



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 362 066**

② Número de solicitud: 200931040

⑤ Int. Cl.:

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 31/17 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 31/07 (2006.01)

A61K 36/00 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **23.11.2009**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **28.06.2011**

⑭ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
28.06.2011

⑰ Solicitante/s: **Juan Barroso Abril**
c/ Pantano de la Serena, 46
06010 Badajoz, ES

⑱ Inventor/es: **Barroso Abril, Juan**

⑳ Agente: **Pons Ariño, Ángel**

㉔ Título: **Preparación combinada para el tratamiento de la psoriasis.**

㉖ Resumen:

Preparación combinada para el tratamiento de la psoriasis.

Uso de una preparación combinada de una composición farmacéutica (composición I) que comprende urea, beta-metasona dipropionato y un agente retinoide emulsionados con un excipiente oleo acuoso (O/W), y una composición farmacéutica (composición II) que comprende un extracto de *Saccharum cylindricum*, un extracto de papaya y un extracto de alga parda, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la psoriasis.

ES 2 362 066 A1

DESCRIPCIÓN

Preparación combinada para el tratamiento de la psoriasis.

5 La presente invención se encuentra dentro del campo de la farmacia y de la medicina, y se refiere a una preparación combinada que comprende una composición farmacéutica de urea, betametasona dipropionato y ácido retinoico en una emulsión oleo acuosa, y una composición oleoacuosa que comprende un extracto de *Saccharum cylindricum*, para el tratamiento de la psoriasis.

10 **Estado de la técnica anterior**

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria y proliferativa de la piel, de etiología desconocida, para la que no se conoce cura definitiva, por lo que los objetivos actuales son controlar los síntomas, inducir la remisión de las lesiones y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Aunque la causa de la psoriasis es desconocida, parece que sobre una predisposición genética podrían existir ciertos factores exógenos que harían que la enfermedad se manifestara o rebrotara, tales como traumatismos, luz, infecciones, alteraciones endocrinas y metabólicas, alcohol y tabaco, determinados fármacos y estrés. En el desarrollo del proceso se producen dos hechos fundamentales: hiperproliferación epidérmica y presencia de filtrado inflamatorio. La presentación clínica puede ser muy variable, siendo la psoriasis vulgar la forma más frecuente, alcanzando según las estadísticas el 68% de los casos totales, y la psoriasis en gotas ocupa el segundo lugar, con un 17% de los casos totales. La evolución es impredecible, siguiendo en general un curso crónico con remisiones espontáneas que varían del 17% al 54% según los estudios, pudiendo mantenerse de 1 a 54 años.

25 Los corticoides constituyen el grupo terapéutico más empleado en el tratamiento tópico de la psoriasis. Si se tiene en cuenta que el 75% de los pacientes tienen afectado menos del 20% de la superficie corporal, el tratamiento tópico tiene una importancia capital.

La betametasona dipropionato es un derivado tópico de la betametasona, un glucocorticoide sintético que se utiliza como agente inmunosupresor y anti-inflamatorio, que tiene una pequeña actividad mineralcorticoide, pero que tiene una potencia esteroide clase III o alta según la clasificación de Mackenzie y Stoughton. La betametasona actúa reduciendo la inflamación al inhibir la liberación de las hidrolasas ácidas de los leucocitos, previniendo la acumulación de macrófagos en los lugares infectados, interfiriendo con la adhesión leucocitaria a las paredes de los capilares y reduciendo la permeabilidad de la membrana de los capilares, lo que ocasiona una reducción del edema. Además, la betametasona reduce la concentración de los componentes del complemento, inhibiendo la liberación de histamina y cininas, e interfiere con la formación de tejido fibroso. Los efectos anti-inflamatorios de los corticoides en general se deben a sus efectos sobre las lipocortinas, unas proteínas inhibitorias de la fosfolipasa A2. Las lipocortinas controlan la síntesis de potentes mediadores de la inflamación como los leucotrienos y las prostaglandinas, al actuar inhibiendo la síntesis de su precursor, el ácido araquidónico.

