



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102015000083457
Data Deposito	15/12/2015
Data Pubblicazione	15/06/2017

Classifiche IPC

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	31	4166

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	31	704

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	31	07

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	8	30

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	P	17	02

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	P	17	06

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	P	17	08

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	P	17	10

Titolo

Composizione, per uso topico, utile per la prevenzione di disturbi di tipo infiammatorio e/o infettivo sulla pelle.

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda una nuova composizione sinergica, per uso topico, comprendente come principi attivi allantoina micronizzata in combinazione con acido 18-beta glicirretico e vitamina A acetato.

5 In particolare la presente invenzione riguarda una nuova composizione, per uso topico, comprendente come principi attivi allantoina micronizzata in combinazione con acido 18-beta glicirretico e vitamina A acetato, utile per la prevenzione o per favorire la cicatrizzazione di lesioni sulla pelle scelte nel gruppo consistente di: ferite di tipo accidentale; ferite chirurgiche; piaghe da
10 compressione, decubito, causate da ascessi, da lesioni metastatiche, da lesioni da radioterapia; scottature solari, ustioni; e per prevenire la formazione di cheloidi

La radioterapia rappresenta uno strumento terapeutico di valore assoluto nel trattamento dei tumori, molto spesso la chemioterapia segue i trattamenti radioterapici e questi due tipi di trattamenti sia da soli che in sequenza possono
15 indurre la comparsa di lesioni acute e sub-acute nelle zone trattate. Nonostante l'uso diffuso di acceleratori lineari e il miglioramento in generale delle tecniche radioterapiche, come la radioterapia ad intensità modulata, abbia ridotto la gravità delle lesioni della pelle attraverso tecniche cautelative per la stessa, l'uso concomitante di chemioterapia e radioterapia ad alte dosi provoca ancora
20 problemi significativi per i pazienti. Le lesioni più gravi si sono presentate nei pazienti che hanno ricevuto alte dosi per un campo irradiato di ampie dimensioni. La pelle è particolarmente suscettibile a danni da radiazioni perché essa è un sistema che si rinnova rapidamente e in maniera continua e le radiazioni sono in grado di danneggiare la capacità di riproduzione delle cellule dello strato basale

sin dalla prima dose, dunque le successive sedute, dato che la radioterapia avviene attraverso un numero variabile di trattamenti in base alla dose totale da irradiare e a come si decide di frazionarla, impediscono il processo di ripopolamento, riducendo dunque l'integrità della pelle. Queste esposizioni ripetute non danno dunque il tempo alle cellule di riparare il danno al tessuto o a quello del DNA. Il danno del derma è inoltre aggravato dal fatto che i cheratinociti basali, le cellule staminali del follicolo pilifero, e i melanociti sono altamente radiosensibili. Per quanto riguarda l'incidenza delle lesioni da radioterapia è stato dimostrato che oltre il 95% dei pazienti che ricevono trattamenti radioterapici per il cancro mostrano lesioni della pelle.

Le metastasi cutanee possono diffondersi da un cancro interno o da un cancro della pelle, di solito il melanoma; la loro incidenza è difficile da stabilire ma è stato riportato nel più del 9% dei pazienti oncologici. Le metastasi cutanee sono definite dalla British Columbia Cancer Agency (2001), come: *“una lesione cancerosa che coinvolge la pelle, che può aprirsi e drenare”*. Nella maggior parte dei casi le metastasi cutanee si sviluppano dopo la diagnosi iniziale del tumore maligno primario, e durante il decorso della malattia. Il trattamento delle metastasi cutanee deve avere due principali obiettivi, cercare di ottenere un controllo sulla malattia per poter allungare l'aspettativa di vita e ottimizzare la qualità della vita cercando di gestire al meglio i sintomi.

Una metastasi cutanea rappresenta una difficile ferita da trattare per diverse ragioni:

- il paziente ha una malattia terminale e può anche avere altre esigenze di cura;

- queste ferite hanno la tendenza a sanguinare in maniera copiosa;
- se si infettano con organismi anaerobi, producono un caratteristico odore fastidioso che può essere fonte di imbarazzo e disagio per il paziente;
- grandi quantità di essudato sono spesso un problema;
- 5 - a causa del loro aspetto, possono essere difficili da nascondere sotto moderne medicazioni di basso profilo, soprattutto se si riscontrano sul viso o sul collo.

La ferita chirurgica è una soluzione di continuità dei tessuti prodotta da un agente meccanico. Nella pratica clinica è possibile incorrere in 2 principali
10 tipologie di ferite chirurgiche:

-ferite che guariscono per *prima intenzione* in cui i lembi sono stati accostati tramite l'applicazione di una sutura. Riparano rapidamente sviluppando generalmente una cicatrice lineare spesso poco visibile;

15 -ferite che guariscono per *seconda intenzione* in cui i lembi non sono accostati spesso a causa di una infezione. La guarigione è lenta e la cicatrice che si forma può assumere dimensioni variabili. La deiscenza della ferita chirurgica indica una complicanza post-operatoria rappresentata dalla riapertura spontanea di una ferita precedentemente suturata. Può essere parziale, e quindi interessare uno o più punti di sutura, o completa.

