobre actividades diarias, actividades profesionales o académicas (si corresponde), relaciones personales, pasatiempos y tratamiento. La puntuación máxima del PDI es 45 y refleja el impacto máximo de la enfermedad en la calidad de vida.

7.2.4. *Cuestionario de evaluación subjetiva*

Los sujetos completaron un cuestionario de evaluación subjetiva el D28, D56 y D84 para evaluar subjetivamente (en una escala de 0 a 5) la efectividad de los productos en su enrojecimiento, escamas y espesor de las placas.

7.2.5. *Evaluación de la tolerancia local*

La tolerancia local del producto se determinó el D28, D56 y D84 utilizando la siguiente escala de 5 puntos: muy mala, mala, moderada, buena, muy buena.

7.2.6. *Cumplimiento*

El investigador le preguntó al sujeto con qué frecuencia aplicaba el producto y por cuánto tiempo.

7.2.7. *Cualidades cosméticas*

El investigador cuestionó a los sujetos sobre las cualidades cosméticas del producto estudiado (en una escala de 0 a 10): apariencia, textura, color, olor, facilidad de propagación, penetración en la piel, velocidad de penetración.

7.3 Resultados

7.3.1. *Descripción de la población en estudio*

84 sujetos fueron incluidos en el estudio. De este total, 11 personas no completaron el ensayo: 9 de ellas retiraron su consentimiento, una persona quedó embarazada y otra persona fue sometida a un evento adverso grave (exacerbación de trastornos depresivos). Según el protocolo, la duración del tratamiento con corticosteroides debe ser de entre 4 y 6 semanas. 34 sujetos recibieron un tratamiento más corto, pero su participación en el análisis se mantuvo ya que la mejora de su puntuación PASI en la inclusión cumplió con los criterios anteriores. El tratamiento se extendió durante un período de 6 días a 6 semanas. Además, los sujetos se incluyeron el D0 siempre que su puntuación PASI mejorara en un 75 %. Uno de los sujetos mostró solo un aumento del 72 % pero, sin embargo, se mantuvo en el análisis, esta diferencia se considera menor. También mantuvimos 11 sujetos para los cuales el plazo entre 2 visitas se incrementó en ± 7 días y 14 sujetos con desviaciones menores en el cumplimiento. Se analizaron 37 sujetos, con una edad promedio de 43 años, en el grupo de productos a estudio, y se analizaron 36 sujetos, con una edad promedio de 48 años, en el grupo placebo. Los sujetos tenían principalmente un fototipo II (75,7 % en el grupo del producto estudiado y 80,6 % en el grupo placebo) y una piel seca (97,3 % en el grupo del producto estudiado y 100 % en el grupo placebo). En la visita de selección, la puntuación PASI media fue de 3,9 en el grupo de productos a estudio y 4,4 en el grupo de placebo. En la inclusión en el estudio, después de la terapia con corticosteroides, esta puntuación se redujo al 84,6 % (puntuación PASI: 0,6) y al 81,8 % (puntuación PASI: 0,8), respectivamente, en el grupo de producto estudiado y el grupo de placebo.

Descripción de la población estudiada.

	Número de sujetos	Edad	Sexo	PASI el D-X (antes del tratamiento con dermocorticoides)	PASI el D = 0 (después del tratamiento con dermocorticoides)
Grupo del producto estudiado (composición según la invención)	37	43 ± 2 años (Mín = 21 años/Máx = 69 años)	F: 59,5 % H: 40,5 %	3,9 ± 0,3 (de 0,6 a 9,0)	0,6 ± 0,1 (de 1,0 a 2,0)
Grupo de placebo	36	48 ± 2 años (Mín 19/Máx = 71 años)	F: 59,3 % H: 41,7 %	4,4 ± 0,4 (de 0,8 a 11,2)	0,8 ± 0,1 (de 1,0 a 2,0)

Los dos grupos son comparables en términos de sus características generales (edad, sexo, tipo de piel, fototipo) y la gravedad de su psoriasis durante la visita de selección (D-X) y su inclusión en el estudio (D0).

7.3.2 *Gravedad de las recaídas*

El D-X (antes del tratamiento con corticosteroides tópicos), la gravedad de las recaídas no fue estadísticamente

diferente entre los 2 grupos (3,9 para el producto estudiado y 4,4 para el placebo). Desde el día 0 hasta el día 84, el PASI medio evaluado durante las recaídas fue significativamente menor en el grupo de estudio en comparación con el grupo de placebo (p = 0,0146 – prueba de Mann-Whitney), lo que indica recaídas menos graves con el grupo de producto estudiado.

El uso del producto estudiado permite reducir la gravedad de las recaídas en un 47 % en comparación con el placebo (tabla a continuación y figura 3).

Puntuación PASI promedio de recaídas.

	Puntuación PASI promedio (± desviación típica)
Grupo del producto estudiado (composición según la invención)	2,3 (± 0,2) Mín = 0,6/Máx = 4,0
Grupo de placebo	4,3 (± 0,2) Mín = 0,4/Máx = 19,6

7.3.3. *Efectividad sobre el prurito*

De 28 a 84 días después del final del tratamiento básico, la intensidad del prurito disminuye, aunque no significativamente. Entre D28 y D84, la reducción en la intensidad del prurito tiende a ser mayor con la composición de acuerdo con la invención (-34,0 % que con el placebo (-2,8 % (Figura 4).

7.3.4. *Cuestionario de calidad de vida (PDI)*

Después de 28, 56 u 84 días de uso, la puntuación PDI disminuyó significativamente para ambos productos (p <0,005 – prueba t no emparejada o prueba de rangos firmados de Wilcoxon) con respecto a la visita de inclusión (mejora de la calidad de vida). Esta mejora se mantuvo bastante estable después de 56 y 84 días de uso.

Entre la visita de inclusión y los 84 días, la puntuación PDI disminuyó más con el producto estudiado que con placebo: 47,1 % de disminución con la composición de acuerdo con la invención y 38,2 % con el placebo (Figura 5).

7.3.5. *Eficacia subjetiva*

Hubo una disminución estadísticamente significativa (p <0,05 – Prueba de rangos firmados de Wilcoxon) en el enrojecimiento, escamas y espesor de sus placas de psoriasis entre el D28 y el D84 con el producto estudiado (Figura 6)

No se observó variación significativa con el placebo (Figura 7).

7.3.6. *Tolerancia local*

El 97,3 % de los sujetos muestran una buena o muy buena tolerancia al producto estudiado. Uno de los sujetos sintió un ligero tirón en todo el cuerpo desde el D0 hasta el D28. El investigador consideró posible la imputabilidad de esta intolerancia al producto. Esta intolerancia no detuvo las aplicaciones del producto.

El 100 % de los sujetos tenían buena o muy buena tolerancia al placebo.

7.3.7. *Cualidades cosméticas del producto*

Las cualidades cosméticas del producto estudiado, evaluadas en una escala de 0 a 10 por los sujetos, se consideran buenas a excelentes.

7.4 Conclusiones

Este estudio clínico se realizó en 84 sujetos con psoriasis en placas de leve a moderada durante 3 meses.

Después del tratamiento con corticosteroides tópicos que dan lugar a una mejora en la psoriasis, el producto a estudio o el placebo se aplicó a todo el cuerpo (excepto la cabeza) dos veces al día. Se analizaron 37 sujetos (de 43 años de edad en promedio) en el grupo de estudio frente a 36 (media de 48 años) en el grupo de placebo.

Después de un tratamiento con corticosteroides tópicos y después de 3 meses de estudio, el producto estudiado es mejor que el placebo, después de 3 meses de estudio:

- para reducir significativamente la gravedad de las recaídas: la puntuación PASI promedio observado durante las recaídas fue mucho más baja con el producto estudiado que con placebo (2,3 frente a 4,3), lo que refleja recaídas menos graves con el producto estudiado;
- para mejorar los signos clínicos de la psoriasis: reducción significativa del eritema, escamas y su espesor,

estabilización del prurito;
- para mejorar la calidad de vida: reducción del impacto de la psoriasis en la calidad de vida del 47,1 % con el producto estudiado frente al 38,1 % con el placebo.

El producto estudiado fue bien tolerado (97,3 % de buena o muy buena tolerancia).

Las cualidades cosméticas del producto estudiado se consideraron de buenas a excelentes, lo que permitió un buen cumplimiento.

En conclusión, el producto estudiado permite mantener bajo control los signos clínicos de la psoriasis y puede limitar la gravedad de las recaídas.

Ejemplo 8. Estudio clínico de la eficacia de la composición de la invención en el tratamiento de la psoriasis

El efecto de la composición de la invención en el tratamiento de la psoriasis se prueba durante el estudio clínico que se describe a continuación. El producto correspondiente a la formulación del Ejemplo 6 se prueba clínicamente en sujetos adultos con psoriasis leve a moderada. Estos sujetos deben usar el producto del Ejemplo 6 durante un período de 21 días. El registro de las observaciones de los médicos examinadores se realizó el día de la inclusión en V1D0 y después de la aplicación regular a la visita final V2D21.