40 La actividad inmunosupresora de los corticoides se debe a que alteran la función del sistema linfático, reduciendo las concentraciones de inmunoglobulinas y del complemento, inhibiendo el transporte de los inmunocomplejos a través de las membranas capilares, reduciendo el número de linfocitos e interfiriendo con las reacciones antígeno-anticuerpo.

Tras su aplicación tópica, en función de las condiciones a las que se exponga el dipropionato de betametasona se degradará a varios productos finales. A pH superior a 7 se forma betametasona-17-dipropionato y/o betametasona-21-dipropionato, además de degradarse a otras sustancias no identificables en presencia de una base no acuosa y agentes oxidantes. Sus posibilidades de sensibilización son escasas, y la taquifilaxia, esto es, la disminución de la eficacia a medida que se utiliza el corticoesteroide, no se ha podido evidenciar.

50 Es conocido que la urea tiene numerosas cualidades útiles en dermatología, destacando su efecto humectante, queratolítico, descamativo, antipruriginoso y antimicrobiano (Raab 1989. *Hautarzt* 40 Suppl 9:23-6; Schroder 1983. *Fortschr Med.* Mar 24; 101(11):491-3) cuya duración e intensidad dependerá del tipo de vehículo (lociones, cremas, geles o ungüentos) así como de su concentración en dicho vehículo (Couteau *et al.*, 2006. *Drug Dev Ind Pharm.* Feb; 32 (2):239-42; Wohlrab 1989. *Hautarzt* 40 Suppl 9:35-41). Aumenta la hidratación del estrato córneo (*stratum corneum*) disminuyendo la pérdida transepidérmica de agua, tanto en pieles sanas como en pieles dañadas. Su aplicación regular sobre piel sana aumenta la hidratación y la suavidad de la zona tratada en comparación a su condición previa y con la piel no tratada (Puschmann & Gogoll 1989. *Hautarzt* 40 Suppl 9:67-70). Este aumento de la hidratación, a su vez, se acompaña de una reducción de la descamación y de una mejora de la función barrera de la piel con disminución de la susceptibilidad a los agentes irritantes (Savic S *et al.*, 2004. *Int J Pharm.* 271 (1-2):269-80; Serup 1992. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*; 177:29-33; Loden 1996. *Arch Dermatol Res.* 288(2):103-7; Loden 2003. *Am J Clin Dermatol.* 4(11):771-88). En la psoriasis, además de por sus propiedades proteolíticas y queratolíticas la urea es efectiva por su influencia en la proliferación y diferenciación epidérmica que en estos enfermos se encuentra en exceso (Hagemann & Proksch. 1996. *Acta Derm Venereol.* 1996; 76(5):353-6).

65 El estrato córneo, la capa más externa de la piel, es una membrana multicelular de pisos de células metabólicamente activas, en las que las células de la superficie se pierden por descamación, pero son reemplazadas a un ritmo similar por las células epidérmicas subyacentes, para mantener un grosor y un número constante de células en el estrato córneo. Las alteraciones en el ritmo de descamación pueden causar enfermedades. En algunas enfermedades cutáneas como

ciertas formas de ictiosis, la psoriasis y dermatitis atópica, es posible la formación de capas cornificadas deterioradas, que existan lípidos dañados, y que aumente el flujo pasivo del agua. Incrementando los niveles de lípidos del estrato córneo, se podría conseguir una recuperación en la función barrera, el mantenimiento de la flexibilidad del estrato córneo y la permanencia de la actividad enzimática vital para que el estrato córneo resista la sequedad y regule los procesos descamativos.