20 Le piaghe cutanee sono lesioni che derivano dalla perdita di epidermide, parti del derma superficiale e, talvolta, anche strati più profondi della cute. Queste lesioni profonde sono particolarmente dolorose e non dimostrano una normale tendenza alla guarigione spontanea. Spesso, infatti, le ulcere cutanee rappresentano un sintomo di una condizione patologica sottostante che

determina anche un rallentamento dei processi di cicatrizzazione e risoluzione della ferita.

La lesione da pressione, o ulcera da decubito, è una lesione tissutale con evoluzione necrotica, che interessa l'epidermide, il derma e gli strati sottocutanei, fino a raggiungere, nei casi più gravi, la muscolatura e le ossa e comunemente è detta anche piaga o piaga da decubito.

Le piaghe da decubito vengono classificate in "Stadi" in base alla classificazione del National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP) e dell'European Pressure Ulcer Advisory Panel (EPUAP).

Questa classificazione si basa sul grado di danneggiamento del tessuto come di seguito riportato:

STADIO I: Eritema della cute sana che non scompare alla digitopressione. L'area può essere dolente, indurita, molle più calda o più fredda rispetto ai tessuti circostanti. Nei soggetti di pelle scura si può notare lo sbiancamento cutaneo.

STADIO II: Perdita parziale di spessore cutaneo che coinvolge l'epidermide e/o il derma. L'ulcera è superficiale e si preannuncia clinicamente come una abrasione, una vescica o cratere di scarsa profondità.

STADIO III: Perdita totale di spessore cutaneo con danneggiamento o necrosi del tessuto sottocutaneo in grado di estendersi in profondità fino alla fascia sottocutanea, senza oltrepassarla, ma le ossa, i tendini o i muscoli non sono esposti.

STADIO IV: Perdita totale di spessore cutaneo con distruzione estesa, necrosi del tessuto o danneggiamento del muscolo, osso o supporto (tendini o capsule articolari).

L'ustione è una lesione dei tessuti tegumentari causata dall'esposizione del tessuto stesso a fonti termiche, a sostanze chimiche (causticazione), a sorgenti elettriche o a radiazioni.

Nonostante la migliore prevenzione attuata a livello mondiale, le ustioni
5 restano una causa maggiore di danno traumatico che interessa tutte le età. L'eritema solare è una comune scottatura od ustione dovuta ad un'eccessiva e prolungata esposizione ai raggi UV, in assenza di un'adeguata o sufficiente protezione solare.

L'eritema solare è una vera e propria ustione di primo o secondo grado, i
10 cui sintomi compaiono generalmente dopo 6-12 ore dall'esposizione al sole. La scottatura solare può provocare: arrossamento della pelle, bolle, vescicole e papule cutanee altamente pruriginose, estrema sensibilità della pelle al tatto, esfoliazione e xerosi (secchezza) cutanea. L'entità del danno generato da un eritema solare dipende essenzialmente dal fototipo e dalla dose di raggi UV
15 assorbita. Malgrado tenda a guarire spontaneamente in una manciata di giorni, a lungo andare, l'eritema solare aumenta il rischio di macchie cutanee, cheratosi attinica, tumore della pelle (melanoma) e fotoinvecchiamento (formazione di rughe, perdita di tono ed elasticità della pelle).

L'allantoina è una sostanza naturale, presente sia nel mondo naturale che
20 in quello vegetale e si trova naturalmente anche nell'organismo umano dove svolge essenzialmente funzioni antiossidanti.

L'Allantoina è il prodotto finale dell'ossidazione dell'acido urico che viene catalizzata dagli enzimi urato ossidasi e 5-idrossiurato idrolasi. In natura si ritrova nella pianta borraginacea *Symphytum officinale* L., ma solitamente viene

utilizzata quella di sintesi. L'Allantoina è attiva a basse concentrazioni (0,1 - 0,5%) come idratante e disarrossante, mentre a concentrazioni più elevate (1-5%) ha azione esfoliante ed è in grado di promuovere la proliferazione cellulare. Grazie alle sue diverse funzionalità l'Allantoina può essere impiegata nei prodotti dopo-
5 barba, nella paidocosmesi e nelle formule destinate all'attenuazione delle imperfezioni della pelle quali acne, foruncoli, rughe, ustioni, cicatrici ed escoriazioni. Classificata dalla FDA (Food and Drug Administration) come sostanza sicura ed efficace come protettivo cutaneo.

L'Acido 18- β Glicirretico viene estratto dalle radici di liquirizia e sono state
10 farmacologicamente dimostrate le sue proprietà fondamentali di tipo antinfiammatorio ma anche lenitivo e coadiuvante nei processi riparatori della pelle. Gli effetti antinfiammatori dell'Acido 18- β Glicirretico sono attribuibili alla sua capacità di potenziare gli effetti dei glucorticoidi da un lato e di inibire la generazione dei neutrofili, potenziali mediatori di infiammazione.

15 La Vitamina A è un antiossidante e come tale svolge un ruolo importante nel contrastare gli effetti negativi dei radicali liberi e come tutti gli antiossidanti naturali presenta proprietà protettive contro i ROS ed ha azione preventiva sull'insorgenza di tumori.

TECNICA NOTA

20 In US20110152335A1 viene descritto l'uso della allantoina in composizioni cosmetiche per uso topico per la protezione della pelle, in combinazione con emulsificanti anionici e non anionici, ed ulteriormente comprendente polimeri anionici, estratti di erbe, microelementi, antiossidanti ed eccipienti.

