



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 333 641**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/44** (2006.01)

**A61K 31/60** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

**A61K 31/455** (2006.01)

**A61K 31/20** (2006.01)

**A61Q 19/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00401257 .1**

96 Fecha de presentación : **09.05.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1051979**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.11.2000**

54

Título: **Utilización de lípidos peroxidados para prevenir y/o tratar los efectos irritantes de un principio activo.**

30

Prioridad: **12.05.1999 FR 99 06079**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**25.02.2010**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**25.02.2010**

73

Titular/es: **LABORATOIRE CARILENE**  
**7, rue du Chant des Oiseaux**  
**78360 Montesson, FR**

72

Inventor/es: **Desjonqueres, Stéphane**

74

Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 333 641 T3

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

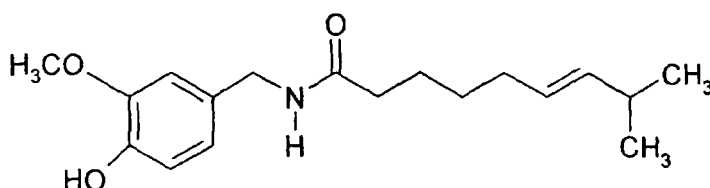
## DESCRIPCIÓN

Utilización de lípidos peroxidados para prevenir y/o tratar los efectos irritantes de un principio activo.

5 La presente invención se refiere a una nueva utilización de los lípidos peroxidados como agentes destinados a prevenir y/o a tratar los efectos irritantes de un principio activo.

10 Es bien conocido que cierto número de principios activos destinados a ser utilizados por vía tópica sobre la piel, en particular de principios activos utilizados en dermatología, son susceptibles de generar unos problemas graves o incluso muy graves de tolerancia. Los efectos secundarios de estos principios activos pueden ir desde la simple irritación hasta unas manifestaciones de tipo eczematosa, unos riesgos de ampollas o de vesículas sobre la piel.

Un ejemplo de producto bien conocido que provoca dichos efectos es la capsicina que responde a la fórmula:



25 Se trata de un producto bien conocido por su acción vasodilatadora. Gracias a esta acción, la capsicina es ampliamente utilizada en unas preparaciones de uso local cuyo efecto es procurar un aflujo de sangre y una sensación de calor. Por ello, la capsicina está indicada muy particularmente en el tratamiento de los dolores en reumatología. Uno de los inconvenientes sin embargo de este producto es que se trata de un producto irritante que provoca unos picores sobre la piel.

30 Otro ejemplo de producto conocido asimismo por su carácter particularmente irritante está constituido por el ácido retinoico, asimismo denominado vitamina A ácida, principio activo particularmente utilizado en unas composiciones tópicas destinadas al tratamiento del acné y de las arrugas.

35 Por último, otros principios activos son bien conocidos asimismo por su carácter irritante. Se citarán en particular los retinoides sintéticos, el 5-fluoro-uracilo, el peróxido de benzoilo, así como la nicotinamida y el ácido salicílico.

40 Se conocen diferentes lípidos peroxidados, en particular obtenidos mediante peroxidación de un aceite vegetal natural. Se citarán, en particular, las siguientes patentes BSM n° 2 330 M, EP-A-293 535, FR-A-2 591 112, EP-A-225 831, EP-A-225 832, EP-A-225 833, EP-A-226 506, FR-A-2 461 744, FR-A-2 539 142 y EP A 1 117 962, que se refieren o bien a la preparación de dichos lípidos peróxidos, o bien a sus aplicaciones en diferentes campos, en particular en el tratamiento de ciertas afecciones en el campo de la reumatología o de la traumatología, o también como producto cicatrizante.