8.1 Selección de los sujetos del estudio

La muestra analizada representa 30 sujetos adultos, 53 % mujeres y 47 % hombres, con psoriasis leve a moderada. La edad de estos sujetos es entre 21 y 62 años y representa un promedio de 43 años.

8.2 Progreso del estudio

La prueba se realizó durante un período de 21 días. Incluyó 2 visitas médicas, una planificada antes de comenzar la atención (V1D0) y la otra después de 21 días de aplicación regular del producto (V2D21). Se realizó una entrevista telefónica (E1H24) 24 horas después de la visita de inclusión (V1D0).

Para cada sujeto incluido en el estudio, el producto debe usarse con la frecuencia necesaria, en caso de picazón en el área o áreas en cuestión durante 21 días. En promedio, el producto se aplicó 2,5 veces al día.

Durante las visitas, los sujetos se examinan para determinar su puntuación a través del cuestionario de prurito 5-D. Las puntuaciones individuales de cada punto (duración, grado y evolución) corresponden al valor asociado con ellos en el cuestionario (de 1 a 5). Las áreas de discapacidad incluyen 4 puntos que evalúan el impacto de la picazón en las actividades diarias (sueño, actividades sociales, tareas domésticas, trabajo). La puntuación de discapacidad se calcula tomando la puntuación más alta de cualquiera de estos 4 puntos.

Se tiene en cuenta el número de partes del cuerpo afectadas por la picazón y la suma define una puntuación dada:

- Entre 0 y 2: puntuación de 1
- Entre 3 y 5: puntuación de 2
- Entre 6 y 10: puntuación de 3
- Entre 11 y 13: puntuación de 4
- Entre 14 y 16: puntuación de 5

La puntuación final corresponde a la suma de las puntuaciones obtenidas previamente:

- La duración
- El grado
- La evolución
- La invalidez
- La localización

Además, en cada visita, se realiza un examen clínico para analizar el estado de la piel de los sujetos, de acuerdo con 6 puntos clínicos y una escala de calificación de 10 niveles detallada en la tabla a continuación.

Nulo	Ligero			Moderado			Importante		
	+	++	+++	+	++	+++	+	++	+++
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Además, la evaluación del contexto personal se llevó a cabo en la V1D0 y la V2D21 de acuerdo con 14 puntos y de acuerdo con la escala de calificación de 10 niveles detallada en la tabla a continuación.

Nulo	Ligero			Moderado			Importante		
	+	++	+++	+	++	+++	+	++	+++
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Además, se utilizó el cuestionario SKINDEX para evaluar la calidad de vida de los sujetos, utilizando una escala de calificación de 5 puntos de 0: nunca a 4: todo el tiempo, detallado en la tabla a continuación.

Nunca	Raramente	De vez en cuando	A menudo	Todo el tiempo
0	1	2	3	4

Los resultados de SKINDEX se presentan en tres puntuaciones, cada una de los cuales representa una dimensión dada de la calidad de vida:

- Emoción
- Síntomas
- Funcionamiento.

Las preguntas relacionadas con la puntuación de Emoción están numeradas: 3, 6, 9, 12, 13, 15, 21, 23, 26, 28. Las preguntas relacionadas con la puntuación de Síntomas están numeradas: 1, 7, 10, 16, 19, 24, 27. Las preguntas relacionadas con la puntuación de Funcionamiento están numeradas: 2, 4, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 22, 25, 29, 30.

La pregunta 18 no está incluida en el cálculo de la puntuación.

La puntuación para cada dimensión es el promedio de las respuestas a cada pregunta en esa dimensión. Las puntuaciones se transforman en porcentaje. El impacto en términos de calidad de vida es tanto más importante a medida que aumenta la puntuación.

Además, los usuarios han autoevaluado el producto según varios criterios.

Se recolectó una primera autoevaluación del sujeto 24 horas después del primer uso del producto en 7 puntos de acuerdo con una escala de calificación de 5 niveles:

Nunca	Raramente	De vez en cuando	A menudo	Todo el tiempo
0	1	2	3	4

La efectividad percibida se analiza según las tasas de percepción, agrupadas e interpretadas de la siguiente manera:

- Calificaciones 3 y 4 (a menudo, todo el tiempo): percepciones "favorables",
- Calificación 2 (De vez en cuando): percepciones "moderadas",
- Calificaciones 0 y 1 (nunca, raramente): percepciones "desfavorables".

El análisis de eficiencia general también fue evaluado en la visita final V2D21, por el usuario en una escala de calificación de 5 puntos (totalmente de acuerdo, de acuerdo, en desacuerdo, muy en desacuerdo, sin opinión). Las percepciones Favorables corresponden a la agrupación de las calificaciones 1 y 2 (muy de acuerdo, de acuerdo) y las valoraciones adversas a la agrupación de las calificaciones 3 y 4 (en desacuerdo, muy en desacuerdo).

8.3 Resultados del estudio

8.3.1 Evaluación del sujeto a través del cuestionario de prurito 5-D

Los resultados de la evaluación del sujeto a través del cuestionario de prurito 5-D se presentan en la tabla a continuación y se ilustran en la Figura 8.

Prurito 5-D	V1D0	V2D21	D21-D0
Duración	1,8	1,1	-0,7 (-41 %) S*
Grado	2,8	2,0	-0,8 (-27 %) S*
Evolución	4,0	2,1	-1,9 (-48 %) S*
Invalidez	2,7	1,7	-1,0 (-36 %) S*
Localización	1,9	1,5	-0,4 (-19 %) S*
Puntuación total	13,1	8,4	-4,7 (-36 %) S*

La significación estadística, establecida en la comparación de los rangos, se menciona como una indicación con los

resultados del análisis descriptivo. * Significación estadística: NS: no significativo; S: p <0,05; S *: p <0,01; ND: no disponible.

8.3.2 Evaluación clínica del sujeto

Los resultados de la evaluación clínica del sujeto se presentan en la tabla a continuación y se ilustran en la Figura 9.

Signos clínicos	V1D0	V2D21	D21-D0
Sensaciones de picazón	5,3	2,7	-2,5 (-48 %) S*
Piel seca	5,6	3,3	-2,3 (-41 %) S*
Aspereza de la piel al tacto	5,5	3,1	-2,3 (-43 %) S*
Descamación	5,1	2,9	-2,2 (-43 %) S*
Flexibilidad de la piel	3,8	4,7	0,9 (25 %) S*
Importancia de las lesiones cutáneas	4,9	3,5	-1,4 (-29 %) S*

La significación estadística, establecida en la comparación de los rangos, se menciona como una indicación con los resultados del análisis descriptivo. * Significación estadística: NS: no significativo; S: p <0,05; S *: p <0,01 ND: No disponible.

8.3.3 Evaluación del contexto individual del sujeto

Los resultados de la evaluación del contexto individual del sujeto se presentan en la tabla a continuación.

En las últimas 4 semanas, calificación de 0 (nulo) a 9 (importante)	V1D0	V2D21	D21-D0
Intensidad de mis ganas de rascarme	4,8	2,4	-2,4 (-50 %) S*
¿Hasta qué punto esta sensación de rascarme me ha limitado en mi trabajo o en mis actividades personales (domésticas)?	3,1	1,7	-1,4 (-46 %) S*
Mi equilibrio se vio afectado	3,0	1,6	-1,4 (-47 %) S*
Mi problema de piel me puso triste y abatido	2,2	1,3	-0,9 (-40 %) S*
No me sentí más seguro	2,3	1,4	-0,9 (-40 %) S*
Me sentí más querido y apreciado	1,7	1,4	-0,3 (-18 %) NS
Tenía ganas de divertirme, practicar deportes, practicar mis pasatiempos y actividades favoritas	3,3	4,9	1,6 (47 %) S*
Estaba bastante tranquilo y relajado	3,4	4,8	1,4 (41 %) S*
Me sentí rebosante de energía	3,4	4,9	1,4 (42 %) S*
Me sentí feliz	3,5	4,9	1,4 (40 %) S*
Me sentí bien conmigo mismo, en paz conmigo mismo	3,0	4,7	1,7 (56 %) S*
Tenía buen estado de ánimo	3,7	5,1	1,4 (37 %) S*
Me sentí bien de salud, en buena forma	3,6	5,0	1,5 (41 %) S*

La significación estadística, establecida en la comparación de los rangos, se menciona como una indicación con los resultados del análisis descriptivo. * Significación estadística: NS: no significativo; S: p <0,05; S *: p <0,01 ND: No disponible.

8.3.4 Análisis de la calidad de vida de los usuarios

Los resultados del análisis de la calidad de vida de los usuarios se presentan en la tabla a continuación.

PUNTUACIÓN SKINDEX	V1D0	V2D21	D21-D0
Emociones	16,1	10,8	-5,3 (-33 %) S*
Síntomas	12,7	7,0	-5,6 (-44 %) S*
Funcionamiento	18,5	11,8	-6,7 (-36 %) S*

La significación estadística, establecida en la comparación de los rangos, se menciona como una indicación con los resultados del análisis descriptivo. * Significación estadística: NS: no significativo; S: p <0,05; S *: p <0,01 ND: No disponible.