In *Biochemical Pharmacology*, vol. 14, n° 8, settembre 1965, pp. 1277-1281 viene descritta l'attività antiinfiammatoria ed anti artritica dell'acido 18- β Glicirretico.

In *IARC Scientific Publications* 1996 (139):47-59, viene descritto l'uso della
5 vitamin A come agente antitumorale.

Numerose ulteriori pubblicazioni citano questi tre composti per usi medici ed in cosmetica, ma nessuna di queste pubblicazioni descrive o suggerisce la composizione secondo l'invenzione per gli usi rivendicati.

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

10 È stato ora trovato che una nuova composizione, per uso topico, comprendente come principi attivi allantoina micronizzata in combinazione con acido 18-beta glicirretico e vitamina A acetato, utile per la prevenzione o per favorire la cicatrizzazione di lesioni sulla pelle scelte nel gruppo consistente di:
ferite di tipo accidentale; ferite chirurgiche; piaghe da compressione, decubito,
15 causate da ascessi, da lesioni metastatiche, da lesioni da radioterapia; scottature solari, ustioni; e per prevenire la formazione di cheloidi.

È pertanto oggetto della presente invenzione una composizione somministrabile per via topica, comprendente come principi attivi allantoina micronizzata in combinazione con acido 18-beta glicirretico e vitamina A acetato,
20 ed uno o più eccipienti e/o diluenti farmaceuticamente accettabili.

È un ulteriore oggetto della presente invenzione una composizione somministrabile per via topica, comprendente come principi attivi allantoina micronizzata in combinazione con l'acido 18-beta glicirretico e vitamina A acetato,
in cui:

l'allantoina micronizzata è presente ad una dose dello 0,5-15%,
preferibilmente ad una dose dello 1-10%; molto preferibilmente ad una dose del
5%,

l'acido 18-beta glicirretico è presente ad una dose dello 0,01-15%,
5 preferibilmente ad una dose dello 0,1-10%; molto preferibilmente ad una dose
dell' 1%,

la vitamina A acetato è presente ad una dose dello 0,02-10%,
preferibilmente ad una dose dello 0,2-10%; molto preferibilmente ad una dose
dello 0,2%;

10 ed uno o più eccipienti e/o diluenti farmaceuticamente accettabili.

È un ulteriore oggetto della presente invenzione una composizione
somministrabile per via topica, comprendente come principi attivi allantoina
micronizzata in combinazione con acido 18-beta glicirretico e vitamina A acetato,
ed uno o più eccipienti e/o diluenti farmaceuticamente accettabili, utile per la
15 prevenzione o per favorire la cicatrizzazione di lesioni sulla pelle scelte nel gruppo
consistente di: ferite di tipo accidentale; ferite chirurgiche; piaghe da
compressione, piaghe da: decubito, ascessi, lesioni metastatiche, radioterapia;
scottature solari, ustioni; e per prevenire la formazione di cheloidi.

È un ulteriore oggetto della presente invenzione una composizione
20 somministrabile per via topica, comprendente:

Allantoina micronizzata ad una dose del	5%
Acido 18 Beta Glicirretico	1%
Vitamina A acetato	0,2%
Clorexidina gluconato	0,5%

Polietilenglicole 4000	26,3%
Polietilenglicole 400	67%

È un ulteriore oggetto della presente invenzione una composizione per uso topico, comprendente come principi attivi allantoina micronizzata in
5 combinazione con acido 18-beta glicirretico e vitamina A acetato, per uso per la prevenzione o per favorire la cicatrizzazione di lesioni sulla pelle scelte nel gruppo consistente di: ferite di tipo accidentale; ferite chirurgiche; piaghe da compressione, decubito, causate da ascessi, da lesioni metastatiche, da lesioni da radioterapia; scottature solari, ustioni; e per prevenire la formazione di cheloidi.

10 È un ulteriore oggetto della presente invenzione l'uso della allantoina micronizzata, in combinazione con acido 18-beta glicirretico e vitamina A acetato, per la preparazione di una composizione somministrabile per via topica, utile per la prevenzione o per favorire la cicatrizzazione di lesioni sulla pelle scelte nel
15 gruppo consistente di: ferite di tipo accidentale; ferite chirurgiche; piaghe da compressione, decubito, causate da ascessi, da lesioni metastatiche, da lesioni da radioterapia; scottature solari, ustioni; e per prevenire la formazione di cheloidi.

È un ulteriore oggetto della presente invenzione l'uso della allantoina micronizzata, in combinazione con acido 18-beta glicirretico e vitamina A acetato, per la preparazione di una composizione somministrabile per via topica, utile per
20 la prevenzione o per favorire la cicatrizzazione di lesioni sulla pelle scelte nel gruppo consistente di: ferite di tipo accidentale; ferite chirurgiche; piaghe da compressione, decubito, causate da ascessi, da lesioni metastatiche, da lesioni da radioterapia; scottature solari, ustioni; e per prevenire la formazione di cheloidi,

in cui

- l'allantoina micronizzata è presente ad una dose dello 0,5-15%, preferibilmente ad una dose dello 1-10%; molto preferibilmente ad una dose del 5%,
 - l'acido 18-beta glicirretico è presente ad una dose dello 0,01-15%, preferibilmente ad una dose dello 0,1-10%; molto preferibilmente ad una dose dell' 1%,
 - la vitamina A acetato è presente ad una dose dello 0,02-10%, preferibilmente ad una dose dello 0,2-10%; molto preferibilmente ad una dose dello 0,2%,
- ed uno o più eccipienti e/o diluenti farmaceuticamente accettabili.