45 La solicitud francesa FR 2 750 331 describe unas composiciones cosméticas a base de cuerpos grasos peroxidados que comprenden uno o varios cuerpos grasos peroxidados y que contienen además uno o varios cuerpos grasos no peroxidados en una cantidad comprendida entre 10 y 50%. Este documento se refiere asimismo a la aplicación de las composiciones descritas para la prevención de las escaras, de los trastornos de la micro-circulación y de los estados peliculares. En estas composiciones, la presencia de uno o varios cuerpos grasos no peroxidados permite reducir la toxicidad de los compuestos de degradación secundaria de la peroxidación tales como los aldehídos contenidos en las formulaciones descritas, en particular el malondialdehído (MDA).

50 La solicitud europea EP-A-0 481 148 describe unas composiciones farmacéuticas, y en particular unas composiciones farmacéuticas del campo de la terapéutica tumoral, que contienen, a título de principios activos, un aceite hiper-oxigenado y un derivado oxigenado del retineno, en asociación con un vehículo o con un excipiente inerte no irritante farmacéuticamente aceptable. En estas composiciones, el aceite hiper-oxigenado se utiliza a dosis siempre inferiores a 5% en peso y su objetivo es favorecer el paso del derivado del retineno en la dermis y su fijación sobre las lesiones a tratar.

55 Se ha descubierto ahora de manera completamente sorprendente que era posible disminuir considerablemente el carácter irritante de un principio activo, en particular de un principio activo farmacéutico, en particular de un principio activo dermatológico, de aplicación tópica aplicando simultáneamente sobre la piel una cantidad suficientemente importante de una composición que contiene una cantidad suficientemente importante de lípidos peroxidados.

60 Así, la presente invención se refiere a una nueva utilización según la reivindicación 13, de los lípidos peroxidados, en particular de los aceites peroxidados, como agente destinado a prevenir y/o tratar los efectos irritantes de un principio activo.

## ES 2 333 641 T3

Según un aspecto particularmente interesante, la invención se refiere a unas composiciones, en particular unas composiciones farmacéuticas, que contienen al mismo tiempo el principio activo irritante y una cantidad suficiente de lípidos peroxidados.

5 Por lo tanto, según un primer aspecto, la invención se refiere a nuevas composiciones según la reivindicación 1 para la aplicación tópica sobre la piel, que contienen un principio activo, en particular un principio activo farmacéutico, de carácter irritante en un vehículo cosmética o farmacéuticamente aceptable que contiene más de 5% en peso de lípidos peroxidados.

10 Dado el carácter grave de los fenómenos de irritación que se propone resolver la presente invención, las composiciones previstas por la presente invención son generalmente unas composiciones del campo farmacéutico, en particular del campo dermatológico.

15 Los lípidos peroxidados cuya utilización se reivindica según la presente invención son el resultado de la peroxidación de cuerpos grasos insaturados.

El grado de peroxidación se mide según la norma ISO 3960.

20 Para la realización de la presente invención, se elegirán ventajosamente unos lípidos peroxidados que presentan un índice de peroxidación comprendido entre 5 y 600 mili-equivalentes por kilo, preferentemente entre 30 y 500 mili-equivalentes por kilo.

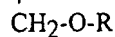
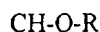
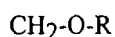
25 Este índice de peroxidación estará, de manera todavía más ventajosa, comprendido entre 50 y 300 mili-equivalentes por kilo, más preferentemente entre 50 y 150 mili-equivalentes por kilo.

Los lípidos peroxidados preferidos utilizados según la invención son el resultado de la peroxidación de lípidos de origen vegetal, preferentemente de lípidos que proceden de un aceite vegetal natural.

30 A título de ejemplos de aceite natural seleccionados según la invención, se citarán el aceite de almendra dulce, el aceite de avellana, el aceite de cacahuete, el aceite de maíz, el aceite de pepitas de uva, el aceite de sésamo y el aceite de cártamo. Se podrá asimismo utilizar una mezcla de estos aceites.

35 Según una variante particularmente preferida de la invención, se elegirá el aceite de maíz peroxidado y más particularmente un aceite de maíz que presenta un índice de peroxidación comprendido entre 500 y 600 mili-equivalentes por kilo.