8.3.5 Análisis de autoevaluación del usuario

Los resultados de la tasa de percepción de eficiencia de 24 horas se presentan en la tabla a continuación.

Evaluación a las 24 h	Favorable	Moderada	Desfavorable
El producto calma/alivia la piel desde la primera aplicación	93 %	7 %	0 %

(continuación)

Evaluación a las 24 h	Favorable	Moderada	Desfavorable
El producto reduce el deseo de rascarse desde la primera aplicación	94 %	7 %	0 %
El producto reduce la sequedad de la piel desde la primera aplicación	90 %	10 %	0 %
El producto deja una película protectora sobre la piel desde la primera aplicación	83 %	17 %	0 %
El producto hidrata la piel desde la primera aplicación	90 %	10 %	0 %
El producto deja la piel más suave desde la primera aplicación	90 %	10 %	0 %
El producto deja la piel más flexible desde la primera aplicación	90 %	10 %	0 %

Los resultados de la tasa de percepción de eficiencia el D21 se presentan en la tabla a continuación.

Tasa de evaluaciones el D21	Favorable	Desfavorable	SO
El producto alivia/calma de inmediato la picazón	100 %	0 %	0 %,
El producto reduce permanentemente las sensaciones de picazón	100 %	0 %	0 %
El producto reduce el deseo de rascarse	100 %	0 %	0 %
El producto calma las sensaciones de irritación	100 %	0 %	0 %
El producto reduce el enrojecimiento relacionado con el rascado	100 %	0 %	0 %
El producto tiene una acción calmante sobre la piel	100 %	0 %	0 %
El producto reduce la irritación de la piel	100 %	0 %	0 %
El producto hidrata la piel	100 %	0 %	0 %
El producto nutre la piel	97 %	3 %	0 %
El producto proporciona una sensación de confort inmediata	100 %	0 %	0 %,
El producto proporciona una sensación de confort duradera	100 %	0 %	0 %
El producto suaviza la piel	100 %	0 %	0 %
El producto hace que la piel sea más flexible	100 %	0 %	0 %
El producto reduce la piel seca	100 %	0 %	0 %
El producto deja una película protectora sobre la piel	100 %	0 %	0 %

8.4 Conclusiones

Los resultados obtenidos después de las aplicaciones regulares revelan una mejora en la condición de la piel: una disminución en las puntuaciones promedio de sensaciones de picazón (-48 %), aspereza y descamación de la piel (-43 %), sequedad cutánea (-41 %), lesiones cutáneas (-29 %) y mejora de la flexibilidad de la piel (+25 %).

Las comparaciones estadísticas de los datos obtenidos el D21 con respecto a D0 confirman estos comportamientos con cada uno de los criterios evaluados, una diferencia significativa ($p < 0,01$) a favor del producto de la invención.

Los 30 sujetos incluidos con psoriasis leve a moderada, pacientes ambulatorios, tenían prurito cuya evolución se analizó de acuerdo con la escala de evaluación del prurito 5D. Después de aplicaciones repetidas del producto, se mejora la puntuación global del prurito 5D (-35 %) después de 21 días de aplicaciones repetidas con una diferencia significativa ($p < 0,01$) a favor del producto de la invención.

La calidad de vida de los sujetos también se analizó antes y después de los 21 días de aplicación repetida de acuerdo con el cuestionario SKINDEX. Los resultados obtenidos revelan una mejora de la calidad de vida de los sujetos en las 3 dimensiones de SKINDEX: síntomas (-44 %), funcionamiento (-36 %) y emociones (-33 %). Las comparaciones estadísticas de los datos obtenidos el D21 con respecto a D0 confirman estos comportamientos con cada uno de los criterios evaluados, una diferencia significativa ($p < 0,01$) a favor del producto de la invención.

Los usuarios llevaron a cabo una autoevaluación del producto de la invención después de 24 horas para juzgar la efectividad inmediata del producto. El 94 % de los usuarios cree que el producto disminuye la incitación a rascarse desde la primera vez. Para el 93 % de los sujetos, el producto calma y alivia la piel desde la primera aplicación. El 90 % de los usuarios cree que desde la primera aplicación, el producto hidrata la piel, reduce la piel seca, deja la piel más tersa y más suave desde la primera aplicación. Para el 80 % de los usuarios, el producto deja la piel más flexible desde la primera aplicación.

Después de 21 días de aplicaciones repetidas, se evaluó la efectividad según los usuarios en 18 puntos. Los resultados obtenidos muestran que el 100 % de los usuarios creen que el producto calma las sensaciones de irritación, tiene una acción calmante sobre la piel, disminuye la incitación a rascarse y deja una película protectora sobre la piel. Todos los usuarios creen que el producto alivia y calma inmediatamente la picazón, reduce la irritación de la piel, brinda una sensación de comodidad inmediata, hidrata la piel, reduce de forma duradera la sensación de picazón, reduce el enrojecimiento asociado con el rascado, brinda una sensación de comodidad duradera y hace

que la piel esté más suave. El producto reduce la sequedad de la piel para usuarios el 100 % y nutre la piel para el 97 % de los usuarios.

Ejemplo 9. Estudio clínico de la eficacia de la composición de la invención en el tratamiento de la urticaria crónica

El efecto de la composición de la invención en el tratamiento de la urticaria crónica se prueba durante el estudio clínico que se describe a continuación. El producto correspondiente a la formulación del Ejemplo 6 se prueba clínicamente en sujetos adultos con urticaria crónica. Estos sujetos deben usar el producto del Ejemplo 6 durante un período de 21 días. El registro de las observaciones de los médicos examinadores se realizó el día de la inclusión en V1D0 y después de la aplicación regular a la visita final V2D21.

9.1 Selección de los sujetos del estudio

La muestra analizada representa 30 sujetos adultos, el 60 % de los cuales son mujeres y el 40 % hombres, con urticaria crónica. La edad de estos sujetos es entre 18 años y 82 años y representa un promedio de 45 años.

9.2 Realización del estudio

La prueba se realizó durante un período de 21 días. Incluyó 2 visitas médicas, una planificada antes de comenzar la atención (V1D0) y la otra después de 21 días de aplicación regular del producto (V2D21). Se realizó una entrevista telefónica (E1H24) 24 horas después de la visita de inclusión (V1D0). Para cada sujeto incluido en el estudio, el producto debe usarse con la frecuencia necesaria, en caso de picazón en el área o áreas en cuestión durante 21 días. En promedio, el producto se aplicó 2,3 veces al día.

Durante las visitas, los sujetos se examinan para determinar su puntuación a través del cuestionario de prurito 5-D (criterios idénticos a los detallados en el punto 8.2). Además, en cada visita, se realiza un examen clínico para analizar el estado de la piel de los sujetos, de acuerdo con 6 puntos clínicos y una escala de calificación en 10 niveles idénticos a los detallados en el punto 8.2. Además, la evaluación del contexto personal se llevó a cabo el V1D0 y el V2D21 de acuerdo con 14 puntos y de acuerdo con la escala de calificación de 10 puntos detallada en el punto 8.2. Además, se utilizó el cuestionario SKINDEX para evaluar la calidad de vida de los sujetos, de acuerdo con una escala de calificación detallada en el punto 8.2. Además, los usuarios autoevaluaron el producto de acuerdo con los criterios detallados en el punto 8.2.

9.3 Resultados del estudio

9.3.1 Evaluación del sujeto mediante el cuestionario de prurito 5-D

Los resultados de la evaluación del sujeto a través del cuestionario de prurito 5-D se presentan en la tabla a continuación y se ilustran en la Figura 10.

Prurito 5-D	V1D0	V2D21	D21-D0
Duración	1,7	1,0	-0,7 (-40 %) S*
Grado	3,3	2,2	-1,1 (-32 %) S*
Evolución	3,4	2,2	-1,2 (-36 %) S*
Invalidez	3,1	1,6	-1,4 (-47 %) S*
Localización	2,1	1,8	-0,3 (-14 %) S*
Puntuación total	13,6	8,9	-4,7 (-35 %) S*

La significación estadística, establecida en la comparación de los rangos, se menciona como una indicación con los resultados del análisis descriptivo. * Significación estadística: NS: no significativo; S: p <0,05; S *: p <0,01; ND: no disponible.

9.3.2 Evaluación clínica del sujeto

Los resultados de la evaluación clínica del sujeto se presentan en la tabla a continuación y se ilustran en la Figura 11.

Signos clínicos	V1D0	V2D21	D21-D0
Sensaciones de picazón	6,1	2,6	-3,5 (-58 %) S*
Piel seca	4,5	2,7	-1,8 (-40 %) S*
Aspereza de la piel al tacto	3,8	2,4	-1,4 (-36 %) S*
Descamación	2,4	1,3	-1,2 (-48 %) S*

(continuación)

Signos clínicos	V1D0	V2D21	D21-D0
Flexibilidad de la piel	4,2	4,9	0,7 (16 %) S*
Importancia de las lesiones cutáneas	4,4	2,0	-2,4 (-54 %) S*

La significación estadística, establecida en la comparación de los rangos, se menciona como una indicación con los resultados del análisis descriptivo. * Significación estadística: NS: no significativo; S: p <0,05; S *: p <0,01 ND: No disponible.