È un ulteriore oggetto della presente invenzione l'uso della allantoina micronizzata, in combinazione con acido 18-beta glicirretico e vitamina A acetato, per la preparazione di una composizione somministrabile per via topica, utile per la prevenzione o per favorire la cicatrizzazione di lesioni sulla pelle scelte nel gruppo consistente di: ferite di tipo accidentale; ferite chirurgiche; piaghe da compressione, decubito, causate da ascessi, da lesioni metastatiche, da lesioni da radioterapia; scottature solari, ustioni; e per prevenire la formazione di cheloidi, in cui

l'allantoina micronizzata è presente ad una dose del 5%

l'acido 18 Beta Glicirretico è presente ad una dose del 1%

la Vitamina A acetato è presente ad una dose del 0,2%.

È un ulteriore oggetto della presente invenzione l'uso topico della allantoina micronizzata, in combinazione con acido 18-beta glicirretico e vitamina A acetato, per la preparazione di una composizione cosmetica o farmaceutica,

ulteriormente comprendente polimeri anionici, estratti di erbe antiossidanti ed eccipienti.

È un ulteriore oggetto della presente invenzione l'uso topico della allantoina micronizzata, in combinazione con acido 18-beta glicirretico e vitamina A acetato, per la preparazione di una composizione cosmetica o farmaceutica, in forma solida, semisolida, liquida o spray.

È un ulteriore oggetto della presente invenzione l'uso topico della allantoina micronizzata, in combinazione con acido 18-beta glicirretico e vitamina A acetato, per la preparazione di una composizione cosmetica o farmaceutica, in forma lozione, unguento, crema semi fluida, crema fluida, gel o spray.

La composizione secondo la presente invenzione è stata concepita in risposta all'esigenza di favorire la rimarginazione di lesioni che si presentano in corso di patologie croniche ed a seguito a trattamenti oncologici che hanno come bersaglio primario la pelle ed è di supporto ai protocolli terapeutici che di volta in volta vengono utilizzati su pazienti in trattamento per questi disturbi della pelle.

La composizione secondo l'invenzione è per uso topico e può essere formulata in forma di composizione farmaceutica per uso medico o per uso cosmetico, oppure come dispositivo medico di supporto alle terapie per cui è indicata.

Inoltre, la composizione secondo la presente invenzione può essere formulata in forma di cosmetico per gli usi rivendicati.

La composizione farmaceutica o cosmetica secondo l'invenzione può comprendere ulteriormente uno o più disinfettanti della pelle scelti nel gruppo consistente di clorexidina; clorexidina gluconato; tricloro 2-idrossidifenilettere,

detergente a base di estratto di timo, camomilla e complesso di zinco a ph acido, iodopovidone con iodio attivo, didecildimetilammonio cloruro o amuchine o loro miscele. Il tecnico del ramo saprà consigliare ulteriori disinfettanti, nella forma richiesta, sulla base della propria esperienza e conoscenza.

5 La composizione farmaceutica o cosmetica in accordo con la presente invenzione può comprendere ulteriormente uno o più eccipienti ed opzionalmente uno o più agenti utili in campo cosmetico scelti nel gruppo consistente di:

a) un tensioattivo adatto scelto tra: sodio dodecil solfato (SDS) ;
amminoacido basato tensioattivo cationico a base di, per esempio, L-arginina, DL-
10 pirrolidone carbossilico, acidi grassi di cocco; o ammino acidi a base di
tensioattivi non ionici;

b) Agenti addensanti, stabilizzanti, gelificanti, emulsionanti, idratanti e/o
regolatori di pH, quali ad esempio xantano, carragenina, gelatina, karaya,
pectina; polimeri vinilici, carbopol; glicerolo e/o trietanolamina, in qualsiasi
15 proporzione adatta e ben nota al tecnico del ramo; ed

c) almeno un ingrediente attivo utile per la prevenzione o il trattamento di disturbi della pelle scelto tra:

- Agenti che sostengono la microcircolazione che includono, ma non sono limitati a, estratti di Gingko biloba, rusco, meliloto, vite rossa, viburno;
20 - Agenti per l'attivazione della lipolisi che includono, ma non sono limitati a, estratti di edera terra (Glechoma), radice di Angelica, estratto di Paulinia, modesti o delle basi xanthic come la caffeina, teobromina e teofillina;

- Composti anti-infiammatori che includono, ma non sono limitati a, l'acido rosmarinico, derivati glycyrrizinate, alfa bisabololo, azulene e suoi derivati,

asiaticoside, sericoside, ruscogenin, escina, escolin, quercetina, rutina, acido Betulinic e suoi derivati, catechina e loro derivati;

- Composti per lo sbiancamento della pelle che includono ma non sono limitati a, acido ferulico, idrochinone, arbutina e acido cogico;

5 - Antiossidanti e composti anti-rughe che includono, ma non sono limitati a, retinolo e derivati, tocoferolo e derivati, salicilati e loro derivati;

10 - Agenti che migliorano la penetrazione degli agenti attivi quindi l'attività farmacologica e cosmetica della composizione secondo l'invenzione che includono, ma non sono limitati ad acidi monocarbossilici comprendenti acido glicolico, acido mandelico e loro miscele;