40 Los lípidos peroxidados utilizados según la invención están de manera ventajosa constituidos, a título de constituyentes mayoritarios, representando generalmente por lo menos 80% de la masa, por triglicéridos que responden a la fórmula



50 en la que los radicales R están representados mayoritariamente por unos ácidos insaturados en C<sub>18</sub> parcialmente peroxidados (en función del índice de peroxidación de dicho lípido).

55 Las composiciones de la invención pueden presentarse en cualquier forma compatible con una aplicación tópica a la superficie de la piel. Estas composiciones estarán preferentemente en forma de una emulsión de tipo aceite en agua o agua en aceite, de una crema, de una pomada, de una leche o de un gel, en particular de un gel oleoso a base de sílice coloidal.

60 Las composiciones de la invención contienen, para que el efecto del lípido sea sustancial y permita prevenir o tratar eficazmente el efecto irritante del principio activo, más de 5% en peso de este lípido peroxidado.

Según una variante ventajosa de la invención, la concentración en lípidos peroxidados en la composición está comprendida entre 5 (valor excluido) y 97% en peso, preferentemente entre 10 y 95%.

65 La concentración de las composiciones de la invención en lípidos depende al mismo tiempo de la naturaleza del principio activo de carácter irritante y de su grado de agresividad frente a la piel. Depende por lo tanto al mismo tiempo de la concentración y de la naturaleza del principio activo. Sin embargo, resulta evidente que, para un mismo principio activo, esta concentración será tanto más elevada cuanto más elevada sea a su vez la concentración del principio activo en la composición.

## ES 2 333 641 T3

Por otra parte, y esto constituye una ventaja suplementaria de la composición según la invención, la presencia en dicha composición de lípidos peroxidados en cantidad suficiente permite, si fuese necesario, aumentar sustancialmente las concentraciones habituales en principio activo, sin tener ningún riesgo suplementario de irritación.

5 Tal como se ha expuesto anteriormente, la invención se refiere en particular a los principios activos irritantes de las composiciones conocidas en el campo farmacéutico, en particular en el campo dermatológico.

10 A título de principio activo particularmente irritante, para los que la presente invención aporta una solución muy particularmente eficaz, se citará la capsicina, los retinoides sintéticos, el ácido retinoico, el peróxido de benzoilo, la nicotinamida, el ácido salicílico, la hidroquinona y el 5-fluorouracilo.

Tal como desprende en particular de los ejemplos siguientes, la invención ha resultado muy particularmente eficaz en el caso de la capsicina.

15 Según una variante particularmente interesante de la invención, en el caso de la capsicina, la composición se encuentra en forma de una emulsión de tipo agua en aceite o aceite en agua que contiene más de 5 y como máximo 50% en peso de aceite peroxidado y de 0,010% a 0,080% de capsicina pura.

20 Según otra variante de la invención y, siempre en el caso de la capsicina, las composiciones de la invención podrán encontrarse en forma de un gel oleoso, en particular de un gel a base de sílice coloidal y contienen en este caso de forma ventajosa de 40 a 97% en peso de aceite peroxidado y de 0,010% a 0,08% de capsicina pura.

Otro principio activo para el cual la invención aporta una solución particularmente interesante para evitar su carácter irritante de la piel es el ácido retinoico.

25 En el caso del ácido retinoico, la composición estará ventajosamente en forma de una emulsión que contiene, en peso, preferentemente de 0,010% a 0,07% de ácido retinoico puro. La concentración en aceite peroxidado de estas composiciones es superior a 5% en peso y, preferentemente, está comprendida entre 7% y 90%, preferentemente entre 10 y 50%.

30 Siempre en el caso del ácido retinoico, las composiciones podrán asimismo encontrarse en forma de gel, en particular de geles que contienen de 0,010% a 0,07% en peso de ácido retinoico puro para 40 a 97% de aceite peroxidado.

35 Evidentemente, las composiciones de la invención podrán comprender además diferentes aditivos utilizados habitualmente en este tipo de composiciones de uso tópico, en particular en dermatología.