9.3.3 Evaluación del contexto individual del sujeto

Los resultados de la evaluación del contexto individual del sujeto se presentan en la tabla a continuación.

En las últimas 4 semanas, calificación de 0 (nulo) a 9 (importante)	V1D0	V2D21	D21-D0
Intensidad de mis ganas de rascarme	5,8	2,8	-3,1 (-53 %) S*
¿Hasta qué punto esta sensación de rascarme me ha limitado en mi trabajo o en mis actividades personales (domésticas)?	3,7	1,9	-1,8 (-49 %) S*
Mi equilibrio se vio afectado	3,3	1,2	-2,1 (-63 %) S*
Mi problema de piel me puso triste y abatido	2,5	0,9	-1,6 (-63 %) S*
No me sentí más seguro	2,4	1,3	-1,1 (-46 %) S*
Me sentí más querido y apreciado	1,1	0,8	-0,4 (-32 %) NS
Tenía ganas de divertirme, practicar deportes, practicar mis pasatiempos y actividades favoritas	3,3	5,7	2,4 (72 %) S*
Estaba bastante tranquilo y relajado	3,0	5,4	2,4 (80 %) S*
Me sentí rebosante de energía	2,9	5,3	2,3 (80 %) S*
Me sentí feliz	3,3	5,6	2,3 (70 %) S*
Me sentí bien conmigo mismo, en paz conmigo mismo	2,4	5,4	3,0 (123 %) S*
Tenía buen estado de ánimo	3,6	5,6	2,0 (56 %) S*
Me sentí bien de salud, en buena forma	3,2	5,9	2,6 (81 %) S*

La significación estadística, establecida en la comparación de los rangos, se menciona como una indicación con los resultados del análisis descriptivo. * Significación estadística: NS: no significativo; S: p <0,05; S *: p <0,01 ND: No disponible.

9.3.4 Análisis de la calidad de vida de los usuarios

Los resultados del análisis de la calidad de vida de los usuarios se presentan en la tabla a continuación.

PUNTUACIÓN SKINDEX	V1D0	V2D21	D21-D0
Emociones	13,9	7,7	-6,2 (-45 %) S*
Síntomas	12,5	6,5	-6,0 (-48 %) S*
Funcionamiento	15,5	7,5	-8,0 (-52 %) S*

La significancia estadística, establecida en la comparación de los rangos, se menciona como una indicación con los resultados del análisis descriptivo. * Significación estadística: NS: no significativo; S: p <0,05; S *: p <0,01 ND: No disponible.

9.3.5 Análisis de autoevaluación del usuario

Los resultados de la tasa de percepción de eficiencia a las 24 horas se presentan en la tabla a continuación.

Evaluación a las 24 h	Favorable	Moderado	Desfavorable
El producto calma/alivia la piel desde la primera aplicación	86 %	14 %	0 %
El producto reduce el deseo de rascarse desde la primera aplicación	94 %	7 %	0 %
El producto reduce la sequedad de la piel desde la primera aplicación	87 %	10 %	3 %
El producto deja una película protectora sobre la piel desde la primera aplicación	77 %	10 %	13 %
El producto hidrata la piel desde la primera aplicación	87 %	10 %	3 %
El producto deja la piel más suave desde la primera aplicación	86 %	7 %	7 %
El producto deja la piel más flexible desde la primera aplicación	83 %	7 %	10 %

Los resultados de la tasa de percepción de eficiencia el D21 se presentan en la tabla a continuación.

Tasa de evaluaciones el D21	Favorable	Desfavorable	SO
El producto alivia/calma de inmediato la picazón	93 %	7 %	0 %
El producto reduce permanentemente las sensaciones de picazón	83 %	13 %	3 %
El producto reduce el deseo de rascarse	97 %	3 %	0 %
El producto calma las sensaciones de irritación	100 %	0 %	0 %
El producto reduce el enrojecimiento relacionado con el rascado	80 %	17 %	3 %
El producto tiene una acción calmante sobre la piel	93 %	3 %	3 %
El producto reduce la irritación de la piel	100 %	0 %	0 %
El producto hidrata la piel	90 %	7 %	3 %
El producto nutre la piel	63 %	7 %	30 %
El producto proporciona una sensación de confort inmediata	93 %	7 %	0 %
El producto proporciona una sensación de confort duradera	80 %	17 %	3 %
El producto suaviza la piel	80 %	13 %	7 %
El producto hace que la piel sea más flexible	67 %	13 %	20 %
El producto reduce la piel seca	77 %	13 %	10 %
El producto deja una película protectora sobre la piel 97 %	97 %	3 %	0 %

9.4 Conclusiones

Los resultados obtenidos después de aplicaciones regulares revelan una mejora del estado cutáneo: una disminución de las calificaciones promedio de sensaciones de picazón (-58 %), la importancia de las lesiones cutáneas (-54 %), de la descamación (- 48 %), de la sequedad cutánea (-40 %) y de la aspereza de la piel al tacto (-36 %) y una mejora de la flexibilidad de la piel (+ 16 %).

Las comparaciones estadísticas de los datos obtenidos el D21 con respecto a D0 confirman estos comportamientos con cada uno de los criterios evaluados, una diferencia significativa ($p < 0,01$) a favor del producto de la invención.

Los 30 sujetos incluidos con urticaria crónica tenían prurito cuya evolución se analizó de acuerdo con la escala de evaluación del prurito 5D. Después de aplicaciones repetidas del producto, se mejora la puntuación global del prurito 5D (-35 %) después de 21 días de aplicaciones repetidas con una diferencia significativa ($p < 0,01$) a favor del producto de la invención.

La calidad de vida de los sujetos también se analizó antes y después de los 21 días de aplicaciones repetidas de acuerdo con el cuestionario SKINDEX. Los resultados obtenidos revelan una mejora en la calidad de vida de los sujetos en las 3 dimensiones de SKINDEX: funcionamiento (-52 %), síntomas (-48 %) y el emociones (-45 %).

Las comparaciones estadísticas de los datos obtenidos el D21 con respecto a D0 confirman estos comportamientos con cada uno de los criterios evaluados, una diferencia significativa ($p < 0,01$) a favor del producto de la invención.

Los usuarios llevaron a cabo una autoevaluación del producto de la invención después de 24 horas para juzgar la efectividad inmediata del producto. Para el 87 % de los sujetos, el producto calma y alivia la piel desde la primera aplicación y deja una película protectora sobre la piel desde la primera aplicación. El 86 % de los sujetos cree que desde la primera aplicación el producto calma/alivia la piel e hidrata la piel. El producto deja la piel más suave desde la primera aplicación para el 83 % de los sujetos. El 80 % encontró que el producto deja la piel más flexible desde la primera aplicación y el 77 % de los usuarios dijo que el producto reduce la sequedad de la piel desde la primera aplicación.

Después de 21 días de aplicaciones repetidas, se evaluó la efectividad según los usuarios en 18 puntos. Los resultados obtenidos muestran que el 100 % de los usuarios creen que el producto calma las sensaciones de irritación y tiene una acción calmante sobre la piel. Para el 97 % de los sujetos, el producto reduce la incitación a rascarse y deja una película protectora sobre la piel. Para el 93 % de los sujetos, el producto alivia y calma de inmediato la picazón, reduce la irritación de la piel y brinda una sensación de comodidad inmediata. El 90 % de los usuarios dice que el producto hidrata la piel. El 83 % cree que el producto reduce permanentemente la sensación de picazón. El 80 % encuentra que el producto reduce el enrojecimiento asociado con el rascado, proporciona una sensación de comodidad duradera y suaviza la piel. El producto reduce la sequedad de la piel para el 77 % de los usuarios. Sin embargo, dos puntos tienen una tasa relativamente alta de "sin opinión" que expresa una baja relevancia de los efectos evaluados. Por lo tanto, el 30 % de los usuarios no tiene una opinión sobre el hecho de que el producto nutra la piel y el 20 % no se expresa sobre la capacidad del producto en hacer que la piel sea más flexible.

Ejemplo 10. Estudio clínico de la eficacia de la composición de la invención en el tratamiento del prurito senil

El efecto de la composición de la invención en el tratamiento del prurito senil se prueba durante el estudio clínico descrito a continuación. El producto correspondiente a la formulación del Ejemplo 6 se prueba clínicamente en sujetos adultos con prurito senil. Estos sujetos deben usar el producto del Ejemplo 6 durante un período de 21 días.

El registro de las observaciones de los médicos examinadores se realizó el día de la inclusión en V1D0 y después de la aplicación regular a la visita final V2D21.

10.1 Selección de los sujetos del estudio

La muestra analizada representa 30 sujetos adultos, el 60 % de mujeres y el 40 % de hombres, con prurito senil leve a moderado. La edad de estos sujetos se encuentra entre 66 años y 89 años y representa un promedio de 72 años.

