

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 474**

51 Int. Cl.:

**A61K 33/38** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61P 17/02** (2006.01)

**A61P 17/04** (2006.01)

**A61K 36/185** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08011814 .4**

96 Fecha de presentación: **01.07.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2011504**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.01.2009**

54 Título: **Producto dermatológico para el tratamiento y/o cuidado de la piel con neurodermitis**

30 Prioridad:  
**06.07.2007 DE 102007031650**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**26.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**26.04.2012**

73 Titular/es:  
**STADA ARZNEIMITTEL AG  
STADASTRASSE 2-18  
61118 BAD VILBEL, DE**

72 Inventor/es:  
**Hansen, Peter;  
Heppner, Andrea;  
Rillmann, Thomas y  
Schumann, Christof**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

ES 2 379 474 T3

## DESCRIPCIÓN

Producto dermatológico para el tratamiento y/o cuidado de la piel con neurodermitis

5 La invención se refiere a una composición que comprende partículas de plata de un tamaño medio de partículas de 1 a 100 µm y aceite de onagra. La invención también se refiere al uso de una tal composición como medicamento para el cuidado de la piel, especialmente para el cuidado de estados de sequedad de la piel. La invención asimismo se refiere al uso de partículas de plata de un tamaño medio de partículas de 1 a 100 µm en combinación con aceite de onagra para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la neurodermitis.

10 La piel seca es áspera, brillante o agrietada a la vista, en ocasiones también enrojecida o escamosa. Con piel seca pueden formarse o profundizarse las arrugas. Aunque la piel seca no solo constituye un inconveniente cosmético, porque la piel seca puede volverse sensible, tensarse y presentar picazón. Además, la piel seca tiende a inflamarse y puede favorecer la formación de eczemas.

La piel seca puede producirse a causa de la predisposición, con frecuencia se presenta en personas de mayor edad en las que la epidermis ya no produce suficientes lípidos y puede estar ocasionada por medidas excesivas de cuidado, el aire seco como también debido a daños por radiación UV.

15 Por lo general se usan productos para el cuidado de la piel seca que compensan la pérdida de humedad de la piel y protegen la epidermis del resaca. Para ello habitualmente se usan emulsiones de agua en aceite que deben suministrar humedad y grasa a la piel y deben estabilizar la barrera de la capa córnea. Tales productos para el cuidado de la piel no contienen alcohol.

20 La neurodermitis es una enfermedad de la piel cuyos síntomas son eczemas enrojecidos, escamosos y en ocasiones también supurativos en la piel y un prurito frecuentemente muy molesto. Otras denominaciones usuales para la neurodermitis son eczema atópico, dermatitis atópica y eczema endógeno. La neurodermitis constituye una reacción inflamatoria crónica de la piel.

25 La neurodermitis con frecuencia se produce por primera vez en niños pequeños, pero también los jóvenes y los adultos pueden padecer por primera vez una neurodermitis. Los síntomas de la enfermedad pueden manifestarse en las personas afectadas con diferente expresión y en diferentes áreas de la piel. La neurodermitis puede presentarse en episodios de diferente duración e intensidad.

30 La neurodermitis manifiesta síntomas especialmente en una piel muy sensible y seca que con frecuencia también está enrojecida. El problema principal para los afectados con frecuencia es el intenso prurito. Al rascar la piel esta puede agrietarse, por lo que en ocasiones se pueden originar eczemas que frecuentemente supuran y a su vez empeoran el prurito. Las áreas de la piel afectadas con mayor frecuencia por neurodermitis son los pliegues de los brazos, los huecos poplíteos así como las zonas del cuello y de la cara.

35 Aunque la causa de la neurodermitis hasta ahora no ha sido aclarada totalmente, se parte del supuesto que sea provocada por factores genéticos así como por influencias ambientales. Se presupone en ese caso que los afectados debido a su predisposición genética pueden presentar reacciones más fuertes a determinadas influencias ambientales que otros.

40 En el estado de la técnica se conocen muchas posibilidades de tratamiento de la neurodermitis que incluyen además de terapias medicamentosas también evitar determinados productos alimenticios así como factores externos de irritación, o sea, estrés. Como terapia medicamentosa con frecuencia se trata la neurodermitis con pomadas de cortisona. En caso de episodios graves también puede ser factible una administración oral de medicamentos que contienen cortisona. Pero la desventaja de un tratamiento con cortisona es que frecuentemente solo puede usarse durante poco tiempo en los casos de episodios agudos de neurodermitis y conlleva un adelgazamiento de la piel, un crecimiento excesivo de vello, bandas de estiramiento así como una supresión parcial del sistema inmunitario local. Con usos más prolongados de preparados que contienen cortisona también puede producirse un daño sistémico del organismo, como por ejemplo daños hepáticos o bien la provocación de un glaucoma. Pero también se conocen de 45 la técnica anterior otras terapias medicamentosas, como por ejemplo un tratamiento con preparados de sustancias de curtidor o preparados con aceite de esquiso. Pero la desventaja de estos métodos de tratamiento es que estas preparaciones no son neutras al olfato. Como otra terapia medicamentosa para el tratamiento de la neurodermitis se dispone de la administración de antihistamínicos. Pero una de las desventajas de este tratamiento es que produce cansancio. Dado que algunas de las personas afectadas por la neurodermitis presentan reacciones alérgicas a determinados productos alimenticios que intensifican los síntomas de la neurodermitis, también se produce una 50 mejoría de los síntomas neurodermíticos al prescindir de tales alimentos que producen alergias. Además existe la sospecha de que la neurodermitis empeora por estrés, de modo que evitar situaciones de estrés puede realmente producir un alivio de los inconvenientes producidos por la neurodermitis. Se observó especialmente la influencia del estrés sobre el estado de la piel de niños que padecen neurodermitis. También se conoce el tratamiento de la neurodermitis por cambio de clima y mediante terapias físicas. Se incluyen aquí, por ejemplo, el tratamiento de la 55 neurodermitis mediante estadias más prolongadas en zonas de montaña o bien baños en agua salada, preferentemente en el Mar del Norte. En general parecen ser recomendables las zonas cuyo aire contiene yodo. También la radicación con luz UV en altas dosis constituye una posibilidad de terapia de la neurodermitis. La

desventaja de este procedimiento terapéutico evidentemente es el dispendio que conlleva su realización, como, por ejemplo, una estadía terapéutica especial en otras zonas geográficas.