Por lo tanto, las composiciones de la invención podrán contener además unos agentes emulsionantes, unos perfumes, unos conservantes del tipo de los utilizados habitualmente en las composiciones de uso tópico en dermatología.

40 Tal como se ha expuesto anteriormente, la invención proporciona un medio particularmente eficaz para prevenir o tratar todos los fenómenos de intolerancias relacionadas con la utilización de productos farmacéuticos, en particular dermatológicos, conocidos por sus características irritantes o muy irritantes, actuando los aceites peroxidados mediante una acción anti-eritematosa o anti-reaccional, que permite evitar en particular cualquier reacción eczematosa así como cualquier riesgo de formación de ampollas o de vesículas en la superficie de la piel durante la aplicación de un principio activo conocido por su carácter particularmente irritante.

50 La invención proporciona por lo tanto un medio para luchar eficazmente contra dichas reacciones aplicando sobre la piel simultáneamente el aceite peroxidado en cantidad suficiente y el principio activo, con vistas a evitar las molestias relacionadas con la agresividad de este principio activo.

55 La invención abarca por lo tanto todos los procedimientos de tratamiento tópico de la piel en los que se aplica la composición de la reivindicación 1 que contiene un principio activo cuyo carácter irritante es conocido, y una cantidad suficiente de aceite peroxidado para evitar todas las molestias relacionadas con la aplicación de este principio activo sobre la piel.

60 Por lo tanto, la invención prevé asimismo, según un segundo aspecto, la utilización según la reivindicación 13 de un lípido peroxidado tal como se ha definido anteriormente para la preparación de una composición farmacéutica de uso tópico destinada a prevenir y/o a tratar unas irritaciones de la piel debidas a un principio activo farmacéutico, en particular dermatológico, incluido en dicha composición.

Esta utilización permite en particular prevenir y/o evitar las manifestaciones eczematosas, las formaciones de ampollas o de vesículas así como cualquier acción eritematosa relacionada con la aplicación tópica sobre la piel de dicho principio activo.

65 Tal como se ha descrito anteriormente, este efecto podrá ser obtenido aplicando sobre la piel la composición de la reivindicación 1 que contiene el aceite peroxidado y el principio activo del que se quiere evitar el efecto irritante.

## ES 2 333 641 T3

Las composiciones que se pueden utilizar para la realización de este procedimiento de tratamiento, que contienen el principio activo del que se quiere evitar los efectos secundarios, pueden estar en una de las formas definidas anteriormente, en particular en forma de gel o de emulsión, y contener diferentes aditivos utilizados habitualmente en el campo de la dermatología.

5

Los ejemplos siguientes se proporcionan a título puramente ilustrativo de la presente invención.

### Ejemplos

10

#### Ejemplo 1

##### *Demostración del efecto de los aceites peroxidados sobre la tolerancia de la capsicina*

15

El objeto del estudio realizado según este ejemplo es comparar la tolerancia cutánea de un producto según la invención con la de un producto en todo punto idéntico pero en el que el aceite peroxidado ha sido sustituido por aceite de vaselina.

20

Este estudio comparativo ha sido realizado procediendo según un primer ensayo denominado ensayo "piloto" y un segundo ensayo denominado "ensayo dermatológico" en una duración más larga que 4 días, efectuado bajo control dermatológico.

Los protocolos de los dos ensayos se proporcionan a continuación.

25

#### 1) *Protocolo de los ensayos utilizados*

##### a) *Protocolo del estudio "piloto"*

30

##### *- Criterio de inclusión*

Hombres o mujeres adultos con buena salud

35

##### *- Criterio de exclusión*

Cualquier dermatosis.

Cualquier intolerancia a los aceites peroxigenados.

40

##### *- Modo de aplicación*

45

El experimentador aplica él mismo una nuez del producto 1 sobre la mitad inferior lateral izquierda del cuello del voluntario hasta la unión con el hombro. El experimentador masajea firmemente desde la oreja hasta el hombro durante por lo menos 10 a 25 s hasta la absorción completa del producto 1 por la piel.