15 - Acidi grassi essenziali (EFA) esercitando un ruolo importante nella difesa della pelle contro lo stress ossidativo, entrando nella biosintesi lipidica dell'epidermide e fornendo lipidi per la formazione di barriera dell'epidermide; Gli acidi grassi essenziali preferiti sono scelti dal gruppo costituito da acido linoleico, acido gamma-linolenico, omo-gamma-linolenico, acido columbinic, eicosa- (n- 6,9,13) Acido -trienoic, acido arachidonico, gamma-linolenico l'acido, l'acido timnodonic, acido hexaenoic e loro miscele; o

20 - Filtri solari, per esempio, i derivati del Para Amino Acid benzoico (PABA), cinnamato e benzofenone derivati come ottile metossi-cinnamato e 2-idrossi-4-metossi-benzofenone; 3-idrossi chinurenina (3-HKG) o loro derivato;

La composizione farmaceutica o cosmetica in accordo con la presente invenzione può opzionalmente contenere:

- Agenti utili per prevenire la crescita di microrganismi scelti nel gruppo consistente di: esteri alchilici dell'acido p-idrossibenzoico, derivati idantoinici, sali

di propionato, metil parabeni, propil parabeni, imidazolidinil urea, sodio deidrossiacetato, benzil alcol, alcool cetostearilico, tartrato acido di potassio, tartrato di sodio e composti di ammonio quaternario. I conservanti, se presenti, vengono aggiunti in qualsiasi proporzione idonea, ben nota al tecnico del ramo;

5 - Polimeri siliconici;

 - Emollienti, utili nella preparazione delle creme entro i quali possono essere disciolti o dispersi gli agenti attivi in accordo con la presente invenzione.

Detti emollienti possono essere presenti nella composizione cosmetica dell'invenzione in qualsiasi proporzione idonea, ben nota al tecnico del ramo;

10 esempi di emollienti idonei classificati in categorie chimiche generali sono: gli esteri, acidi grassi e alcoli, poliolli e idrocarburi; un esempio di grassi ed esteri includono: adipato dibutile, dietil sebacato, diisopropil dimerato, glicol propilenico acetato miristil etere, diisopropil adipato, e diottil succinato; un esempio di esteri grassi a catena ramificata comprendono miristato 2-etil-esil, stearato isopropilico
15 e isostearil palmitato; un esempio di esteri dell'acido tribasici includono triisopropil trilinoleato, trilauril citrato, tributirrina e oli vegetali saturi o insaturi; un esempio di esteri grassi a catena lineare includono lauril palmitato, miristil lattato, oleile eurcato, stearilico oleato coco-caprilato / caprato, e cetilico ottanoato; un esempio di alcoli grassi e acidi sono composti C10-C20 come
20 cetilico, miristilico, palmitico e stearilico alcoli ed acidi; un esempio di poliolli sono composti lineari e ramificati a catena alchilici poliossidrilici, come propilene e butilene glicole, glicerina, sorbitolo e poliolli polimerici come glicol polipropilene e polietilene glicole; un esempio di idrocarburi sono catene di idrocarburi C12-C30 lineari come l'olio minerale, vaselina, squalene e isoparaffine; acqua; coloranti,

opacizzanti; profumi. In accordo con la presente invenzione l'allantoina micronizzata, in combinazione con acido 18-beta glicirretico e vitamina A acetato, in forma di composizione cosmetica o farmaceutica è somministrabile per via topica in forma liquida, semi-liquida, crema unguento o lozione. La composizione
5 può essere confezionato in un contenitore adatto in base alla viscosità ed alla destinazione d'uso da parte dell'utente. Ad esempio, una lozione o crema fluida può essere confezionato in una bottiglia, in un applicatore "roll", in una capsula, in patch, in un dispositivo di aerosol o un dispenser manuale (pompa meccanica azionabile con un dito).

10 Quando la composizione secondo l'invenzione è in forma di crema, può essere conservata in una bottiglia indeformabile o in un contenitore a compressione, ad esempio un tubo o un vaso con coperchio.

Per ogni forma cosmetica particolare in accordo con la presente invenzione si può ricorrere ad idonei eccipienti e/o diluenti, a titolo di esempio, si può citare:
15 glicole propilenico, glicerina, alcool cetilico, alcool cetostearilico, olio di rosmarino, bitartrato di potassio, tartrato di sodio, pollioli, acido salicilico, acido laurico, parabeni, metil parabene, propil parabene, acqua, fosfolipidi in liposomi o non, oli vegetali, animali, minerali, conservanti, addensanti, stabilizzanti ed emulsionanti, idonei allo scopo.

20 Per "acqua", in accordo con la presente invenzione si intende l'acqua distillata oppure acqua minerale, come ad esempio l'acqua minerale/termale di Vichy; oppure le acque minerali sulfuree e/o geotermali quale ad esempio l'acqua minerale/termale contenente idrogeno solforato proveniente dalle terme di Smrdáky (SK/Repubblica Slovacca). In accordo con la presente invenzione i tipi di

acqua "minerale/oligominerale" sopra citate sono utilizzate quali diluenti della composizione secondo l'invenzione.