Un objetivo de la presente invención, por lo tanto, entre otros, es indicar un tratamiento de la neurodermitis que supere las desventajas de los procesos de tratamiento usuales de la neurodermitis. Debe ser de aplicación sencilla y no conllevar las desventajas conocidas de las terapias medicamentosas conocidas hasta ahora. Este objetivo se cumple mediante el uso de partículas de plata de un tamaño medio de 1  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$  en combinación con aceite de onagra para el tratamiento de la neurodermitis o bien para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la neurodermitis.

Otro objetivo de la presente invención radica en indicar un tratamiento de piel seca mejorado respecto de la técnica anterior y poner a disposición un producto dermatológico adecuado para ello. Este objetivo se cumple mediante el uso de partículas de plata de un tamaño medio de 1  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$  en combinación con aceite de onagra como producto dermatológico para tratar la piel seca, especialmente piel con neurodermitis.

De acuerdo con una forma de realización de la invención se utilizan partículas de plata con un tamaño medio de 1 a 100  $\mu\text{m}$  en combinación con aceite de onagra para el tratamiento de la neurodermitis o bien para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la neurodermitis.

En el estado de la técnica se conoce suficientemente el efecto antimicrobiano de la plata metálica (documentos US 2005/0271743 A1, US 2003/0180378 A1, DE 10 2005 008 299 A1). Aunque conforme la invención se emplean partículas de plata de un tamaño de 1  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$ , la así llamada microplata o Microsilver, en combinación con aceite de onagra para el tratamiento de la neurodermitis. Se encontró sorprendentemente que las partículas de plata con un tamaño medio de partículas de 1  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$  ejercen una influencia positiva sobre los trastornos que se presentan en el cuadro patológico de la neurodermitis, como formación de edema/pápulas, eritema/formación de eritemas, formación de costras, excoriaciones, liquenificación, prurito intensificado, sequedad (xerosis), descamación así como falta de sueño. Se determinó que la aplicación tópica de una composición que comprende partículas de plata de un tamaño medio de 1  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$  así como aceite de onagra ejerce una influencia positiva sobre los trastornos que se manifiestan en la neurodermitis. En estudios clínicos se observó que el índice de atopía de las personas que padecían de neurodermitis se redujo durante el tratamiento tópico con una composición que contenía microplata y aceite de onagra; incluso en muchos casos desaparecían por completo los trastornos de la neurodermitis.

De la técnica anterior se conoce la plata coloidal. La plata coloidal se compone de partículas de plata con carga eléctrica en agua. El tamaño de partícula de la plata en la plata coloidal oscila entre 1 y 10 nm. Con el uso tópico de esta plata coloidal, las partículas de plata pueden penetrar en capas más profundas de la piel. Hasta ahora se desconoce el efecto de estas nanopartículas de plata sobre la salud de los humanos cuando penetraron en el organismo. Pero se sabe que la plata a nano escala, la denominada plata coloidal, con concentraciones demasiado elevadas puede concentrarse en el organismo y produce las denominadas sedimentaciones de plata.

Las partículas de plata usadas según la invención de un tamaño de 1  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$  no presentan las desventajas que conlleva el uso de nanopartículas de plata de un tamaño de 1 a 100 nm. Las partículas de plata usadas según la invención son de tamaño tal que con el uso tópico no pueden penetrar en el cuerpo humano. No pueden ser absorbidas por la vía circulatoria sanguínea en el organismo.

Las partículas de plata de acuerdo con la presente invención presentan un tamaño medio de 1 a 100  $\mu\text{m}$ , preferentemente de 2  $\mu\text{m}$  a 20  $\mu\text{m}$  y en especial preferentemente de 2  $\mu\text{m}$  a 5  $\mu\text{m}$ . Se preparan de acuerdo con los procedimientos conocidos en el estado de la técnica. Forman parte de estos, a modo de ejemplo, la trituración mecánica en molinos coloidales así como la preparación electrolítica mediante diferentes procedimientos, como por ejemplo, con agua obtenida por ósmosis inversa o agua destilada a partir de vapor. También pueden usarse procedimientos puramente químicos para la preparación de partículas de plata de un tamaño de 1 a 100  $\mu\text{m}$  mediante la reducción de sales de plata.

Las partículas de plata de acuerdo con la presente invención preferentemente se componen de plata pura, pero también pueden contener una pequeña proporción de hasta 1% en peso de otros metales, como por ejemplo zinc y/o cobre. Es especialmente ventajoso que las partículas de plata presenten impurezas menores que 5 ppm, siendo especialmente ventajoso que estén compuestas de plata pura. Las posibles impurezas de las partículas de plata pueden ser, por ejemplo, potasio, sodio o cloro.

De acuerdo con una forma de realización de la invención, las partículas de plata existen en un tamaño medio de partículas de 1  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$  como partículas porosas. La porosidad interna media de las partículas de plata puede ser por ejemplo como mínimo 65%, especialmente 65 a 95%. Se prefiere especialmente una porosidad interna media de 85% a 95%. La porosidad de las partículas puede determinarse según el procedimiento descrito en el documento WO 2005/023213 en la página 7.

De acuerdo con una forma de realización de la invención, las partículas de plata empleadas se presentan como aglomerados de partículas primarias metálicas, cuyo diámetro medio de partícula se ubica entre 10 y 200 nm, preferentemente entre 15 y 80 nm.

Tales partículas de plata porosas se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2005/023213, especialmente mediante el procedimiento descrito en la página 10 del documento WO 2005/023213. Tales partículas de plata con un diámetro medio de partículas de 1 µm a 100 µm que presentan una porosidad interna puede adquirirse, por ejemplo, en la empresa Biogate.

- 5 De acuerdo con otra forma de realización preferida de la invención se emplea una combinación de las partículas de plata descritas con un tamaño medio de partículas de 1 a 100 µm y aceite de onagra para el tratamiento de la neurodermitis o bien para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la neurodermitis.

- 10 La combinación de aceite de onagra y osmolitos X de microorganismos extremófilos para el cuidado de la piel muy seca, irritada, escamosa y problemática se conoce del documento DE 10 2004 016 129 A1. Del documento EP 1 520 577 A1 se conoce la combinación de aceite de onagra y componentes no saponificables de otro aceite vegetal en una relación sinérgica así como su uso para el tratamiento de la piel seca.

Ahora se encontró, sorprendentemente, que el aceite de onagra en combinación con partículas de plata de un tamaño medio de 1 a 100 µm puede usarse para el tratamiento de la neurodermitis o bien para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la neurodermitis.