La urea es una sustancia incolora e inodora que se presenta sólida a temperatura ambiente. Su aplicación carece de riesgos dado que no es tóxica y apenas reactiva. En formulaciones farmacéuticas más estrictas, la urea se considera una “sustancia problemática”, puesto que es débilmente higroscópica y en forma de cristales gruesos o aterronada no es fácil de pulverizar. Si se incluye en una pomada anhidra puede ejercer un efecto de papel abrasivo cuando se aplica sobre la piel. No obstante, en formulaciones con agua, la urea se disuelve en la fase acuosa de la crema. Sin embargo, la estabilidad de la urea constituye en cierto modo un problema: en formulaciones con agua almacenadas durante mucho tiempo, la urea puede descomponerse en dióxido de carbono y amoniaco, con el posible incremento subsiguiente del pH hasta valores tan elevados como 9.

Aparte de las propiedades galénicas especiales, la selección de un tipo de emulsión desempeña un papel primordial en la consecución del efecto deseado con el preparado de urea. La penetración de los principios activos depende del grado de cesión de urea a partir de la pomada o la crema (liberación), así como de la penetrabilidad de la emulsión. La urea es liberada más rápidamente y a mayores concentraciones a partir de una emulsión aceite en agua (O/W) que de una emulsión agua en aceite (W/O). Incluso después de un período de penetración prolongado, la mayor parte de la urea se detecta en las capas superiores del estrato córneo de la piel. Aunque la liberación de urea a partir de emulsiones agua en aceite requiere más tiempo, penetra en mayores cantidades en la piel y se distribuye más uniformemente.

La diferente cinética de penetración, en relación con la base de la pomada, es terapéuticamente significativa; la aplicación de urea en forma de emulsiones aceite en agua y lociones produce ante todo un mayor grado de hidratación (efecto inicial). No obstante, el uso de emulsiones agua en aceite como vehículo para la urea permite un incremento más intensivo y persistente de la capacidad de fijación de agua en la capa córnea de la piel (*stratum corneum*). La eficiencia terapéutica de la urea en emulsiones agua en aceite mejora por el efecto oclusivo de dichas emulsiones.

El término retinoides se aplica a una familia de sustancias que comprenden sustancias como retinol, retinal y sus isoformas, incluyendo el retinil-éster, ácido alltrans retinoico, ácido 13-cis-retinoico y ácido 9-cis-retinoico. Recientemente se han desarrollado nuevas moléculas, como el ácido 3,4 dihidroretinoico, y el 14-hidroxi-retro-retinol, que son retinoides selectivos contra receptor. El ácido retinoico es una de las formas activas de la vitamina A, junto con las mahanas y el retinal. Los retinoides ejercen sus efectos sobre células blanco mediante la unión a receptores nucleares de retinoides, que incluyen 2 tipos: los receptores de ácido retinoico (RAR) y los receptores de retinoides X (RXR). Luego de la unión del ligando, se forman dímeros RXR-RAR capaces de regular la expresión de genes involucrados en el crecimiento y la diferenciación. Los RAR son factores de transcripción regulados por ligandos que pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares, que comprende 49 miembros en el genoma humano. Los receptores de retinoides pueden considerarse blancos terapéuticos en muchas enfermedades, como la hiperproliferación cutánea y el cáncer. El empleo del ácido retinoico como un principio activo de uso tópico para combatir la psoriasis es bastante antiguo (Stüttgen 1962. *Dermatologica* 124:65-80). Con respecto a la psoriasis, el retinoides más empleado es el tazaroteno, retinoides acetilénicos de tercera generación (Krueger *et al.*, 1998. *Arch Dermatol* 134: 57-60), y en Suecia se registró un retinoides aromático tópico, denominado motretinid (Tasmaderm).

Los estudios controlados realizados con formulaciones de tazaroteno en gel acuoso a concentraciones de 0.01%, 0.05% y 0.1% y el vehículo solo, aplicados a placas de psoriasis una o dos veces al día, han mostrado que:

- el gel de tazaroteno al 0.01% tiene sólo una mínima eficacia,

- las aplicaciones con gel de tazaroteno al 0.05% y 0.1%, una o dos veces al día, produjeron una reducción significativa de la infiltración, descamación y eritema de la placa. Los efectos se observaban a la semana de tratamiento.