L'espressione "ingredienti cosmeticamente accettabili" in accordo con la presente invenzione includono prodotti che sono adatti per il loro uso in trattamenti cosmetici, per esempio quelli inclusi nella lista INCI redatta dalla
 5 *"European Cosmetic Toiletry and Perfumery Association (COLIPA) and issued in 96/335/EC "Annex to Commission Decision of 8 May 1996".*

I seguenti esempi illustrano l'invenzione senza limitarla.

DETTAGLIATA DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

ESEMPIO 1

Attività della allantoina micronizzata, in combinazione con acido 18-beta glicirretico e vitamina A acetato (composizione preferita secondo l'invenzione), somministrati per via topica, nella guarigione di scottature o ustioni di secondo grado.

15 Le ustioni di secondo grado interessano l'epidermide e parte del derma con presenza di vescicole o bolle con essudato fibrinoso, ipersensibilità cutanea. Possono essere provocate da qualsiasi fonte di calore esterna, in grado di innalzare la temperatura cutanea e quella dei tessuti profondi fino a determinare la morte cellulare.

20 Le cause più comuni sono rappresentate dal fuoco, da liquidi bollenti e da oggetti o gas surriscaldati, agenti radianti, esposizioni prolungate alle radiazioni solari ultraviolette (eritema solare), esposizioni prolungate o intense a fonti di radiazione ultravioletta (p. es., lettini solari) oppure a sorgenti di raggi x.

L'efficacia topica somministrazione della composizione secondo l'invenzione nella prevenzione e trattamento delle scottature di secondo grado venne valutata su 42 soggetti di ambo i sessi e di una età compresa tra 18 e 68 anni. I soggetti vennero selezionati in base alla intensità delle lesioni e vennero arruolati
5 solamente soggetti di grado "basso" di lesioni (solamente limitate aree del corpo interessate e mediamente guaribili entro 2 settimane con normali trattamenti noti nell'arte). Tutti i soggetti arruolati non presentavano altre malattie/alterazioni della pelle visibili ed erano in buone condizioni generali, senza allergie note, in particolare a farmaci o ai prodotti cosmetici o da toeletta; non avevano evidenza di
10 malattia acuta o cronica; non erano in stato di gravidanza o in allattamento; non erano in qualsiasi programma di dieta o di riduzione del peso; e non erano in alcun programma di allenamento regolare (immediatamente prima o durante il corso dello studio).

All'inizio del trattamento ogni singolo soggetto ricevette un esame visivo
15 effettuato separatamente/indipendentemente da 3 tecnici qualificati, i quali rilevarono le caratteristiche della scottatura di secondo grado, prendendo nota del colore, forma e dimensione delle lesioni.

I soggetti in trattamento oltre alla composizione secondo l'invenzione venivano trattati anche con i normali farmaci in uso per gli scopi.

20 I soggetti vennero divisi in sette gruppi omogenei da sei soggetti a gruppo e trattati per una settimana (7 giorni), per via topica almeno due volte al giorno, con la composizione secondo l'invenzione o minime combinazioni o con i singoli costituenti secondo lo schema di seguito riportato:

Gruppo 1 (6 soggetti): Allantoina micronizzata (5%), Acido 18 Beta Glicirretico (1%), Vitamina A acetato (0,2%) ed eccipienti;

Gruppo 2 (6 soggetti): Allantoina micronizzata (5%), Acido 18 Beta Glicirretico (1%) ed eccipienti;

5 Gruppo 3 (6 soggetti): Allantoina micronizzata (5%), Vitamina A acetato (0,2%) ed eccipienti;

Gruppo 4 (6 soggetti): Acido 18 Beta Glicirretico (1%), Vitamina A acetato (0,2%) ed eccipienti;

Gruppo 5 (6 soggetti): Allantoina micronizzata (5%) ed eccipienti;

10 Gruppo 6 (6 soggetti): Acido 18 Beta Glicirretico (1%) ed eccipienti;

Gruppo 7 (6 soggetti): Vitamina A acetato (0,2%) ed eccipienti.

I soggetti vennero istruiti a non entrare in qualsiasi programma di dieta o di perdita di peso o in qualsiasi programma di esercizio fisico regolare durante il corso dello studio.

15 Ogni soggetto venne anche incaricato di tenere un diario per documentare la conformità del trattamento.

Dopo 24 ore a decorrere dall'ultimo trattamento i soggetti vennero sottoposti ad un esame visivo effettuato separatamente/indipendentemente dagli stessi 3 tecnici qualificati, i quali rilevarono le caratteristiche delle lesioni a fine
20 trattamento (ove presenti).

Durante il periodo di trattamento nessuno dei soggetti segnalati eventi avversi come prurito e/o arrossamento dovuti alla composizione secondo l'invenzione o con i singoli elementi .

I risultati ottenuti a fine trattamento sono riportati in Tabella 1.

TABELLA 1

USTIONE DI SECONDO GRADO		
Gruppo N° 6 soggetti per gruppo Durata trattamento una settimana		Riduzione media della lesione a fine trattamento %
1	Allantoina micronizzata (5%) Acido 18 Beta Glicirretico (1%) + Vitamina A acetato (0,2%)	-93
2	Allantoina micronizzata (5%) + Acido 18 Beta Glicirretico (1%)	-56
3	Allantoina micronizzata (5%) + Vitamina A acetato (0,2%)	-54
4	Acido 18 Beta Glicirretico (1%), Vitamina A acetato (0,2%)	-52
5	Allantoina micronizzata (5%)	-45
6	Acido 18 Beta Glicirretico (1%)	-43
7	Vitamina A acetato (0,2%)	-41

5

I risultati ottenuti, riportati in Tabella 1 mostrano che la composizione secondo l'invenzione ha dimostrato un inaspettato effetto sinergico nella rimarginazione delle ferite da ustione di secondo grado riducendo in modo significativo le aree danneggiate rispetto alla somministrazione dei singoli principi
10 attivi o loro minime combinazioni.