- 15 El tratamiento de la neurodermitis con una combinación de partículas de plata de un tamaño medio de 1 a 100 µm y aceite de onagra puede ser con fines farmacéuticos como también cosméticos y se lleva a cabo mediante la aplicación tópica de las partículas de plata en combinación con aceite de onagra sobre las partes neurodermíticas de la piel.

- 20 También de acuerdo con otra forma de realización de la invención se usa una combinación de las partículas de plata descritas con un tamaño medio de partículas de 1-100 µm y aceite de onagra para el cuidado de la piel seca, especialmente para partes neurodermíticas de la piel o bien para la preparación de un medicamento para el cuidado y/o el tratamiento de la piel seca, especialmente para piel afectada por neurodermitis.

Otro objeto de la presente invención son composiciones estables que comprenden las partículas de plata descritas con un tamaño medio de partículas de 1 a 100 µm así como aceite de onagra.

- 25 De la técnica anterior se conocía que el aceite de onagra contiene una gran cantidad de ácidos grasos insaturados, especialmente una proporción elevada de ácido cis-linoleico. De esa manera es muy propenso a descomponerse, especialmente a la descomposición oxidativa que es acelerada por la presencia de metales de acción catalítica en las composiciones que contienen aceite de onagra.

- 30 Sorprendentemente se descubrió ahora que mediante la combinación de partículas de plata de un tamaño medio de 1 µm a 100 µm y aceite de onagra a pesar de ello se obtienen composiciones estables.

- 35 Además se encontró sorprendentemente que el uso de estas composiciones de acuerdo con la invención tienen un efecto positivo en el tratamiento de la piel seca, especialmente en partes neurodermíticas de la piel y el tratamiento de la neurodermitis. Se descubrió especialmente que el uso de las partículas de plata descritas de un tamaño medio de 1 a 100 µm y aceite de onagra disminuyen o bien producen la desaparición de los trastornos que se presentan en casos de neurodermitis, como formación de edema/pápulas, enrojecimiento/formación de eritema, formación de costras, excoiaciones, liquenificación, prurito intensificado, sequedad (xerosis), descamación así como falta de sueño. Se encontró que la aplicación tópica de una composición que contiene tanto las partículas de plata descritas de un tamaño medio de partículas de 1 a 100 µm así como aceite de onagra puede usarse exitosamente para el cuidado de la piel seca, especialmente en partes neurodermíticas de la piel y el tratamiento de la neurodermitis. Su uso produce una disminución de la reacción inflamatoria crónica de la piel.

- 40 Las composiciones de acuerdo con la invención o bien las sustancias terapéuticas que contienen las partículas de plata y el aceite de onagra descritos se presentan de acuerdo con una forma de realización preferida como emulsión de aceite en agua, especialmente como emulsión alcohólica de aceite en agua. Los productos para el cuidado de la piel seca y para el tratamiento de la neurodermitis conocidos de la técnica anterior se formularon como emulsión de agua en aceite, para que la fase oleosa esté en contacto directo con la piel. Del mismo modo los productos para el cuidado de la piel seca, especialmente para la piel afectada por neurodermitis, así como los remedios para el tratamiento de la neurodermitis, no contienen alcohol, dado que el alcohol reseca la piel afectada por neurodermitis.

- 45 Sorprendentemente se encontró que en las composiciones de acuerdo con la invención que contienen las partículas de plata descritas y aceite de onagra que presentan una forma farmacéutica de aceite en agua, el alcohol contenido en las mismas no produce un resecamiento ulterior de la piel ni tampoco empeora los trastornos que conlleva el cuadro patológico de la neurodermitis, sino que además del efecto microbiológico tiene un agradable efecto refrescante y presenta una tolerancia absoluta en la piel. Las composiciones de acuerdo con la invención se caracterizan según una forma de realización porque presentan un contenido de alcohol de como mínimo 1% en peso, especialmente de 5-15% en peso.

- 50 Las composiciones de acuerdo con la invención se caracterizan según otra forma de realización preferida porque no incluyen emulsionantes de PEG, es decir emulsionantes a base de polietilenglicol, ni tampoco contienen

conservantes ni perfumes.

Las composiciones de acuerdo con la invención se formulan como formulaciones estables de partículas de plata, por ejemplo en forma de loción, pastas, ungüento, crema, emulsión, gel, polvo o suspensión.

- 5 Estable significa que la formulación es estable durante el almacenamiento, es decir que las partículas de plata no sedimentan durante el almacenamiento y el aceite de onagra eventualmente contenido no es disociado catalíticamente por la plata.

- 10 Las partículas de plata se presentan en las composiciones de la invención en cantidades de 0,001% en peso – 10% en peso, preferentemente de 0,01% en peso - 5% en peso y en especial preferentemente de 0,1% en peso - 1% en peso así como especialmente de 0,1% en peso - 0,5% en peso y de acuerdo con el uso reivindicado también se aplican preferentemente en este intervalo de cantidades.

El aceite de onagra existe en las composiciones de acuerdo con la invención en cantidades de 0,1% en peso - 30% en peso, en especial preferentemente de 1% en peso - 10% en peso y de acuerdo con el uso ulterior reivindicado también se aplica preferentemente en este intervalo de cantidades.

- 15 Los ensayos llevados a cabo por la solicitante en el marco de un estudio con diferentes composiciones que comprenden partículas de plata de un tamaño medio de partículas de 1 a 100 y aceite de onagra han demostrado una disminución muy significativa de los trastornos relacionados con la neurodermitis, como formación de edemas/pápulas, enrojecimiento/formación de eritemas, formación de costras, excoりaciones, liquenificación, prurito intensificado, sequedad (xerosis) así como falta de sueño. Se encontró que la aplicación tópica de una composición que comprende partículas de plata con un tamaño medio de partículas de 1 a 100 µm así como aceite de onagra reduce el índice de atopía de las personas que padecen neurodermitis mediante el uso tópico de esta composición y en muchos casos incluso soluciona los inconvenientes ocasionados por la neurodermitis.
- 20

Los siguientes ejemplos de composiciones de acuerdo con la invención y de ensayos realizados en el marco de un estudio deben aclarar la presente invención sin constituir limitación alguna.