10.2 Realización del estudio

La prueba se realizó durante un período de 21 días. Incluyó 2 visitas médicas, una planificada antes de comenzar la atención (V1D0) y la otra después de 21 días de aplicación regular del producto (V2D21). Se realizó una entrevista telefónica (E1H24) 24 horas después de la visita de inclusión (V1D0).

Para cada sujeto incluido en el estudio, el producto debe usarse con la frecuencia necesaria, en caso de picazón en el área o áreas en cuestión durante 21 días. En promedio, el producto se aplicó 2,9 veces al día.

Durante las visitas, los sujetos se examinan para determinar su puntuación a través del cuestionario de prurito 5-D (criterios idénticos a los detallados en el punto 8.2). Además, en cada visita, se realiza un examen clínico para analizar el estado de la piel de los sujetos, de acuerdo con 6 puntos clínicos y una escala de calificación en 10 niveles idénticos a los detallados en el punto 8.2. Además, la evaluación del contexto personal se llevó a cabo en V1D0 y V2D21 de acuerdo con 14 puntos y de acuerdo con la escala de calificación de 10 puntos detallada en el punto 8.2. Además, se utilizó el cuestionario SKINDEX para evaluar la calidad de vida de los sujetos, de acuerdo con una escala de calificación detallada en el punto 8.2. Además, los usuarios autoevaluaron el producto de acuerdo con los criterios detallados en el punto 8.2.

9.3 Resultados del estudio

9.3.1 Evaluación del sujeto a través del cuestionario de prurito 5-D

Los resultados de la evaluación del sujeto mediante el cuestionario de prurito 5-D se presentan en la tabla a continuación y se ilustran en la Figura 12.

Prurito 5-D	V1D0	V2D21	D21-D0
Duración	1,4	1,1	-0,4 (-26 %) S*
Grado	2,7	2,0	-0,7 (-26 %) S*
Evolución	3,8	2,1	-1,7 (-46 %) S*
Invalidez	2,3	1,3	-1,0 (-43 %) S*
Localización	1,7	1,1	-0,6 (-36 %) S*
Puntuación total	11,9	7,5	-4,4 (-37 %) S*

La significación estadística, establecida en la comparación de los rangos, se menciona como una indicación con los resultados del análisis descriptivo. * Significación estadística: NS: no significativo; S: p <0,05; S *: p <0,01; ND: no disponible.

10.3.2 Evaluación clínica del sujeto

Los resultados de la evaluación clínica del sujeto se presentan en la tabla a continuación y se ilustran en la Figura 13.

Signos clínicos	V1D0	V2D21	D21-D0
Sensaciones de picazón	5,0	2,2	-2,8 (-56 %) S*
Piel seca	4,7	2,8	-1,9 (-41 %) S*
Aspereza de la piel al tacto	4,7	2,6	-2,1 (-44 %) S*
Descamación	4,1	2,0	-2,2 (-52 %) S*
Flexibilidad de la piel	2,5	3,3	0,9 (35 %) S*
Importancia de las lesiones cutáneas	4,3	2,4	-1,9 (-44 %) S*

La significación estadística, establecida en la comparación de los rangos, se menciona como una indicación con los resultados del análisis descriptivo. * Significación estadística: NS: no significativo; S: p <0,05; S *: p <0,01 ND: No disponible.

10.3.3 Evaluación del contexto individual del sujeto

Los resultados de la evaluación del contexto individual del sujeto se presentan en la tabla a continuación.

En las últimas 4 semanas, calificación de 0 (nulo) a 9 (importante)	V1D0	V2D21	D21-D0
Intensidad de mis ganas de rascarme	5,3	2,4	-3,0 (-56 %) S*
¿Hasta qué punto esta sensación de rascarme me ha limitado en mi trabajo o en mis actividades personales (domésticas)?	1,6	0,5	-1,1 (-67 %) S*
Mi equilibrio se vio afectado	1,8	0,6	-1,2 (-67 %) S*
Mi problema de piel me puso triste y abatido	1,7	0,4	-1,3 (-77 %) S*
No me sentí más seguro	1,4	0,3	-1,0 (-76 %) S*
Me sentí más querido y apreciado	0,6	0,1	-0,6 (-89 %) S*
Tenía ganas de divertirme, practicar deportes, practicar mis pasatiempos y actividades favoritas	2,9	4,5	1,6 (57 %) S*
Estaba bastante tranquilo y relajado	3,9	5,4	1,4 (36 %) S*
Me sentí rebosante de energía	3,8	5,4	1,6 (42 %) S*
Me sentí feliz	4,2	5,8	1,6 (38 %) S*
Me sentí bien conmigo mismo, en paz conmigo mismo	3,3	5,7	2,4 (72 %) S*
Tenía buen estado de ánimo	4,1	5,8	1,7 (42 %) S*
Me sentí bien de salud, en buena forma	4,2	5,9	1,6 (39 %) S*

La significación estadística, establecida en la comparación de los rangos, se menciona como una indicación con los resultados del análisis descriptivo. * Significación estadística: NS: no significativo; S: p <0,05; S *: p <0,01 ND: No disponible.

10.3.4 Análisis de la calidad de vida de los usuarios

Los resultados del análisis de la calidad de vida de los usuarios se presentan en la tabla a continuación.

PUNTUACIÓN SKINDEX	V1D0	V2D21	D21-D0
Emociones	12,4	4,2	-8,2 (-66 %) S*
Síntomas	14,1	6,1	-8,0 (-57 %) S*
Funcionamiento	8,7	2,2	-6,5 (-75 %) S*

La significación estadística, establecida en la comparación de los rangos, se menciona como una indicación con los resultados del análisis descriptivo. * Significación estadística: NS: no significativo; S: p <0,05; S *: p <0,01 ND: No disponible.

9.3.5 Análisis de autoevaluación del usuario

Los resultados de la tasa de percepción de eficiencia de 24 horas se presentan en la tabla a continuación.

Evaluación a las 24 h	Favorable	Moderado	Desfavorable
El producto calma/alivia la piel desde la primera aplicación	97 %	3 %	0 %
El producto reduce el deseo de rascarse desde la primera aplicación	97 %	0 %	3 %
El producto reduce la sequedad de la piel desde la primera aplicación	96 %	3 %	3 %
El producto deja una película protectora sobre la piel desde la primera aplicación	90 %	7 %	3 %
El producto hidrata la piel desde la primera aplicación	93 %	7 %	0 %
El producto deja la piel más suave desde la primera aplicación	93 %	7 %	0 %
El producto deja la piel más flexible desde la primera aplicación	50 %	37 %	13 %

Los resultados de la tasa de percepción de eficiencia el D21 se presentan en la tabla a continuación.

Tasa de evaluaciones el D21	Favorable	Desfavorable	SO
El producto alivia/calma de inmediato la picazón	100 %	0 %	0 %
El producto reduce permanentemente las sensaciones de picazón	93 %	3 %	3 %
El producto reduce el deseo de rascarse	100 %	0 %	0 %
El producto calma las sensaciones de irritación	100 %	0 %	0 %
El producto reduce el enrojecimiento relacionado con el rascado	97 %	17 %	3 %
El producto tiene una acción calmante sobre la piel	100 %	0 %	0 %
El producto reduce la irritación de la piel	100 %	0 %	0 %
El producto hidrata la piel	100 %	0 %	0 %
El producto nutre la piel	93 %	0 %	7 %

(continuación)

Tasa de evaluaciones el D21	Favorable	Desfavorable	SO
El producto proporciona una sensación de confort inmediata	100 %	0 %	0 %
El producto proporciona una sensación de confort duradera	100 %	0 %	0 %
El producto suaviza la piel	100 %	0 %	0 %
El producto hace que la piel sea más flexible	77 %	0 %	23 %
El producto reduce la piel seca	100 %	0 %	0 %
El producto deja una película protectora sobre la piel	100 %	0 %	0 %

9.4 Conclusiones

Los resultados obtenidos después de las aplicaciones regulares revelan una mejora del estado cutáneo: una disminución de las calificaciones promedio de las sensaciones de picazón (-56 %), la descamación (-52 %), la aspereza de la piel al tacto y la importancia de lesiones cutáneas (-44 %), la sequedad de la piel (-41 %) y una mejora en la flexibilidad de la piel (+35 %).

Las comparaciones estadísticas de los datos obtenidos el D21 con respecto a D0 confirman estos comportamientos con cada uno de los criterios evaluados, una diferencia significativa ($p < 0,01$) a favor del producto de la invención.

Los 30 sujetos incluidos con prurito senil leve a moderado tenían prurito cuya evolución se analizó de acuerdo con la escala de evaluación del prurito 5D. Después de aplicaciones repetidas del producto, se mejora la puntuación global de prurito 5D (-37 %) después de 21 días de aplicaciones repetidas con una diferencia significativa ($p < 0,01$) a favor del producto de la invención.