Los efectos secundarios más comunes del tratamiento con agentes retinoides son reacciones inflamatorias locales, de carácter reversible al suspender el tratamiento. Puede también reportarse la sensación transitoria de quemaduras, prurito, así como eritema y descamación de la piel. Pacientes con piel muy sensible pueden presentar irritación excesiva, en cuyo caso se sugiere una adaptación progresiva.

En casos de piel seca o presencia de dermatosis crónicas se recomienda el uso de emulsiones agua en aceite (W/O). En éstas, la fase interna consiste en gotitas de agua rodeadas por la fase oleosa. Las emulsiones agua en aceite no se absorben con tanta rapidez en la piel. Forman una película oleosa protectora (efecto oclusivo) que reduce la pérdida transepidérmica de agua (TEWL). Garantizan una intensa hidratación cutánea y generan un cociente aceite/humedad equilibrado. En función de estas características, las emulsiones agua en aceite son muy eficaces en el tratamiento de procesos cutáneos secos. Son adecuadas para liberar principios activos en la piel y no pueden ser lavadas con agua sola.

Descripción de la invención

La presente invención proporciona una preparación combinada, también llamado *kit of parts*, o conjunto de composiciones farmacéuticas, para el tratamiento de la psoriasis.

Por tanto, un primer aspecto de esa invención se refiere a una preparación combinada, de ahora en adelante preparación combinada de la invención, de una composición farmacéutica de urea, betametasona dipropionato y un agente retinoide emulsionados con un excipiente oleo acuoso (O/W) (composición farmacéutica I de la invención), y una composición farmacéutica que comprende un extracto de *Saccharum cylindricum*, un extracto de papaya y un extracto de alga parda (composición farmacéutica II de la invención).

En una realización preferida, el agente retinoide de la composición farmacéutica I de la invención se selecciona de la lista que comprende: tretinoína, isotrenina, adapaleno, tazaroteno, retinaldehído y ácido retinoico, o cualquiera de sus combinaciones. En otra realización preferida el agente retinoide es la tretinoína (también llamado ácido trans-retinoico (ATRA)). En otra realización preferida el agente retinoide es el ácido retinoico, o cualquiera de sus sales, profármacos, derivados, análogos, o de sus combinaciones. En otra realización preferida, las concentraciones de la urea se encuentran entre el 1% y el 40% en peso, más preferiblemente entre el 1% y el 20% en peso, y aún más preferiblemente, es de el 10% en peso. En otra realización preferida, la concentración de la betametasona dipropionato es de entre un 0,05% y un 1% en peso, más preferiblemente de entre un 0,07% y un 0,7% en peso, y aún más preferiblemente de un 0,5%. En otra realización preferida, la concentración del agente retinoide es de entre 0,01% y 0,2% en peso, más preferiblemente de entre un 0,05% y un 0,15% en peso, y aún más preferiblemente de 0,1%.

La composición farmacéutica (I) de la invención comprende, por tanto, urea, betametasona dipropionato y un agente retinoide emulsionados con un excipiente oleo acuoso (O/W). En esta memoria se entiende por “retinoides” ó “agentes retinoides” cualquier compuesto que ejerza sus efectos sobre células blanco mediante la unión a receptores nucleares de retinoides, que incluyen 2 tipos: los receptores de ácido retinoico (RAR) y los receptores de retinoides X (RXR). Entre los agentes retinoides se encuentran, pero sin limitarse, la tretinoína, isotrenina, adapaleno, tazaroteno, retinaldehído y el ácido retinoico.