Ejemplos 1-5: cremas

Sustancia de contenido (INCI)	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
Diestereato de poligliceril-3-metilglucosa	4,00	4,0	4,2	3,8	4,2
Glicéridos de coco hidrogenados	1,00	1,00	0,8	1,1	0,8
Palmitato de cetilo	1,00	0,9	0,8	1,2	0,9
Alcohol cetílico	3,00	2,5	2,5	3,2	3
Benzoato de alquilo C12-15	8,00	7,8	7,8	8,5	8,2
Aceite de semillas de Simmondsia Chinensis	6,00	5,5	5,5	6	6
Miristato de isopropilo	5,00	4,5	4,5	5	5
Octildodecanol, Echium Plantagineum, Cardiospermum Halicacabum Helianthus Annuus	2,00	1	1	0	0
Aceite de onagra	6,00	4,00	2,00	8,00	5,00
Acetato de tocoferilo	1,00	0,8	1,2	1,2	1
Microsilver	0,30	0,32	0,5	0,25	0,1
Agua	46,40	53,9	62,14	45,91	55,28
Goma de xantano	0,30	0,28	0,26	0,34	0,32

## ES 2 379 474 T3

Glicerina 99,5%	4,00	3,5	3,8	4,5	4,2
Alcohol desnaturalizado	12,00	10,00	3,00	11,00	0
Butilenglicol	0	0	0	0	6

Para la preparación de las emulsiones aceite en agua de acuerdo con los Ejemplos 1-5, a la Fase I homogeneizada y calentada a 70°C que se compone de diestearato de poligliceril-3-metilglucosa, glicéridos de coco hidrogenados, palmitato de cetilo, alcohol cetílico, benzoato de alquilo C12-15, aceite de semillas de Simmondsia Chinensis, miristato de isopropilo, aceite de onagra, acetato de tocoferilo y Microsilver, así como eventualmente octildodecanol, Echium Plantagineum, Cardiospermum Halicacabum y Helianthus Annuus, se adicionó bajo agitación la fase II calentada a 75°C que se compone de agua, goma de xantano, glicerina y finalmente butilenglicol. Se continuó homogeneizando la composición, a continuación se enfrió a 45°C y finalmente se adicionó alcohol desnaturalizado. Después de una homogeneización ulterior finalmente la masa se enfrió a temperatura ambiente bajo agitación.

### 10 Ejemplos 6-10: lociones

Sustancia de contenido (INCI)	Ejemplo 6 en peso [g/100g]	Ejemplo 7 en peso [g/100g]	Ejemplo 8 en peso [g/100g]	Ejemplo 9 en peso [g/100g]	Ejemplo 10 en peso [g/100g]
Diestereato de poligliceril-3-metilglucosa	3,00	3,00	3,2	2,8	2,8
Glicéridos de coco hidrogenados	0,75	0,75	0,7	0,8	0,8
Palmitato de cetilo	0,75	0,75	0,9	0,8	0,7
Alcohol cetílico	2,25	2,25	2,5	2,2	2,0
Benzoato de alquilo C12-15	8,00	8,00	7,8	8,5	8,2
Aceite de semillas de Simmondsia Chinensis	6,00	6,00	4,00	7,00	5,00
Miristato de Isopropilo	5,00	5,00	5,5	5,2	4,8
Octildodecanol, Echium Plantagineum, Cardiospermum Halicacabum Helianthus Annuus	2,00	2,00	2,5	1	0
Aceite de onagra	6,00	6,00	4,00	2,00	8,00
Acetato de tocoferilo	1,00	1,00	0,8	1,2	1,5
Microsilver	0,20	0,10	0,25	0,15	0,5
Agua	48,75	48,85	53,27	50,65	56,25
Goma de xantano	0,30	0,30	0,32	0,2	0,25
Glicerina 99,5%	4,00	4,00	3,8	3,5	4,2
Alcohol desnaturalizado	12,00	12,00	3,00	14,00	0
Butilenglicol	0	0	0	0	5,00

También estas lociones se preparan de acuerdo con las instrucciones de preparación de los ejemplos 1-5.

- 5 Se realizó un estudio con dos grupos de participantes A y B, cada uno con 15 individuos de ensayo adultos con leves alteraciones de la piel ocasionadas por la neurodermitis, como prurito, eritema, descamación y sequedad. No debían presentar ninguno de los criterios de exclusión siguientes: enfermedad orgánica aguda, embarazo y período de lactancia, sensibilización existente a sustancias contenidas en los productos de prueba, afecciones graves, aplicación de preparados y productos de cuidado dérmico que contengan principio activo hasta cuatro semanas antes de comenzar el ensayo así como el uso de medicamentos contra neurodermitis/atopía, como glucocorticoides, antialérgicos, inmunomodulares tópicos, etc.

En la siguiente Tabla se indica una lista de los participantes del grupo de participantes A:

Número	Sexo	Edad	Diagnóstico	Lugar de aplicación
1	Femenino		Neurodermitis	Brazos, piernas
2	Femenino	42	Neurodermitis	Brazos, dorso de la mano
3	Femenino	50	Neurodermitis	Brazos, piernas
4	Femenino	44	Neurodermitis	Brazos, piernas
5	Femenino	47	Neurodermitis	Brazos, piernas
6	Femenino	18	Neurodermitis	Brazos, piernas
7	Femenino	44	Neurodermitis	Frente, brazos
8	Femenino	42	Neurodermitis	Brazos, dorso de la mano
9	Masculino	43	Neurodermitis	Piernas
10	Masculino	40	Neurodermitis	Brazos, dorso de la mano
11	Masculino	46	Neurodermitis	Brazos
12	Femenino	28	Neurodermitis	Brazos
13	Femenino	38	Neurodermitis	Brazos, dorso de la mano
14	Femenino	36	Neurodermitis	Brazos, dorso de la mano
15	Femenino	66	Neurodermitis	Brazos, dorso de la mano

Tabla 1: individuos del grupo de participantes A

- 10 En la siguiente Tabla se indica una lista de los participantes del grupo de participantes B:

Número	Sexo	Edad	Diagnóstico	Lugar de aplicación
1	Femenino	34	Neurodermitis	Rostro, brazos y piernas
2	Femenino	20	Neurodermitis	Brazos
3	Femenino	19	Neurodermitis	Brazos, dorso de la mano
4	Femenino	45	Neurodermitis	Brazos, piernas
5	Masculino	34	Neurodermitis	Brazos, dorso de la mano
6	Femenino	55	Neurodermitis	Brazos
7	Femenino	50	Neurodermitis	Brazos, piernas
8	Femenino	19	Neurodermitis	Brazos, piernas
9	Femenino	34	Neurodermitis	Brazos, piernas
10	Femenino	39	Neurodermitis	Brazos, piernas, dorso de la mano
11	Femenino	49	Neurodermitis	Brazos, piernas

12	Femenino	46	Neurodermitis	Brazos, piernas
13	Masculino	35	Neurodermitis	Rostro, brazos, piernas
14	Femenino	44	Neurodermitis	Brazos, piernas
15	Femenino	36	Neurodermitis	piernas

Tabla 2: individuos del grupo de participantes B

Al principio del estudio se entregó a los individuos participantes de los grupos A y B el producto en crema según el Ejemplo 1 así como el diario para los individuos participantes con las instrucciones de aplicación para como mínimo una aplicación de 2 veces por día. Además se solicitó a los individuos participantes que prescindieran del uso de otros preparados en el área de ensayo durante el periodo del ensayo de aplicación.