50

El experimentador se lava después las manos y después aplica una nuez del producto 2 sobre la mitad inferior lateral derecha del cuello del voluntario hasta la unión con el hombro. El experimentador masajea a continuación firmemente desde la oreja hasta el hombro durante por lo menos 20 a 25 s hasta la absorción completa el producto 2 por la piel.

55

Después de 5 min., el voluntario rellena una primera parte de la ficha de observación que se le ha facilitado precisando el nivel del efecto picante eventual del producto experimentado así como el nivel de la sensación de calor eventualmente experimentada. Para cada uno de estos efectos, el voluntario puede elegir entre 4 niveles: ninguno, muy ligero, evidente, intenso.

60

El experimentador rellena por su parte la segunda parte de la ficha de observación relativa a la aparición eventual y a la intensidad de un eritema clasificando de la misma manera el nivel (ninguno, muy ligero, evidente, intenso).

##### b) *Protocolo del ensayo "dermatológico"*

65

Un segundo ensayo denominado ensayo "dermatológico" ha sido realizado sobre la misma base pero con una duración más larga que 4 días (desde D1 a D4) con 3 aplicaciones al día.

Más precisamente, en este ensayo, los productos son aplicados *tres veces al día* en el lado del cuello en cuestión de la manera siguiente: aplicación de una nuez de producto sobre la mitad inferior lateral del cuello, hasta la unión con

## ES 2 333 641 T3

el hombro y masajeado durante 20 a 25 segundos hasta la penetración del producto sobre la parte del cuello lateral, partiendo de la oreja hasta la unión del cuello al hombro.

No se debe aplicar ningún otro producto a nivel del cuello salvo los productos de higiene.

### *A D1:*

- Los voluntarios llegan al laboratorio, se les informa del desarrollo del estudio y rellenan una ficha de consentimiento y una ficha de información en doble ejemplar.
- Se realiza un examen clínico a nivel de los dos lados del cuello bajo control dermatológico.
- Aplicación de los dos productos (uno sobre cada cara lateral del cuello) por el técnico.
- 5 minutos después del final de la aplicación, el técnico interroga a los voluntarios sobre las sensaciones que perciben.

Estas sensaciones se evalúan según la siguiente escala:

0: nula

1: muy ligera

2: ligera

3: moderada

4: intensa

5: muy intensa

- Distribución de los productos que los voluntarios aplican en su casa según el mismo protocolo.
- Los voluntarios llevan a cabo otras dos aplicaciones a lo largo del día y rellenan dos dichas de evaluación 5 minutos después de la aplicación (lavándose las manos entre cada aplicación sobre cada demi-cuello).

### *A D1 y D3:*

- Tres aplicaciones a lo largo del día de cada producto según el mismo protocolo.
- 5 minutos después del final de cada aplicación, los voluntarios rellenan las fichas de evaluación.

### *A D4:*

- Los voluntarios llegan al laboratorio y devuelven los productos y las fichas de evaluación.
- Última aplicación por el técnico.
- 5 minutos después del final de la aplicación, el técnico les interroga sobre las sensaciones que perciben.

## 2) *Productos ensayados*

Los productos ensayados en este ejemplo según los dos protocolos anteriores tienen la composición indicada en las dos tablas siguientes:

- Producto 1: gel al 0,075% en peso de capsicina pura en presencia de aceite de vaselina fluido (comparativo),
- Producto 2: gel al 0,075% en peso de capsicina pura en presencia de aceite de maíz peroxidado desodorizado (ejemplo según la invención).