El término “emulsión” se refiere a un sistema de dos fases que consta de dos líquidos parcialmente miscibles, uno de los cuales es dispersado en el otro en forma de glóbulos. La fase dispersa, discontinua o interna es el líquido desintegrado en glóbulos. El líquido circundante es la fase continua o externa. Un “agente emulsivo” es una sustancia que se suele agregar a una de las fases para facilitar la formación de una dispersión estable. Tal y como se emplea en esta memoria, el término “emulsión O/W”, o también denominada “crema O/W”, “crema emoliente O/W”, “excipiente oleo acuoso”, “excipiente O/W”, “excipiente cremoso O/W”, “excipiente emoliente O/W” y/o “excipiente graso”, se refiere a emulsiones en las que la fase oleosa se encuentra dispersa en la fase acuosa, que es la fase continua. En la presente invención, la emulsión oleo acuosa actúa como vehículo farmacéutico. El vehículo farmacéutico, o excipientes, son sustancias que se emplean en las formulaciones farmacéuticas para diluir el complejo total hasta un volumen o peso determinado. Cuando la fórmula farmacéutica es líquida, el diluyente se conoce como vehículo; cuando el producto final es de consistencia sólida o blanda, se denomina excipiente. Generalmente los vehículos son sustancias inertes o de acción análoga, pero débil en comparación con el principio o los principios activos. Como se emplea aquí, el término “principio activo”, “sustancia activa”, “sustancia farmacéuticamente activa”, “ingrediente activo” ó “ingrediente farmacéuticamente activo” significa cualquier componente que potencialmente proporcione una actividad farmacológica u otro efecto diferente en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento, o prevención de una enfermedad, o que afecta a la estructura o función del cuerpo del hombre u otros animales.

La composición farmacéutica (II) de la invención comprende un extracto de *Saccharum cylindricum*, un extracto de papaya y un extracto de alga parda. *Saccharum cylindricum* es una planta (reino *Viridiplantae*) de la clase *Liliopsida*, orden *Poales*, familia *Poaceae* y género *Saccharum*. Es una planta rica en potasio que sobrevive en las regiones áridas, y estimula la bomba iónica que abre y cierra el paso de agua en las células, alisando e hidratando la piel. La papaya (*Carica papaya*) es una planta (reino *Viridiplantae*) del orden *Brassicales*, familia *Caricaceae* y género *Carica*. El extracto de papaya tiene un efecto “alisante”, atenuando las imperfecciones y rugosidades de la piel. En esta memoria, se entiende por “alga parda” cualquier organismo eucariota perteneciente al phylum *Phaeophyceae*, como por ejemplo, pero sin limitarnos, algas del género *Fucus* y *Laminaria*. El extracto de alga parda tiene un efecto de cohesión de las células.

Los extractos consisten en la fracción no volátil de los principios activos, es decir, aquellos que por no ser volátiles o ser inestables con la temperatura, no se pueden obtener mediante destilación, sino que se obtienen mediante diversas técnicas conocidas por los expertos en la materia, como por ejemplo, pero sin limitarnos, extracción con fluidos supercríticos, extracción por solución, extracción sólido-líquido, extracción líquido-líquido, extracción por centrifugación, y extracción en fase sólida.

Otro aspecto de la invención se refiere a la preparación combinada de la invención para su uso simultáneo, separado o secuencial como medicamento, o alternativamente, al uso de la preparación combinada de la invención para la elaboración de un medicamento.

Otro aspecto de la invención se refiere a la preparación combinada de la invención para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de la psoriasis, o alternativamente, al uso de la preparación combinada de la invención para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la psoriasis.

ES 2 362 066 A1

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de la preparación combinada (composición I y II) de la invención, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la psoriasis, donde la composición II de la invención se administra, en la región corporal afectada de psoriasis, dos veces al día durante tres días, y posteriormente se administra la composición I de la invención dos veces al día durante 21 días.

5 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra “comprende” y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la
10 presente invención.