Después de diez días se realizó un nuevo relevamiento del estado. Para ello se completó nuevamente el cuestionario de evaluación médica así como el cuestionario para el producto. Además se solicitó la devolución de los diarios de los individuos participantes.

Después se realizó en el grupo de participantes A la sustitución del producto por la loción según el Ejemplo 6 y en el grupo de participantes B la sustitución por la loción según el Ejemplo 7. Estas lociones se usaron durante 18 días con una aplicación de 2 veces por día. Después de la fase de aplicación se relevó nuevamente el índice atópico dentro del estudio dermatológico final así como también se solicitó la devolución de los diarios de los individuos participantes.

El índice de atopía determinado en el estudio se usó para la evaluación cualitativa y cuantitativa del grado de gravedad del eczema atópico, el SCORAD (= Severity Scoring of Atopic Dermatitis) modificado. La evaluación estandarizada se efectuó por medio de la indicación:

A) del grado de expresión de seis modificaciones morfológicas típicas, a saber: enrojecimiento de la piel, costras, infiltración superficial de la piel con áreas de piel más groseras, hinchazón/vesículas (en este caso: criterio de exclusión), excoriaciones de piel hasta el corión (en este caso: criterio de exclusión), sequedad (se releva en lugares no afectados de la piel). El grado de expresión es de 0-3, siendo los significados de 0 = inexistente, 1 = expresión suave, 2 = expresión de mediano grado y 3 = expresión marcada. La suma de los valores puede variar entre 0 y 10, definiéndose la expresión del edema o de las pápulas como criterio de exclusión, como referencia para un estado agudo de neurodermatitis de la piel que requiere tratamiento médico. Una excoriación hasta el corión se definió como criterio de exclusión en el marco de la revisión inicial. Las excoriaciones que se produjeron durante el transcurso del estudio motivaron una interrupción de 2 días del ensayo.

B) de la proporción de la superficie afectada de la piel (%) respecto de eritemas/costras/excoriaciones. La superación del valor total del SCORAD 50 debido a una expresión en grandes superficies también produce la exclusión del participante del ensayo.

C) de la evaluación subjetiva del prurito mediante una escala analógica visual de 0-10, además de la falta de sueño nocturna de 0-10. La evaluación del prurito > 7 y de la falta de sueño > 3 también produce la exclusión, dado que se presupone la necesidad de tratamiento médico, eventualmente artefactos.

El valor total máximo como SCORAD modificado es 50, como expresión de una expresión media del cuadro patológico atópico. Cálculo del índice:  $7A/2 + B/5 + C$ .

Las revisiones dermatológicas realizadas en forma concomitante con el estudio arrojaron que antes de comenzar el ensayo de aplicación las 30 personas del ensayo evidenciaron ya sea un enrojecimiento leve, descamación o sequedad y no pudieron comprobarse otras modificaciones patológicas de la piel. Tampoco durante el transcurso de las cuatro semanas del ensayo de uso se observaron modificaciones patológicas de la piel en ninguna de las 30 personas del ensayo. No fue necesario interrumpir los ensayos ni tampoco realizar tratamientos dermatológicos. Durante el control dermatológico final después de finalizado el ensayo, ninguna de las 30 personas del ensayo evidenciaron modificaciones patológicas adicionales de la piel. El preparado mencionado fue muy bien tolerado y no produjo modificaciones indeseadas de la piel en ninguna de las personas del ensayo.

Los criterios de evaluación dermatológicos registrados por el SCORAD modificado fueron:

- 1) edema/pápulas
- 2) enrojecimiento/eritema
- 3) formación de costras
- 4) excoriaciones



- 5) liquenificación
- 6) sequedad (xerosis)
- 7) prurito intensificado
- 8) falta de sueño

5 Otros criterios de evaluación subjetivos fueron:

- 1) nivel de gravedad de la enfermedad
- 2) enrojecimiento/eritema
- 3) sequedad
- 4) prurito

10 5) efecto del preparado de ensayo.

La evaluación de los criterios de evaluación subjetivos se efectuó por medio de los individuos participantes en el marco del registro que se efectúa todos los días en el diario de los participantes. La escala comprende el intervalo de 0-7, en el que las cifras significan 0 = inexistente y 7 = expresión muy marcada.

15 En las Tablas 3-7 se resumieron las apreciaciones de los criterios subjetivos de evaluación de los diarios de los participantes del grupo de participantes A que se elaboraron después de 10 días de uso de la crema según el Ejemplo 1 durante el período de 18 días de aplicación de la loción según el Ejemplo 2 desde el día 11 al día 28.

En la Tabla 3 se refleja el nivel de gravedad de la enfermedad de la piel evaluado en forma subjetiva.

En la Tabla 4 se refleja el enrojecimiento de la piel evaluado en forma subjetiva.

En la Tabla 5 se refleja la sequedad de la piel evaluada en forma subjetiva.

20 En la Tabla 6 se refleja el prurito evaluado en forma subjetiva.

En la Tabla 7 se refleja el efecto evaluado subjetivamente del preparado de ensayo (en este caso la loción según el Ejemplo 2).

25 En las Tablas 8-12 se resumieron las apreciaciones de los criterios subjetivos de evaluación de los diarios de los participantes del grupo de participantes B que se elaboraron después de 10 días de uso de la crema según el Ejemplo 1 durante el período de 18 días de aplicación de la loción según el Ejemplo 3 desde el día 11 al día 28.

En la Tabla 8 se refleja el nivel de gravedad de la enfermedad de la piel evaluado en forma subjetiva.

En la Tabla 9 se refleja el enrojecimiento de la piel evaluado en forma subjetiva.