ESEMPIO 2

Attività della allantoina micronizzata, in combinazione con acido 18-beta glicirretico e vitamina A acetato (composizione preferita secondo l'invenzione), somministrati per via topica, nella guarigione di piaghe da decubito al secondo e
15 terzo stadio.

Le piaghe da decubito al secondo stadio interessano l'epidermide e parte del derma con presenza di vescicole o bolle con essudato fibrinoso, ipersensibilità cutanea.

5 Nelle piaghe da decubito e terzo stadio si ha perdita totale di spessore cutaneo con danneggiamento o necrosi del tessuto sottocutaneo in grado di estendersi in profondità fino alla fascia sottocutanea, senza oltrepassarla, ma le ossa, i tendini o i muscoli non sono esposti.

L'efficacia topica somministrazione della composizione secondo l'invenzione nella prevenzione e trattamento delle piaghe da decubito al secondo e terzo stadio
10 venne valutata su 49 soggetti di ambo i sessi e di una età compresa tra 40-70 anni. I soggetti vennero selezionati in base alla intensità delle lesioni e vennero arruolati solamente soggetti di grado "basso" di lesioni da decubito al terzo stadio (limitate a piccole are del corpo e non molto estese e guaribili in circa 40 giorni con le normali/migliori terapie note nell'arte). Tutti i soggetti arruolati non
15 presentavano altre malattie/alterazioni della pelle visibili senza allergie note, non erano in stato di gravidanza o in allattamento.

All'inizio del trattamento ogni singolo soggetto ricevette un esame visivo effettuato separatamente/indipendentemente da 2 tecnici qualificati, i quali rilevarono le caratteristiche della piaghe da decubito prendendo nota delle
20 dell'ampiezza delle lesioni in ogni singolo soggetto.

I soggetti in trattamento oltre alla composizione secondo l'invenzione venivano trattati anche con i normali farmaci in uso clinico per questo tipo di disturbo.

I soggetti vennero divisi in sette gruppi omogenei da sette soggetti a gruppo e trattati per una settimana (20 giorni), per via topica almeno due volte al giorno, con la composizione secondo l'invenzione o minime combinazioni o con i singoli costituenti secondo lo schema di seguito riportato:

5 Gruppo 1 (7 soggetti): Allantoina micronizzata (5%), Acido 18 Beta Glicirretico (1%), Vitamina A acetato (0,2%) ed eccipienti;

Gruppo 2 (7 soggetti): Allantoina micronizzata (5%), Acido 18 Beta Glicirretico (1%) ed eccipienti;

10 Gruppo 3 (7 soggetti): Allantoina micronizzata (5%), Vitamina A acetato (0,2%) ed eccipienti;

Gruppo 4 (7 soggetti): Acido 18 Beta Glicirretico (1%), Vitamina A acetato (0,2%) ed eccipienti;

Gruppo 5 (7 soggetti): Allantoina micronizzata (5%) ed eccipienti;

Gruppo 6 (7 soggetti): Acido 18 Beta Glicirretico (1%) ed eccipienti;

15 Gruppo 7 (7 soggetti): Vitamina A acetato (0,2%) ed eccipienti.

Dopo 24 ore a decorrere dall'ultimo trattamento i soggetti vennero sottoposti ad un esame visivo effettuato separatamente/indipendentemente dagli stessi 2 tecnici qualificati, i quali presero nota delle caratteristiche delle lesioni a fine trattamento (ove presenti).

20 Durante il periodo di trattamento non vennero segnalati eventi avversi come prurito e/o arrossamento dovuti alla composizione secondo l'invenzione o con i singoli elementi .

I risultati ottenuti a fine trattamento sono riportati nella seguente Tabella

2.

TABELLA 2

PIAGHE DA DECUBITO AL II E III STADIO		
Gruppo N° 7 soggetti per gruppo Durata trattamento 20 giorni		Riduzione media della lesione a fine trattamento %
1	Allantoina micronizzata (5%) Acido 18 Beta Glicirretico (1%) + Vitamina A acetato (0,2%)	-80
2	Allantoina micronizzata (5%) + Acido 18 Beta Glicirretico (1%)	-46
3	Allantoina micronizzata (5%) + Vitamina A acetato (0,2%)	-46
4	Acido 18 Beta Glicirretico (1%), Vitamina A acetato (0,2%)	-44
5	Allantoina micronizzata (5%)	-45
6	Acido 18 Beta Glicirretico (1%)	-43
7	Vitamina A acetato (0,2%)	-41

I risultati ottenuti, riportati in Tabella 1 mostrano che la composizione secondo l'invenzione ha dimostrato un inaspettato effetto sinergico nella rimarginazione delle piaghe da decubito al II e III stadio, riducendo in modo significativo le aree danneggiate rispetto alla somministrazione dei singoli principi attivi o loro minime combinazioni.

L'Allantoina, l'acido 18-beta glicirretico e la vitamina A acetato sono composti noti nell'arte per uso nell'uomo, ampiamente testati e reperibili facilmente sul mercato.