Ejemplos

15 A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por el inventor.

Ejemplo 1

20 *Elaboración de la composición (I) de la invención*

Materiales

25	Ácido retinoico ó tretinoína	0,1%
	Urea	10%
	Betametasona dipropionato	0,5%
30	butilhidroxitolueno (BHT)	0,03%
	Emulsión O/W, c.s.p.	200 g

35 Para la emulsión O/W:

	- NEO PCL® autoemulsionable O/W	22%
40	- Aceite de almendras dulces	3%
	- Propilenglicol	5%
	- Agua purificada, c.s.p.	179 g

45 Fundir sobre baño maría a unos 70°C el NEO PCL® O/W y el aceite de almendras dulces (fase oleosa).

Disolver la urea en el agua purificada, mezclar con la mitad del propilenglicol (fase acuosa) y calentar aproximadamente a la misma temperatura.

50 Adicionar lentamente la fase acuosa sobre la oleosa fundida, que previamente habremos retirado del baño, agitando enérgicamente con la varilla hasta que la emulsión adquiera consistencia de crema.

55 Finalmente, pulverizar finamente y mezclar bien en un mortero la tretinoína, el BHT y la betametasona dipropionato, interponer en el resto del propilenglicol, formando una pastita, y agregar poco a poco la crema anterior ya fría, homogeneizando mediante agitación con el pistilo.

Ejemplo 2

60 *Elaboración de la composición (I) de la invención*

Materiales

65	Ácido retinoico ó tretinoína	0,1%
	Urea	10%

ES 2 362 066 A1

	Betametasona dipropionato	0,5%
	butilhidroxitolueno (BHT)	0,03%
5	Emulsión O/W, c.s.p.	200 g

Para la emulsión O/W:

10	- Cera LAN ETTE SX®	15%
	- Oleato de decilo	15%
	- Propilenglicol	5%
15	- Agua purificada, c.s.p.	179 g

20 Fundir sobre baño maría a unos 70°C la cera LANETTE SX® y el oleato de decilo (fase oleosa).

Disolver la urea en el agua purificada, mezclar con la mitad del propilenglicol (fase acuosa) y calentar aproximadamente a la misma temperatura.

25 Adicionar lentamente la fase acuosa sobre la oleosa fundida, que previamente habremos retirado del baño, agitando enérgicamente con la varilla hasta que la emulsión adquiera consistencia de crema.

30 Finalmente, pulverizar finamente y mezclar bien en un mortero la tretinoína, el BHT y la betametasona dipropionato, interponer en el resto del propilenglicol, formando una pastita, y agregar poco a poco la crema anterior ya fría, homogeneizando mediante agitación con el pistilo.

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una preparación combinada de:

- 5 a. una composición farmacéutica (composición I) que comprende urea, betametasona dipropionato y un agente retinoide emulsionados con un excipiente oleo acuoso (O/W), y
- 10 b. una composición farmacéutica (composición II) que comprende un extracto de *Saccharum cylindricum*, un extracto de papaya y un extracto de alga parda.

15 2. Una preparación combinada según la reivindicación anterior, donde el agente retinoide de la composición I se selecciona de la lista que comprende: tretinoína, isotrenina, adapaleno, tazaroteno, retinaldehído y ácido retinoico, o cualquiera de sus combinaciones.

3. Una preparación combinada según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde el agente retinoide de la composición I es la tretinoína.

20 4. Una preparación combinada según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde el agente retinoide de la composición I es el ácido retinoico.

5. Una preparación combinada según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde las concentraciones de la urea se encuentran entre el 1% y el 40% en peso.

25 6. Una preparación combinada según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde las concentraciones de la urea de la composición I se encuentran entre el 1% y el 20% en peso.

30 7. Una preparación combinada según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde la concentración de la urea de la composición I es del 10% en peso.

8. Una preparación combinada según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde la concentración de la betametasona dipropionato de la composición I es de entre un 0,05% y un 1% en peso.

35 9. Una preparación combinada según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde la concentración de la betametasona dipropionato de la composición I es de entre un 0,07% y un 0,7% en peso.

10. Una preparación combinada según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde la concentración de la betametasona dipropionato de la composición I es de un 0,5% en peso.

40 11. Una preparación combinada según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde la concentración del agente retinoide de la composición I es de entre un 0,01% y un 0,2% en peso.