En la Tabla 10 se refleja la sequedad evaluada en forma subjetiva.

En la Tabla 11 se refleja el prurito evaluado en forma subjetiva.

30 En la Tabla 12 se refleja el efecto evaluado subjetivamente del preparado de ensayo (en este caso la loción según el Ejemplo 3).

En la Tabla 13 se indica el índice de atopía del grupo de participantes A antes de la aplicación de la loción según el Ejemplo 6 el día 11 del estudio ("valor inicial") y al cabo de 18 días de aplicación de la loción según el Ejemplo 6 el día 28 del estudio ("después de 18 días") así como la correspondiente modificación absoluta y porcentual.

35 Según la misma, después de un período de aplicación de 18 días se produjo una reducción del valor promedio de atopía de 27,14 a 6,39. Ello equivale a una disminución de - 76,44% respecto del valor inicial.

En la Tabla 14 se indica el índice de atopía del grupo de participantes B antes de la aplicación de la loción según el Ejemplo 7 el día 11 del estudio ("valor inicial") y al cabo de 18 días de aplicación de la loción según el Ejemplo 7 el día 28 del estudio ("después de 18 días") así como la correspondiente modificación absoluta y porcentual.

40 Según la misma, después de un período de aplicación de 18 días se produjo una reducción del valor promedio de atopía de 19,11 a 6,99. Ello equivale a una disminución de - 63,45% respecto del valor inicial.

En la Tabla 15 se refleja el índice de atopía del grupo de participantes A (participantes N° 1-15) y B (participantes N° 16-30) antes del inicio del estudio ("valor inicial") y después de finalizado el estudio, es decir, al cabo de 10 días de aplicación de la crema según el Ejemplo 1 y después de 18 días de aplicación de la loción según el Ejemplo 6 en el

grupo de participantes A o bien de la loción según el Ejemplo 7 en el grupo de participantes B.

Desde el punto de vista dermatológico se pudo determinar en un total de 30 individuos participantes respecto de este estudio de aplicación que al cabo de 4 semanas de aplicación el sistema de productos a evaluar presenta una muy buena tolerancia de acuerdo con criterios clínicos dermatológicos.

- 5 El índice de atopía presentó valores disminuidos:

Después de 10 días de aplicación de la crema según el ejemplo 1 en 30 individuos participantes, el índice de atopía disminuyó en promedio 39,83%.

Después de 18 días de aplicación de la loción según el ejemplo 6 en 15 individuos participantes del grupo A, el índice de atopía en promedio había disminuido 76,44%.

- 10 Después de 18 días de aplicación de la loción según el ejemplo 7 en 15 individuos participantes del grupo B, el índice de atopía en promedio había disminuido 63,45%.

Después de 28 días de aplicación del sistema de productos que consiste en crema y loción, el índice de atopía disminuyó en promedio 82,59%.

- 15 Otro objeto de la presente invención es por lo tanto el uso de una composición que comprende las partículas de plata descritas con un tamaño medio de partículas de 1-100  $\mu\text{m}$  y aceite de onagra, que especialmente se presenta como emulsión alcohólica de aceite en agua, para la reducción del índice promedio de atopía, especialmente con 18 o 28 días de aplicación, en como mínimo 40%, preferentemente 60%, de manera especialmente preferida 70% y especialmente 80%.

Otro	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Nº ↓																		
1	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1
2	4	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1
3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1
4	4	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1
5	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2
6	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
7	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	1	1	1	1
8	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1
9	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1
10	3	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
11	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
12	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	1
13	5	4	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	1	1	1	1	1
14	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
15	6	6	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Valor medio	3,4	3,1	2,9	2,9	2,7	2,7	2,6	2,5	2,3	2,3	2,2	2,0	1,8	1,7	1,6	1,5	1,5	1,5
Min.	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Máx.	6	6	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Tabla 3: Grupo de participantes A

Nivel de gravedad de la enfermedad dérmica

Aplicación de loción de acuerdo con el ejemplo 6

Día → Nº ↓	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
1	3	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	4	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1
3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1
4	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1
5	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
6	2	2	2	2	2	2	3	3	2	2	3	2	4	2	3	2	2	1
7	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	1	1	1	1
8	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1
9	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1
10	3	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
11	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
12	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	1	1	1
13	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1
14	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1
15	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3
Valor medio	2,6	2,7	2,7	2,5	2,5	2,5	2,3	2,2	2,0	2,0	1,9	1,6	1,6	1,4	1,5	1,3	1,3	1,2
Mín.	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Máx.	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	4	3	3	3	3	3

Tabla 4: Grupo de participantes A

Enrojecimiento

5 Aplicación de loción de acuerdo con el ejemplo 6

Día → Nº ↓	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
1	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1
2	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1
3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1
4	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1
5	3	3	2	2	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3
6	2	2	2	3	1	3	1	3	1	3	1	2	3	1	2	1	1	1
7	4	4	4	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1
8	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1
9	3	2	2	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1
10	3	3	3	3	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
11	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
12	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1
13	4	4	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	1	1	1	1	1	1
14	1	1	2	2	2	2	1	2	2	2	3	3	2	2	2	2	2	2
15	4	4	4	4	3	4	4	3	4	4	3	3	3	4	4	4	3	4
Valor medio	2,6	2,8	2,7	2,7	2,5	2,6	2,3	2,3	2,0	2,1	1,9	1,8	1,7	1,5	1,7	1,4	1,3	1,4
Mín.	1	1	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Máx.	4	4	4	4	3	4	4	3	4	4	3	3	3	4	4	4	3	4

Tabla 5: Grupo de participantes A

Sequedad

5 Aplicación de loción de acuerdo con el ejemplo 6

Día →	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Nº ↓																		
1	3	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	4	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1
3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1
4	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1
5	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3
6	2	2	2	1	3	3	1	2	2	2	2	1	2	3	2	2	2	2
7	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	1	1	1	1
8	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1
9	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1
10	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
11	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
12	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1
13	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1
14	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	2	2	1	1
15	4	5	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3
Valor medio	2,9	2,9	2,8	2,6	2,6	2,5	2,3	2,1	2,0	2,0	2,0	1,8	1,5	1,5	1,5	1,4	1,3	1,3
Mín.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Máx.	4	5	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3