La calidad de vida de los sujetos también se analizó antes y después de 21 días de aplicación repetida de acuerdo con el cuestionario SKINDEX. Los resultados obtenidos revelan una mejora en la calidad de vida de los sujetos en las 3 dimensiones de SKINDEX: funcionamiento (-75 %), emociones (-66 %) y síntomas (-57 %).

Las comparaciones estadísticas de los datos obtenidos el D21 con respecto a D0 confirman estos comportamientos con cada uno de los criterios evaluados, una diferencia significativa ($p < 0,01$) a favor del producto de la invención.

Los usuarios llevaron a cabo una autoevaluación del producto de la invención después de 24 horas para juzgar la efectividad inmediata del producto. El 97 % de los usuarios cree que el producto reduce la incitación a rascarse, y suaviza y alivia la piel desde la primera aplicación. Para el 96 % de los sujetos, el producto reduce la sequedad de la piel desde la primera aplicación. El 93 % de los usuarios cree que el producto hidrata la piel desde la primera vez y la deja más flexible. Para el 90 % de los usuarios, el producto deja una película protectora sobre la piel desde la primera aplicación. Solo el 50 % de los usuarios cree que el producto deja la piel más flexible desde la primera aplicación.

Después de 21 días de aplicaciones repetidas, se evaluó la efectividad según los usuarios en 18 puntos. Los resultados obtenidos muestran que el 100 % de los usuarios creen que el producto calma las sensaciones de irritación, tiene una acción calmante sobre la piel, disminuye la incitación a rascarse y deja una película protectora sobre la piel. Todos los usuarios creen que el producto alivia y calma de inmediato la picazón, reduce la irritación de la piel, brinda una sensación de comodidad inmediata, e hidrata la piel. Para el 97 % de los usuarios, el producto reduce el enrojecimiento asociado con el rascado. El producto nutre la piel y reduce de forma duradera la sensación de picazón en el 93 % de los usuarios. Sin embargo, el punto "el producto hace que la piel sea más flexible" tiene una tasa relativamente alta de "Sin opinión" (23 % que expresa una baja relevancia del efecto evaluado.

Referencias

Bonini et al. (1996) Circulating nerve growth factor levels are increased in humans with allergic disease and asthma. Proc. Natl. Acad. Sci USA 93: 10955-10960.

Farquhar-Smith W.P. et al. (2002) Attenuation of nerve growth factor-induced visceral hyperalgesia via cannabinoid CB(1) and CB(2)-like receptors. Pain, 97(1-2):1 1-21.

Hägermark et al. (1978) Flare and itch induced by substance P in human skin. J Invest Dermatol. Oct; 71(4):233-5.

Jacquier C. (2008) Prise en charge du prurit en médecine générale. Thèse pour obtenir le grade de docteur en médecine, université Henri Poincaré Nancy-I, 2008

Kim N.H. et al. (2010) Nicotinamide in dermatology. Expert Review of Dermatology. 5(1): 2329.

Lee Y.M. et al. (2012) The role of TRPV1 channel in aged human skin. J Dermatol Sci. 65(2):81-85.

Misery L. (2014) Pruritus: considerable progress in pathophysiology, Med. Sci. (Paris): 30(12):1123-1128.

Nakamura A. et al. (1999) Recent advances in neuropharmacology of cutaneous nociceptors". Jpn J Pharmacol. 79(4):427-31.

Raychaudhuri S.P. et al. (2004). Role of NGF and neurogenic inflammation in the pathogenesis of psoriasis Prog Brain Res. 146:433-437.

Soma Y. et al. (2005) Moisturizing effects of topical nicotinamide on atopic dry skin. Int J Dermatol. 44(3): 197-202. 200

Szepietowski, C et al. (2002) Itching in patients suffering from psoriasis, Acta Dermat. Croat., 10(4): 221-226.

Tanno O. et al (2000) Niacinamide increases biosynthesis of ceramides as well as other stratum corneum lipids to improve the permeability barrier. Br J Dermatol, 143(3): 524-531.

Trazzi F. et al. (2011) Neurotrophins in healthy and diseased skin. Dermatoendocrinol. 3(1):32- 6. doi: 10.4161/derm.3.1. 14661.

Tominaga M. et al. (2014) Itch and nerve fibers with special reference to atopic dermatitis: therapeutic implications. J Dermatol. Mar; 41(3):205-12. doi: 10.1111/1346-8138.12317.

Wisnicka B. et al. (2004) Histamine, substance P and calcitonin gene-related peptide plasma concentration and pruritus in patients suffering from psoriasis. Dermat. and Psychosom. 5(2): 73-78.

REIVINDICACIONES

1. Composición cosmética que comprende un extracto de ambora y un extracto de té verde, caracterizada por que el extracto de ambora representa entre el 0,00005 % y el 1 % en peso de la composición.

2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que el extracto de té verde se titula en 3-O-galato de epigalocatequina.

3. Composición según la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que el extracto de té verde se encuentra entre el 0,00005 % y el 1 % en peso de la composición, preferiblemente entre el 0,001 % y el 0,1 %.

4. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que la composición comprende además ácido β-glicirretínico.

5. Composición según la reivindicación 4, caracterizada por que el ácido β-glicirretínico se encuentra entre el 0,001 y el 2 % en peso de la composición, preferiblemente entre el 0,01 % y el 1 %.

6. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que comprende además N-palmitoil-etanolamida.

7. Composición según la reivindicación 6, caracterizada por que la N-palmitoil-etanolamida representa entre el 0,1 % y el 1 % en peso de la composición.

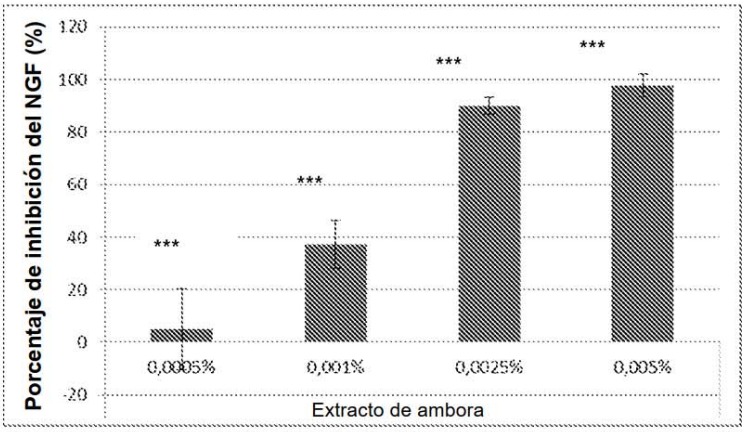
8. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por que además comprende vitamina B3 y/o un derivado de la misma.

9. Composición según la reivindicación 8, caracterizada por que la vitamina B3 y/o uno de sus derivados representa entre el 0,001 % y el 2 % en peso de la composición.

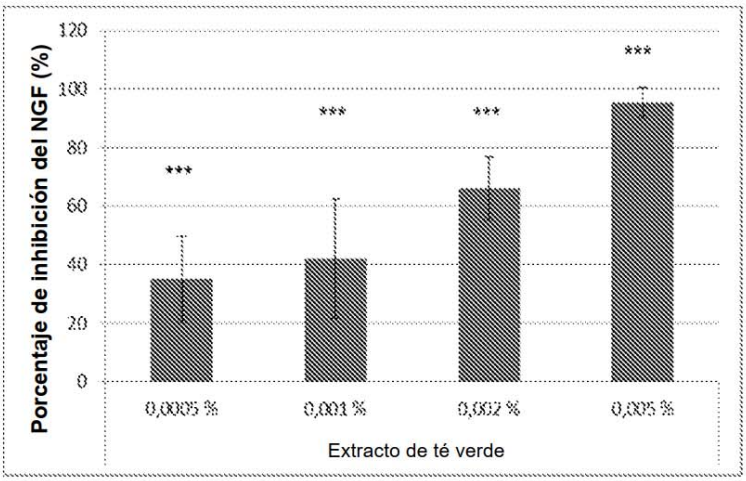
10. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada por que puede pulverizarse.

11. Composición cosmética que comprende un extracto de ambora y un extracto de té verde para su uso en el tratamiento de afecciones dermatológicas que causan prurito, preferiblemente seleccionadas entre psoriasis, dermatitis atópica y urticaria crónica y en el tratamiento del prurito resistente a antihistamínicos o del prurito senil.