45 12. Una preparación combinada según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde la concentración del agente retinoide de la composición I es de entre un 0,05% y un 0,15% en peso.

13. Una preparación combinada según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde la concentración del agente retinoide de la composición I es de 0,1% en peso.

50 14. El uso de una preparación combinada según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para la elaboración de un medicamento.

55 15. El uso de una preparación combinada según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la psoriasis.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 200931040

②② Fecha de presentación de la solicitud: 23.11.2009

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl. : Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ES 2083333 A1 (BEGOÑA GOZALO CORRAL) 01.04.1996, todo el documento.	1
A	ES 2316312 A1 (IGNACIO UMBERT MILLET) 01.04.2009, todo el documento.	1
A	EP 1867322 A1 (FERNANDEZ RODRIGUEZ, M.CRISTINA) 19.12.2007, todo el documento.	1

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe
30.05.2011

Examinador
A. Amaro Roldan

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K9/06 (2006.01)
A61K31/17 (2006.01)
A61K31/573 (2006.01)
A61K31/07 (2006.01)
A61K36/00 (2006.01)
A61P17/06 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, BIOSIS, EMBASE, NPL

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 30.05.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-15	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-15	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	ES 2083333 A1 (BEGOÑA GOZALO CORRAL)	01.04.1996
D02	ES 2316312 A1 (IGNACIO UMBERT MILLET)	01.04.2009
D03	EP 1867322 A1 (FERNANDEZ RODRIGUEZ, M.CRISTINA)	19.12.2007

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente invención se refiere a una preparación combinada de a) una composición farmacéutica I que comprende urea (1-40%), betametasona dipropionato (0,05-1,0%) y un agente retinoide (0,01-0,2%) emulsionados con un excipiente oleo acuoso, y b) una composición II que comprende un extracto de *Saccharum cylindricum*, un extracto de papaya y un extracto de alga parda (reivindicaciones 1-13), así como el uso de dicha preparación combinada para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la psoriasis (reivindicaciones 14-15).

D01 se refiere a una crema para el tratamiento de la psoriasis que está constituida por la mezcla de 0,2 g de ácido retinoico, con 1 g de dipropionato de betametasona y 20 g de urea, añadiendo 200 ml de excipiente graso de tipo mustela, conservándose el producto obtenido en nevera.

D02 se refiere a una composición dermatológica para el tratamiento de patologías de inflamación de la piel entre las que se menciona la psoriasis. Comprende un antiinflamatorio, como la indometacina; uno o varios principio activos, al menos un corticoide y un antibiótico; y una combinación de antioxidantes tópicos para potenciar el efecto antiinflamatorio, seleccionados entre varios entre los que está el extracto de papaya. Además comprende al menos una sustancia antioxidante como el manganeso y al menos una sustancia bloqueante del factor de necrosis tumoral alfa.

D03 se refiere a una composición farmacéutica de uso tópico para el tratamiento sintomático de la psoriasis elaborada a partir de urea (3-9%), ácido salicílico (1-9%) propilenglicol (1-9%), Span-80 (3-12%)vaselina filante (6-19%), miristato de isopropilo (2-10%), aceite de rosa mosqueta (2-3 gotas) y agua, que aúna los efectos queratolíticos, antiinflamatorios, antisépticos, emolientes hidratantes y regeneradores de todos sus ingredientes y aumenta sus efectos beneficiosos sobre la psoriasis.

NOVEDAD Y ACTIVIDAD INVENTIVA

Los documentos citados solo muestran el estado general de la técnica y no se consideran de particular relevancia, ya que para una persona experta en la materia, no sería obvio aplicar las características de los documentos citados y llegar a la invención tal y como se menciona en las reivindicaciones 1-15. Por lo tanto, el objeto de la presente solicitud cumple los requisitos de novedad y de actividad inventiva de acuerdo con los Artículos 6-8 de la Ley de Patentes 11/1986.