## ES 2 333 641 T3

TABLA 1

*Producto 1*

MATERIAS PRIMAS	% en peso	Cantidades pesadas para 3.000 g (g)
Vaselina	91,925	2.535
Aérosil® 300	7	210
<i>Prolanen capsicum</i> al 1% de capsicina, es decir, en capsicina pura sobre el producto final	0,075	225
Perfume	1	30

TABLA 2

*Producto 2*

MATERIAS PRIMAS	% en peso	Cantidades pesadas para 3.000 g (g)
Aceite de maíz peroxidado desodorizado	90,925	2.505
Aérosil® 300	7	210
<i>Prolanen capsicum</i> al 1% de capsicina, es decir, en capsicina pura sobre el producto final	0,075	225
Perfume	2	60

### 3) Resultados

#### a) *Ensayo piloto*

El ensayo “piloto” ha sido realizado en 16 personas según el protocolo indicado anteriormente.

Las tablas 3, 4 y 5 siguientes indican respectivamente los niveles obtenidos en lo que se refiere al efecto picante, la sensación de calor y el nivel de eritema para el producto según la invención (producto 2) en comparación con el producto 1 que contiene vaselina en lugar de aceite peroxidado.

TABLA 3

*Efecto picante*

	Ninguno	Muy ligero	Evidente	Intenso	TOTAL
Producto 1	0	1	12	3	16
Producto 2	14	2	0	0	16

TABLA 4

*Sensación de calor*

	Ninguna	Muy ligera	Evidente	Intensa	TOTAL
Producto 1	7	9	0	0	16
Producto 2	15	1	0	0	16

## ES 2 333 641 T3

TABLA 5

*Eritema*

	Ninguno	Muy ligero	Evidente	Intenso	TOTAL
Producto 1	4	3	7	2	16
Producto 2	15	1	0	0	16

Aparece claramente que los aceites peroxidados permiten disminuir mucho más claramente los efectos secundarios de la capsicina que la vaselina.

b) El ensayo "dermatológico" ha sido aplicado a 40 voluntarios sanos, uno de sexo masculino y 39 de sexo femenino, de edad comprendida entre 18 y 57 años (edad media  $33 \pm 2$  años) que han participado en este estudio.

Este ensayo ha sido seguido de una explotación estadística de los resultados y ha permitido confirmar en todo punto los resultados observados en el ensayo "piloto". Más precisamente:

a cada aplicación, los picores experimentados con el producto 1 son claramente superiores a los experimentados con el producto 2,

asimismo los eritemas observados son claramente más importantes con el producto 1 que con el producto 2.

La sensación de calor es asimismo claramente superior con el producto 1 y la picazón ha sido lo más frecuentemente superior con el producto 1.

Por lo tanto, para todos los parámetros estudiados, el producto 1 ha procurado unas sensaciones claramente más intensas que el producto 2. Este segundo ensayo ha permitido por lo tanto confirmar los resultados del ensayo piloto.

### Ejemplo 2

*Demostración del efecto de la presencia de un aceite peroxidado sobre la tolerancia del ácido retinoico*

#### a) Protocolo del ensayo

El método utilizado según este ensayo es el descrito por PHILLIPS *et al.* en Toxic and Applied Pharmacology, 21:369-382, 1972.

Según este método, los productos a ensayar están incorporados en unos parches. Los parches se renuevan diariamente, 5 días por semana, durante 21 días en el mismo sitio de la piel.

Después de haber retirado el parche, se efectúa una lectura del carácter irritante del producto atribuyendo una nota comprendida entre 0 y 4 según la escala siguiente:

0= ningún efecto

0,5= reacción dudosa

1= eritema

2= eritema e induración

3= eritema e induración y vesículas

4= ampollas

Se calcula para cada producto ensayado una nota acumulativa que es la suma de las notas obtenidas durante los 21 días del ensayo.

## ES 2 333 641 T3

### b) Productos ensayados

Se han comparado 4 productos en el marco del estudio y se han aplicado cada uno en las mismas condiciones a los individuos que han participado en este estudio. Se trata de:

- Producto nº 1: un gel que contiene, en peso, 90% de aceite peroxidado y 0,05% de ácido retinoico.
- Producto nº 2: el producto comercializado por los laboratorios ORTHO con la marca RETIN-A® Micro con 0,1% de ácido retinoico.
- Producto nº 3: el producto comercializado por los laboratorios ORTHO con la marca RETIN-A® Gel con 0,025% de ácido retinoico.
- Producto nº 4: el producto comercializado por los laboratorios ORTHO con la marca RETIN-A® Gel con 0,01% de ácido retinoico.