A


Porcentaje de inhibición del NGF (%)
120
100
80
60
40
20
0
-20
***
***
***
***
0,0005%
0,001%
0,0025%
0,005%
Extracto de ambora

B


Porcentaje de inhibición del NGF (%)
120
100
80
60
40
20
0
***
***
***
***
0,0005 %
0,001 %
0,002 %
0,005 %
Extracto de té verde

C

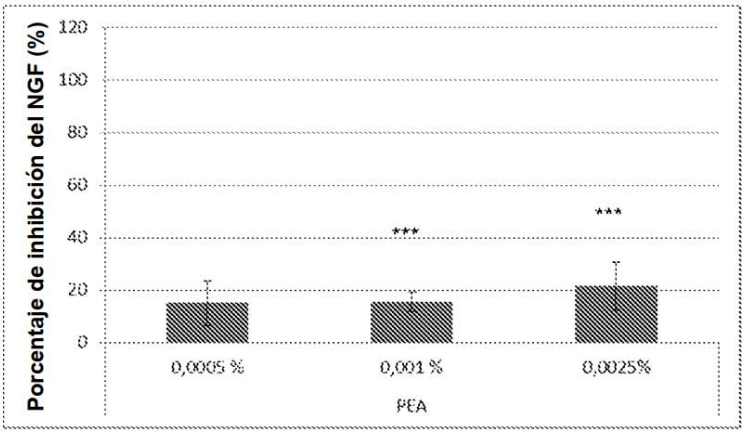

Porcentaje de inhibición del NGF (%)
120
100
80
60
40
20
0
***
***
0,0005 %
0,001 %
0,0025%
PEA