Tabla 6: Grupo de participantes A

5 Prurito

Aplicación de loción de acuerdo con el ejemplo 6

Día → Nº ↓	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
1	3	3	4	4	5	5	5	5	6	6	6	7	7	7	7	7	7	7
2	2	3	3	3	3	3	3	3	4	3	3	4	4	5	5	7	7	7
3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	7	7	7	7	7	7	7
4	4	4	4	4	4	4	5	5	5	5	5	5	7	7	7	7	7	7
5	4	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
6	2	2	2	1	3	2	2	2	2	2	3	1	3	3	3	2	2	2
7	3	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	5	7	7	7	7
8	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	7	7	7	7	7	7
9	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	5	5	6	7	7	7	7
10	4	4	4	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
11	4	4	4	4	4	4	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
12	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	5	5	7	7	7
13	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4	5	5	5	5	5	5
14	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
15	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	3	3	3	3	3	3
Valor medio	3,1	3,2	3,2	3,3	3,5	3,5	3,7	3,8	3,9	3,9	4,1	4,3	4,8	5,1	5,3	5,5	5,5	5,5
Mín.	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2
Máx.	4	4	4	5	6	6	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	7

Tabla 7: Grupo de participantes A

Efecto del preparado de ensayo

5 Aplicación de loción de acuerdo con el ejemplo 6

Día → Nº ↓	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
1	2	2	3	3	3	3	3	3	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1
5	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1
6	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	1	1
7	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	1	1
8	2	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
9	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1
10	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2
11	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
12	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	3
13	5	5	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3
14	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1
15	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1
Valor medio	3,0	3,1	3,1	2,9	2,9	2,8	2,8	2,7	2,5	2,5	2,4	2,3	2,1	2,1	2,0	1,8	1,7	1,7
Mín.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Máx.	5	5	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3

Tabla 8: Grupo de participantes B

Nivel de gravedad de la enfermedad dérmica

5 Aplicación de loción de acuerdo con el ejemplo 7



Día → Nº ↓	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
1		2	2	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3
2		3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
3		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4		3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1
5		3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1
6		3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1
7		4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	1	1	1
8		1	2	2	3	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9		2	2	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10		4	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2
11		3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
12		4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
13		5	5	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3
14		3	3	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1
15		2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1
Valor medio	2,9	2,9	2,8	2,8	2,7	2,6	2,5	2,4	2,2	2,2	2,1	2,0	1,9	1,9	1,9	1,7	1,7	1,7
Mín.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Máx.	5	5	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3

Tabla 9: Grupo de participantes B

5 Enrojecimiento

Aplicación de loción de acuerdo con el ejemplo 7

Día → Nº ↓	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
1	2	2	4	3	2	2	2	2	2	2	3	2	3	2	2	3	3	3
2	3	3	3	2	2	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4	3	3	3	3	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1
6	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1
7	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	1	1	1
8	3	4	5	5	5	5	4	4	4	4	4	3	4	4	4	3	4	4
9	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2
11	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
12	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
13	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3
14	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
15	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1
Valor medio	2,8	2,9	3,1	2,9	2,7	2,7	2,6	2,5	2,5	2,3	2,4	2,3	2,1	1,9	1,9	1,8	1,9	1,9
Min.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Máx.	4	4	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	4	4

Tabla 10: Grupo de participantes B

Sequedad

Aplicación de loción de acuerdo con el ejemplo 7

Día → Nº ↓	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
1	1	1	2	3	3	2	2	2	2	2	3	2	2	2	2	3	3	3
2	2	2	3	3	2	2	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1
5	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1
6	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1
7	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	1	1
8	1	2	2	3	3	4	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1
10	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2
11	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
12	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	3
13	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3
14	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1
15	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1
Valor medio	2,8	2,9	2,9	2,9	2,8	2,8	2,7	2,6	2,5	2,5	2,3	2,2	1,9	1,8	1,7	1,7	1,7	1,7
Min.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Máx.	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3

Tabla 11: Grupo de participantes B

Prurito

Aplicación de loción de acuerdo con el ejemplo 7

Día → Nº ↓	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
1	4	4	3	4	4	5	5	5	5	5	4	4	4	5	5	2	4	5
2	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
3	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
4	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	5	5	5	6	6	6
5	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	5	5	5	6	6
6	4	4	4	4	4	3	4	4	4	4	4	5	5	5	5	6	7	7
7	3	3	3	4	4	5	5	5	5	5	5	5	6	6	6	7	7	7
8	2	3	3	4	3	4	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
9	4	4	5	5	5	4	4	5	5	5	5	6	6	6	6	6	6	6
10	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
11	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
12	4	4	4	4	4	4	4	4	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5
13	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	~5	5	5	5	5
14	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	5	5	5	5	5	5
15	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	5	5	5	5	5	5
Valor medio	3,3	3,4	3,6	3,7	3,7	3,8	3,8	4,0	4,0	4,1	4,0	4,1	4,4	4,6	4,6	4,6	4,9	4,9
Mín.	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Máx.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	7	7	7

Tabla 12: Grupo de participantes B

Efecto del preparado de ensayo

Aplicación de loción de acuerdo con el ejemplo 7

Participante N°	Valor inicial	Al cabo de 18 días	Modificación absoluta	Modificación porcentual
1.	36,7	0	-36,7	-100,00
2.	29,8	0	-29,8	-100,00
3.	32,2	0	-32,2	-100,00
4.	25,5	0	-25,5	-100,00
5.	36,9	25,7	-11,2	-30,35
6.	24,9	21,7	-3,2	-12,85
7.	24,9	0	-24,9	-100,00
8.	25,3	0	-25,3	-100,00
9.	25,3	0	-25,3	-100,00
10.	13,3	0	-13,3	-100,00
11.	22,7	11,6	-11,1	-48,90
12.	27,8	0	-27,8	-100,00
13.	23,8	4,8	-19	-79,83
14.	29	5,3	-23,7	-81,72
15.	29	26,8	-2,2	-7,59
<b>Promedio</b>	<b>27,14</b>	<b>6,39</b>	<b>-20,75</b>	<b>-76,44</b>
<b>Mínimo</b>	13,30	0,00	-36,70	-100,00
<b>Máximo</b>	36,90	26,80	-2,20	-7,59

Tabla 13: índice de atopía

Grupo de participantes A

Aplicación de la loción durante 18 días según el Ejemplo 6

5

Participante N°	Después del tratamiento previo	Al cabo de 18 días	Modificación absoluta	Modificación porcentual
1.	34,4	30,9	-3,5	-10,17
2.	11,3	0	-11,3	-100,00
3.	22,2	0	-22,2	-100,00
4.	13,6	0	-13,6	-100,00
5.	39,3	0	-39,3	-100,00
6.	13,1	0	-13,1	-100,00