Sebbene la dose giornaliera dipenderà, secondo il giudizio del medico curante, sulla base del peso, età e condizioni generali del soggetto, è generalmente consigliabile somministrare la composizione secondo la presente invenzione più di una volta al giorno, per via topica, sulle parti da trattare.

Esempi non limitativi di composizioni in accordo con la presente invenzione (somministrabili per via topica) sono riportate di seguito.

COMPOSIZIONE 1 (preferita)

	Allantoina micronizzata ad una dose del	5%
5	Acido 18 Beta Glicirretico	1%
	Vitamina A acetato	0,2%
	Eccipienti.	

COMPOSIZIONE 2

	Allantoina micronizzata ad una dose del	1%
10	Acido 18 Beta Glicirretico	1%
	Vitamina A acetato	0,2%
	Eccipienti.	

COMPOSIZIONE 3

	Allantoina micronizzata ad una dose del	7%
15	Acido 18 Beta Glicirretico	1%
	Vitamina A acetato	0,2%
	Eccipienti.	

COMPOSIZIONE 4

	- allantoina micronizzata	0,5-15%
20	- acido 18-beta glicirretico	0,01-15%
	- vitamina A acetato	0,02-10%
	eccipienti.	

COMPOSIZIONE 5

	Allantoina micronizzata ad una dose del	5%
	Acido 18 Beta Glicirretico	1%
	Vitamina A acetato	0,2%
5	Clorexidina gluconato	0,5%
	Polietilenglicole 4000	26,3%
	Polietilenglicole 400	67%.

RIVENDICAZIONI

1. Composizione somministrabile per via topica, comprendente come principi attivi allantoina micronizzata in combinazione con acido 18-beta glicirretico
 5 e vitamina A acetato, ed uno o più eccipienti e/o diluenti farmaceuticamente accettabili.

2. Composizione della rivendicazione 1, comprendente:
 allantoina micronizzata ad una dose dello 0,5-15%, preferibilmente ad una dose dello 1-10%; molto preferibilmente ad una dose del 5%,
 10 acido 18-beta glicirretico ad una dose dello 0,01-15%, preferibilmente ad una dose dello 0,1-10%; molto preferibilmente ad una dose dell' 1%,
 vitamina A acetato ad una dose dello 0,02-10%, preferibilmente ad una dose dello 0,2-10%; molto preferibilmente ad una dose dello 0,2%,
 ed uno o più eccipienti e/o diluenti farmaceuticamente accettabili.

- 15 3. Composizione della rivendicazione 1, comprendente:

Allantoina micronizzata	5%
Acido 18 Beta Glicirretico	1%
Vitamina A acetato	0,2%
Clorexidina gluconato	0,5%
20 Polietilenglicole 4000	26,3%
Poletilenglicole 400	67%.

4. Composizione delle rivendicazioni precedenti utile per la prevenzione o per favorire la cicatrizzazione di lesioni sulla pelle scelte nel gruppo consistente di: ferite di tipo accidentale; ferite chirurgiche; piaghe da compressione,

decubito, causate da ascessi, da lesioni metastatiche, da lesioni da radioterapia; scottature solari, ustioni; e per prevenire la formazione di cheloidi.

5 **5.** Uso della allantoina micronizzata, in combinazione con acido 18-beta glicirretico e vitamina A acetato, per la preparazione di una composizione somministrabile per via topica, utile per la prevenzione o per favorire la cicatrizzazione di lesioni sulla pelle scelte nel gruppo consistente di: ferite di tipo accidentale; ferite chirurgiche; piaghe da compressione, decubito, causate da ascessi, da lesioni metastatiche, da lesioni da radioterapia; 10 scottature solari, ustioni; e per prevenire la formazione di cheloidi.

6. Uso secondo la rivendicazione 5, in cui,
l'allantoina micronizzata è presente ad una dose dello 0,5-15%, preferibilmente ad una dose dello 1-10%; molto preferibilmente ad una dose del 5%,

15 l'acido 18-beta glicirretico è presente ad una dose dello 0,01-15%, preferibilmente ad una dose dello 0,1-10%; molto preferibilmente ad una dose dell' 1%,

la vitamina A acetato è presente ad una dose dello 0,02-10%, preferibilmente ad una dose dello 0,2-10%; molto preferibilmente ad una dose dello 0,2%,
20 ed uno o più eccipienti e/o diluenti farmaceuticamente accettabili.

7. Uso secondo la rivendicazione 5-6, in cui,

l'allantoina micronizzata è presente ad una dose del 5%

l'acido 18 Beta Glicirretico è presente ad una dose del 1%

la Vitamina A acetato è presente ad una dose del 0,2%

Clorexidina gluconato	0,5%
Polietilenglicole 4000	26,3%
Polietilenglicole 400	67%.

- 5 **8.** Uso secondo la rivendicazione 5, opzionalmente ulteriormente comprendente
microelementi, polimeri, polimeri anionici, disinfettanti della pelle, estratti di
erbe ed antiossidanti.
- 9.** Uso secondo la rivendicazione 5, in cui la composizione è per uso medico,
cosmetico o come dispositivo medico, in solida, semisolida, liquida o
spray.
- 10 **10.** Uso secondo la rivendicazione 10, in forma lozione, unguento, crema semi
fluida, crema fluida, gel o spray.