Figura 1

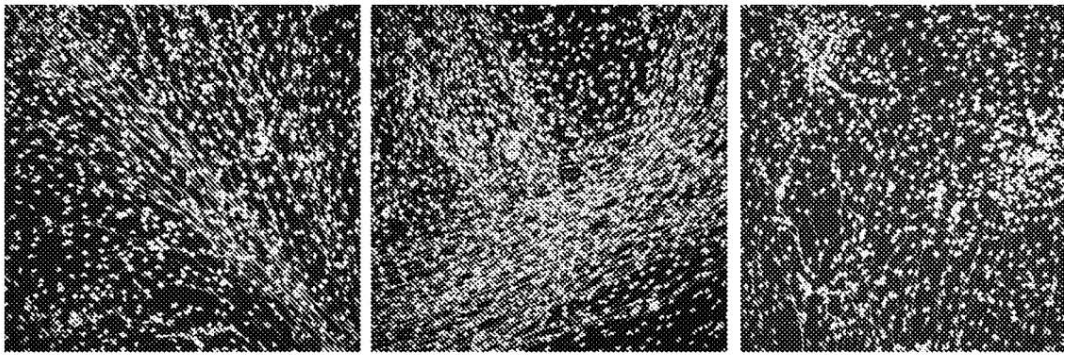


Figura 2

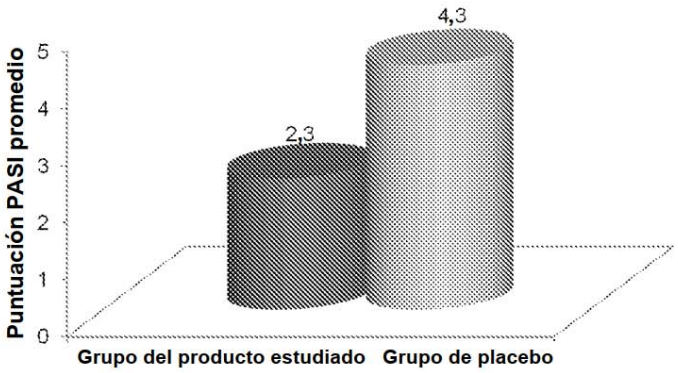


Figura 3

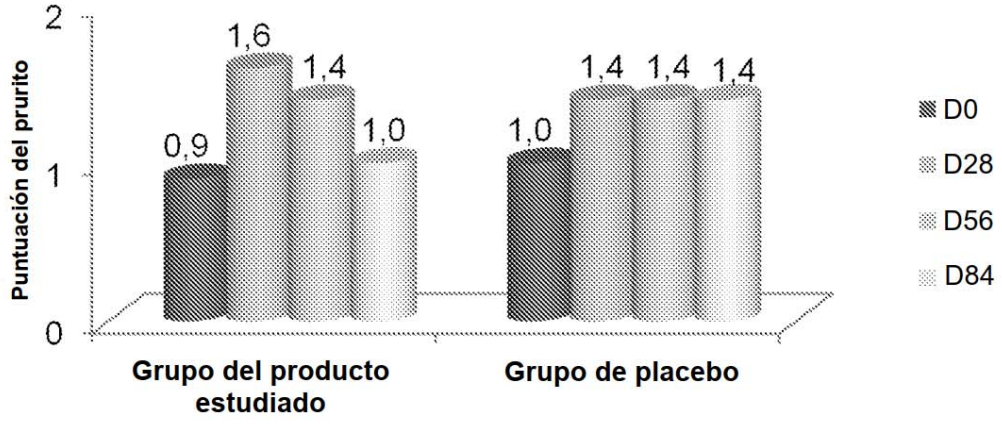


Figura 4

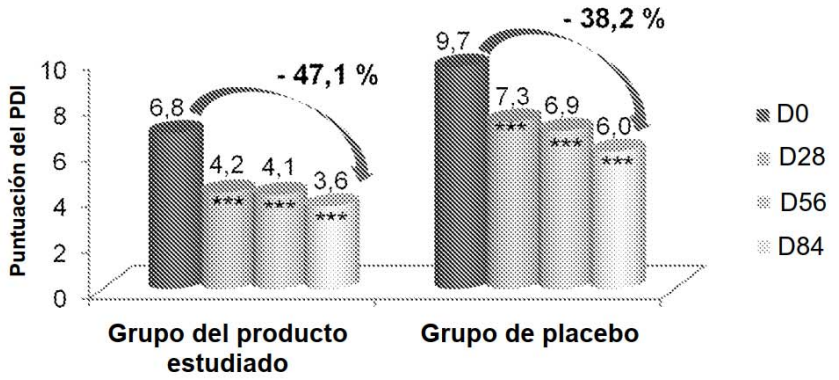


Figura 5

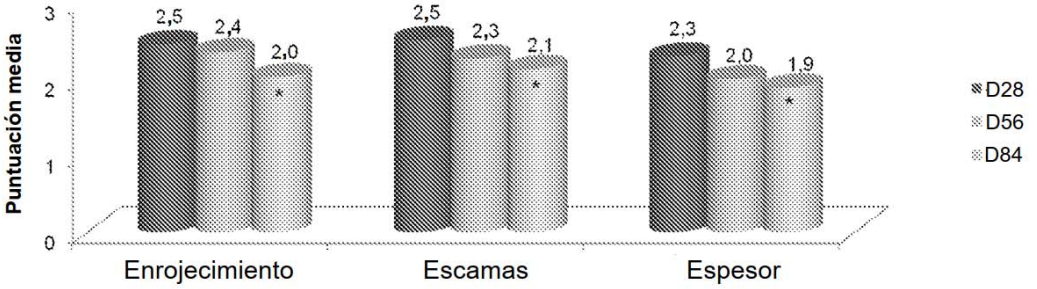


Figura 6

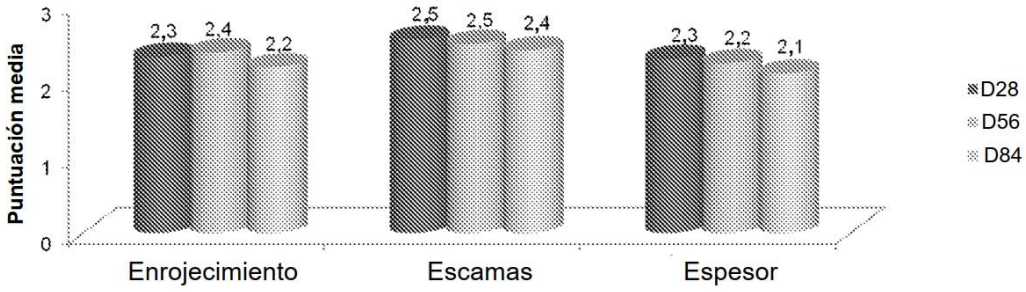


Figura 7

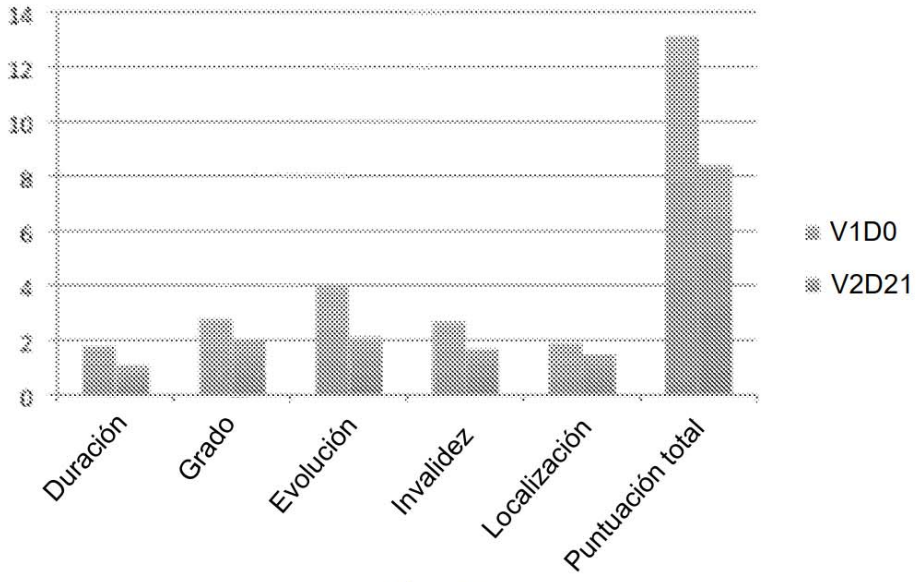


Figura 8

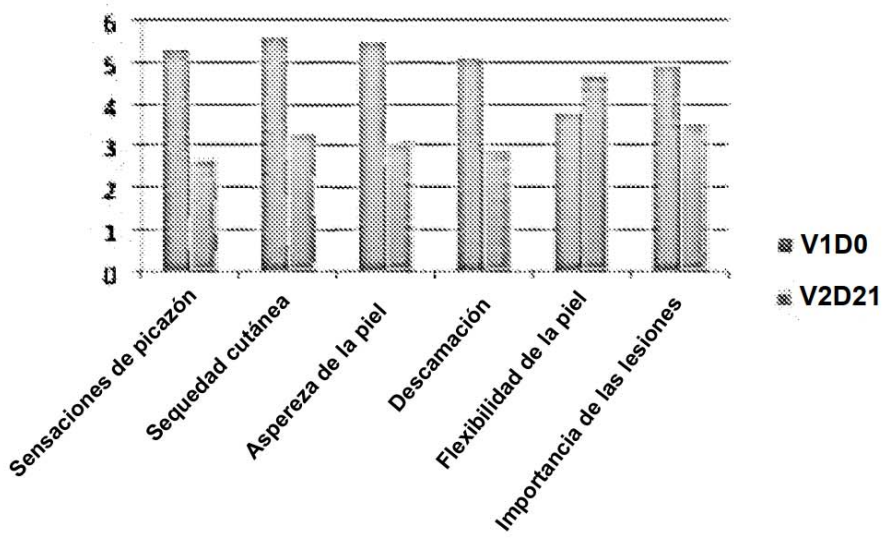


Figura 9

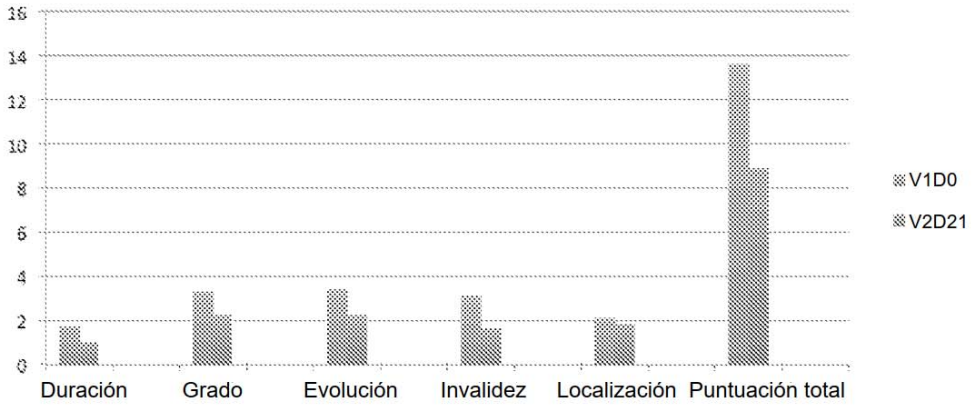


Figura 10

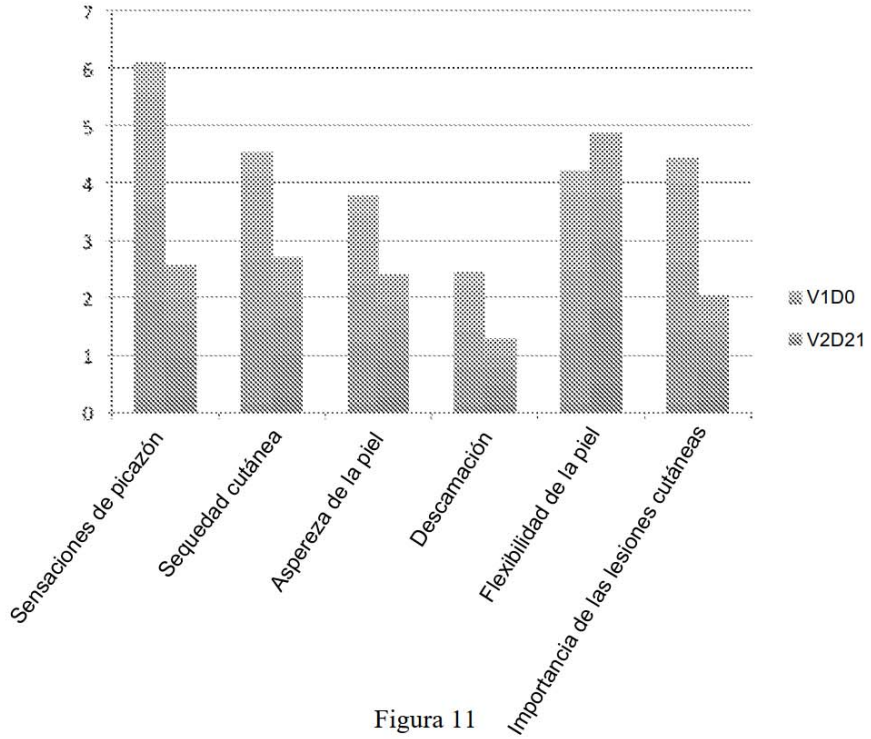


Figura 11

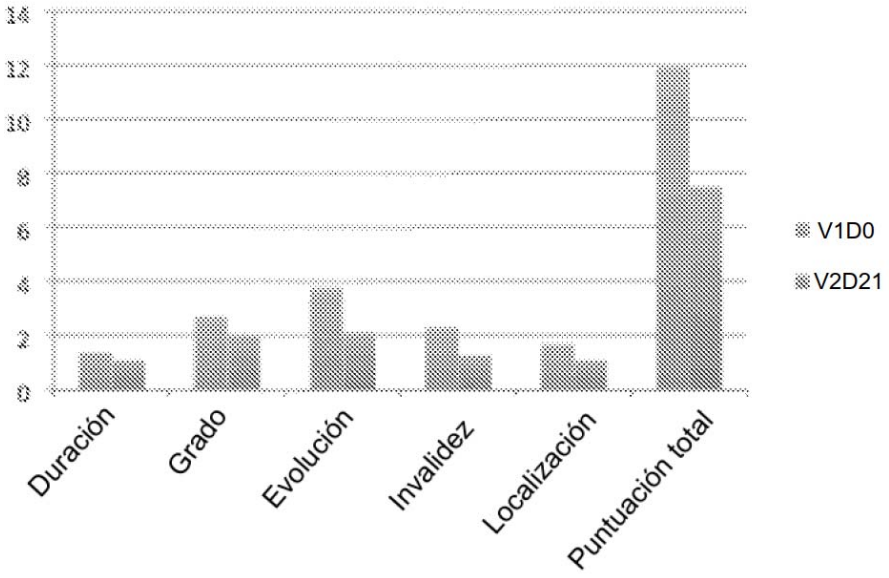


Figura 12

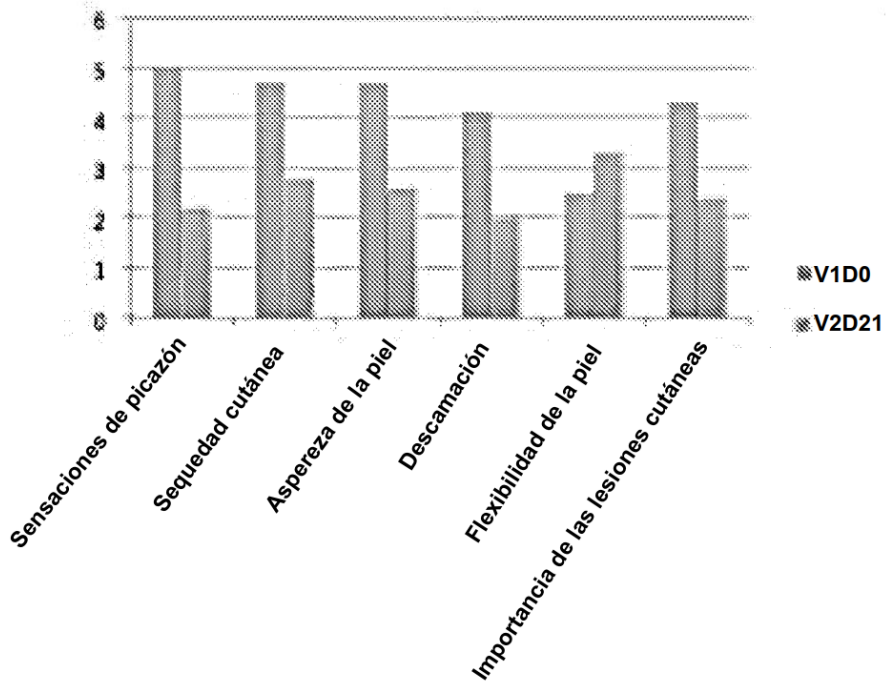


Figura 13