7.	26,8	0	-26,8	-100,00
8.	29,9	4,3	-25,6	-85,62
9.	14	13,8	-0,2	-1,43
10.	5,3	0	-5,3	-100,00
11.	18,6	18,4	-0,2	-1,08
12.	18,3	18,3	0	0,00
13.	20,2	19,1	-1,1	-5,45
14.	12,1	0	-12,1	-100,00
15.	7,6	0	-7,6	-100,00
<b>Promedio</b>	<b>19,11</b>	<b>6,99</b>	<b>-12,13</b>	<b>-63,45</b>
<b>Mínimo</b>	5,30	0,00	-39,30	-100,00
<b>Máximo</b>	39,30	30,90	0,00	0,00

Tabla 14: índice de atopía

Grupo de participantes B

Aplicación de la loción durante 18 días según el Ejemplo 3

5

Participante N°	Después del tratamiento previo	Al cabo de 18 días	Modificación absoluta	Modificación porcentual
1.	48,2	0	-48,2	-100,00
2.	41,6	0	-41,6	-100,00
3.	35,7	0	-35,7	-100,00
4.	39	0	-39	-100,00
5.	37,9	25,7	-12,2	-32,19
6.	37,6	21,7	-15,9	-42,29
7.	39,4	0	-39,4	-100,00
8.	40,5	0	-40,5	-100,00
9.	36,8	0	-36,8	-100,00
10.	28,6	0	-28,6	-100,00
11.	38,2	11,6	-26,6	-69,63
12.	40,3	0	-40,3	-100,00
13.	38,8	4,8	-34	-87,63

14.	41,7	5,3	-36,4	-87,29
15.	40,1	26,8	-13,3	-33,17
16.	47,5	30,9	-16,6	-34,95
17.	23,7	0	-23,7	-100,00
18.	43,5	0	-43,5	-100,00
19.	41,1	0	-41,1	-100,00
20.	40,5	0	-40,5	-100,00
21.	33,2	0	-33,2	-100,00
22.	42,8	0	-42,8	-100,00
23.	46,9	4,3	-42,6	-90,83
24.	35	13,8	-21,2	•60,57
25.	21,5	0	-21,5	-100,00
26.	39,7	18,4	-21,3	-53,65
27.	40,2	18,3	-21,9	-54,48
28.	47,6	19,1	-28,5	-59,87
29.	40,1	0	-40,1	-100,00
30.	25,3	0	-25,3	-100,00
<b>Promedio</b>	<b>38,43</b>	<b>6,69</b>	<b>-31,74</b>	<b>-82,59</b>
<b>Mínimo</b>	21,50	0,00	-48,20	-100,00
<b>Máximo</b>	48,20	30,90	-12,20	-32,19

Tabla 15: índice de atopía del sistema terapéutico completo

## REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende partículas de plata de un tamaño medio de partículas de 1-100  $\mu\text{m}$  y aceite de onagra.
- 5 2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que presenta las partículas de plata con un tamaño medio de partículas de 2 a 20  $\mu\text{m}$ , preferentemente de 2 a 5  $\mu\text{m}$ .
3. La composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2, en la que las partículas de plata son porosas.
- 10 4. La composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-3, en la que se presentan las partículas de plata en cantidades de 0,001% en peso - 10 % en peso, preferentemente de 0,1% en peso - 5 % en peso, en especial preferentemente de 0,1% en peso - 1% en peso así como especialmente de 0,1% en peso - 0,5% en peso.
- 5 5. La composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-4, en la que se presentan el aceite de onagra en cantidades de 0,1% en peso - 30% en peso, preferentemente de 1% en peso - 10% en peso.
- 15 6. La composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-5, en la que la composición se presenta como emulsión alcohólica de aceite en agua.
7. La composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-6, en la que la composición está libre de emulsionantes de PEG y/o conservantes y/o perfume.
- 20 8. La composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-7, en la que la composición está formulada como loción, crema, emulsión, ungüento, gel, polvo o suspensión.
9. Uso de una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-8 para el cuidado de estados de sequedad de la piel.
10. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la composición se aplica en forma tópica sobre las partes secas de la piel.
- 25 11. El uso de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en el que el cuidado de la piel seca consiste en una disminución del enrojecimiento y/o de la descamación de la piel.
12. Uso de partículas de plata de un tamaño medio de partículas de 1 a 100  $\mu\text{m}$  en combinación con aceite de onagra para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la neurodermitis.
- 30 13. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que las partículas de plata presentan un diámetro medio de partículas de 2 a 20  $\mu\text{m}$ , preferentemente de 2 a 5  $\mu\text{m}$ .
14. El uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 12 o 13, en el que las partículas de plata son porosas.
15. El uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 12-14, en el que la composición debe aplicarse en forma tópica sobre las partes de la piel afectadas por neurodermitis.
- 35 16. El uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que las partículas de plata están presentes en la composición en cantidades de 0,001% en peso - 10% en peso, preferentemente de 0,1% en peso - 5% en peso, en especial preferentemente de 0,1% en peso - 1% en peso así como especialmente de 0,1% en peso - 0,5% en peso.
17. El uso de acuerdo con la reivindicación 15 o 16, en el que el aceite de onagra está presente en la composición en cantidades de 0,1% en peso - 30% en peso, preferentemente de 1% en peso - 10% en peso.
- 40 18. El uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 15-17, en el que la composición se presenta como emulsión alcohólica de aceite en agua.
19. El uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 15-18, en el que la composición está libre de emulsionantes de PEG y/o conservantes y/o perfume.
- 45 20. El uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 15-19, en el que la composición está formulada como loción, crema, emulsión, ungüento, gel, polvo o suspensión.
21. El uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 12-20, en el que el tratamiento de la neurodermitis consiste en una disminución de la formación de edemas/pápulas de la piel y/o del enrojecimiento de la piel y/o de la formación de eritemas y/o de la formación de costras y/o de excoriaciones y/o de la liquenificación y/o del prurito y/o de la xerosis y/o de la descamación y/o el tratamiento de la neurodermitis consiste en una menor falta de sueño.



## ES 2 379 474 T3

22. El uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 12-21, en el que el valor de atopía promedio se reduce mediante la aplicación tópica de la composición en como mínimo 40%, preferentemente en 60%, en especial preferentemente en 70% y especialmente en 80%.