### c) Resultados obtenidos

El ensayo ha sido efectuado según el protocolo anterior, en 25 sujetos mayores de 18 años con buena salud.

Los resultados acumulativos (suma de las notas atribuidas diariamente para cada producto, en los 25 sujetos que han participado en el estudio), observados al cabo de 21 días según la escala de lectura indicada anteriormente, han sido los siguientes:

- Producto 1: 0
- Producto 2: 15
- Producto 3: 80
- Producto 4: 54

Este estudio muestra por lo tanto claramente que, en las condiciones del ensayo, el producto según la invención ha resultado mucho menos irritante que los productos comparativos.

### Ejemplo 3

*Bases de formulación que se puede utilizar como vehículo para las composiciones de la invención*

Las proporciones en los ejemplos siguientes se indican en porcentaje en peso.

#### a) Preparación líquida oleosa

Aceite vegetal peroxidado	45%
Aceite de vaselina fluido	34,1%
Parahidroxibenzoato de propilo	0,2%
Estearina	8%
Aceite de silicona	10,7%
Perfume	2%

#### b) Loción oleosa

Aceite vegetal peroxidado	36%
Aceite de avellana	60%

## ES 2 333 641 T3

	Perfume	4%
5	<u>c) Loción hidroalcohólica</u>	
	Aceite vegetal peroxidado	10%
	Dragoxat-2 etiletil-2-etilhexanato	3%
	Hidroxianisol de butilo	0,01%
10	Alcohol desnaturalizado 99,9	23%
	Perfume	0,10%
	Agua desmineralizada	C.S.P. 100
15	<u>d) Emulsión de agua en aceite</u>	
	Aceite vegetal peroxidado	30%
	Glicéridos semisintéticos	30%
	Agua	C.S.P. 100
20	<u>e) Crema que contiene una emulsión de tipo aceite en agua</u>	
	Aceite vegetal peroxidado	20%
	Copolímeros acrílicos aniónicos en dispersión en aceite blanco	4,00%
25	Parahidroxibenzoato de metilo sodado	0,15%
	Parahidroxibenzoato de propilo sodado	0,05%
	Metilcloroisotiazolina-metilisotiazolinona	0,0012%
	Perfume	0,05%
30	Agua desmineralizada	C.S.P. 100
	<u>f) Gel acuoso</u>	
	Uvinul MS 40 (Laserson)	0,050
35	Trietanolamina 99	0,5%
	Carbopol 934 disolución al 2%	25%
	Aceite vegetal peroxidado	10%
40	Alcohol etílico desnaturalizado 95/96%	40%
	Perfume	0,30%
	Agua desmineralizada	C.S.P. 100
45	<u>g) Crema que contiene una emulsión de tipo aceite en agua</u>	
	Aceite vegetal peroxidado	25%
	Salcare SC 81	6%
	Perfume	1%
	Trietanolamina	0,85%
50	Parahidroxibenzoato de metilo	0,15%
	Parahidroxibenzoato de propilo	0,05%
	Clorometilcloroisotiazolina, clorometilisotiazolinona	0,05%
55	Agua desmineralizada	C.S.P. 100
	<u>h) Gel oleoso</u>	
	Aceite vegetal peroxidado	92,20%
60	Aerosil 300	7%
	Aroma; Perfume	0,8%
65		

## REIVINDICACIONES

1. Composición para la aplicación tópica sobre la piel, que contiene un principio activo, en particular un principio activo farmacéutico, de carácter irritante en un vehículo cosmética o farmacéuticamente aceptable, **caracterizada** porque dicho vehículo contiene más de 5% en peso de lípidos peroxidados, porque dicha composición contiene más de 5% en peso de dichos lípidos peroxidados, y porque dicho principio activo de carácter irritante se selecciona de entre el grupo constituido por la capsicina, por los retinoides sintéticos, por el ácido retinoico, por el peróxido de benzoilo, por la nicotinamida, por el ácido salicílico, por la hidroquinona, y por el 5-fluoro-uracilo.

2. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada** porque dichos lípidos peroxidados presentan un índice de peroxidación comprendido entre 5 y 600, preferentemente entre 30 y 500, más preferentemente entre 50 y 300, y más preferentemente entre 50 y 150 mili-equivalentes por kilo.

3. Composición según una de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizada** porque dichos lípidos peroxidados comprenden, a título de constituyentes mayoritarios, unos triglicéridos parcialmente oxidados que responden a la fórmula general:



en la que los radicales R son unos ácidos insaturados en C<sub>18</sub> parcialmente peroxidados.

4. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque dichos lípidos peroxidados se obtienen mediante la peroxidación de lípidos de origen vegetal, preferentemente de lípidos procedentes de un aceite vegetal natural.

5. Composición según la reivindicación 4, **caracterizada** porque el aceite natural se selecciona de entre el grupo constituido por el aceite de almendra dulce, por el aceite de avellana, por el aceite de cacahuete, por el aceite de maíz, por el aceite de pepitas de uva, por el aceite de sésamo y por el aceite de cártamo, y por sus mezclas.

6. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada** porque está en forma de una emulsión de tipo aceite en agua o agua en aceite, de una crema, de una pomada, de una leche o de un gel, en particular de un gel oleoso a base de sílice coloidal.

7. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada** porque contiene, a título de principio activo, capsicina.

8. Composición según la reivindicación 7, **caracterizada** porque está en forma de una emulsión de tipo agua en aceite o aceite en agua que contiene más de 5% y como máximo 50% en peso de aceite peroxidado, y de 0,010% a 0,080% de capsicina pura.

9. Composición según la reivindicación 7, **caracterizada** porque está en forma de un gel oleoso, en particular de un gel a base de sílice coloidal, y contiene de 40 a 97% en peso de aceite peroxidado y de 0,010% a 0,08% de capsicina pura.

10. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada** porque el principio activo es ácido retinoico.

11. Composición según la reivindicación 10, **caracterizada** porque está en forma de una emulsión que contiene en peso preferentemente de 0,010% a 0,07% de ácido retinoico puro, y más de 5%, preferentemente de 7 a 90%, de aceite peroxidado.

12. Composición según la reivindicación 10, **caracterizada** porque está en forma de un gel que contiene de 0,010% a 0,07% en peso de ácido retinoico puro para 40 a 97% de aceite peroxidado.

13. Utilización de un lípido peroxidado tal como el definido en una de las reivindicaciones 1 a 5, para la preparación de una composición farmacéutica de uso tópico que contiene más de 5% en peso de dicho lípido peroxidado, destinada a prevenir y/o tratar la irritación de la piel debida a un principio activo farmacéutico, en particular dermatológico incluido en dicha composición y seleccionado de entre el grupo constituido por la capsicina, por los retinoides sintéticos,

## ES 2 333 641 T3

por el ácido retinoico, por el peróxido de benzoilo, por la nicotinamida, por el ácido salicílico, por la hidroquinona, y por el 5-fluoro-uracilo.

5 14. Utilización según la reivindicación 13, **caracterizada** porque dicha composición está destinada a prevenir y/o a evitar las manifestaciones eczematosas, las formaciones de ampollas o de vesículas así como cualquier acción eritematosa relacionada con la aplicación tópica sobre la piel de dicho principio activo irritante.

10 15. Utilización según una de las reivindicaciones 13 ó 14, **caracterizada** porque dicho lípido peroxidado es tal como el definido en una de las reivindicaciones 2 a 5.

16. Utilización según una de las reivindicaciones 13 a 15, **caracterizada** porque dicho principio activo irritante está incluido en dicha composición farmacéutica, siendo esta última tal como la definida según una de las reivindicaciones 1 a 12.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65