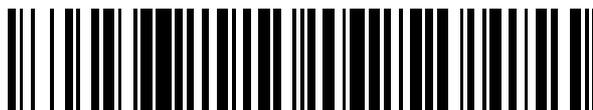


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 458 124**

51 Int. Cl.:

A61K 36/185 (2006.01) **A61K 47/06** (2006.01)

A61K 36/736 (2006.01) **A61K 47/44** (2006.01)

A61K 36/889 (2006.01)

A61K 36/53 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 17/08 (2006.01)

A61P 17/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2011 E 11007992 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2014 EP 2574343**

54 Título: **Composición para aplicación sobre la piel y uso de la misma**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.04.2014

73 Titular/es:

**ALNAPHARM GMBH & CO. KG (100.0%)
Poppenbütteler Bogen 68
22399 Hamburg, DE**

72 Inventor/es:

NAHAVANDI, ALI

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 458 124 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

Composición para aplicación sobre la piel y uso de la misma

La presente invención se refiere a una composición para aplicación sobre la piel así como a su uso en el tratamiento de enfermedades cutáneas.

- 5 Psoriasis y neurodermitis (eccema atópico) son enfermedades cutáneas inflamatorias no infecciosas crónicas de aparición muy frecuente.

Así, por ejemplo aproximadamente un 2 a 3 % de la población padece la psoriasis vulgar de aparición más frecuente, mientras que es igualmente conocida la psoriasis pustulosa. Afecta del mismo modo a mujeres y hombres. La psoriasis es una enfermedad cutánea crónica que causa molestias toda la vida. Aproximadamente uno de cada cinco pacientes de psoriasis padece molestias artríticas adicionales (artritis psoriásica) y enfermedades inflamatorias crónicas adicionales. Debido a la interacción de distintos síndromes y síntomas, puede acortarse la esperanza de vida. Para ambas enfermedades cutáneas, las causas y desencadenantes no están todavía definitivamente aclarados. En la bibliografía, se discuten diferentes teorías. Deben desempeñar un papel importante factores genéticos, alteraciones inmunológicas y/o influencias ambientales.

- 15 Las influencias externas pueden ser muy numerosas. Se consideran como factores desencadenantes inflamaciones mecánicas, infecciosas, medicamentosas, psíquicas y crónicas.

Para la psoriasis, es un posible enfoque de la enfermedad que, a causa de reacciones inmunitarias, se altere el sistema inmunitario endógeno. La producción de linfocitos T responsables de las reacciones inmunitarias del cuerpo transcurre así incontroladamente, siendo sin embargo la producción de linfocitos T un factor decisivo en la regulación del sistema inmunitario de la piel. En la psoriasis, se crea una defensa de anticuerpos descontrolada que no solo combate componentes extraños, sino también endógenos. Se llega a una reproducción mal dirigida de las células cutáneas. Las partes de la piel afectadas pueden presentar fuertes irritaciones, enrojecimientos y depósitos escamosos plateados y están parcialmente engrosadas. Algunos pacientes presentan piel agrietada y tienen heridas abiertas.

25 En la piel sana, la epidermis se renueva a intervalos regulares. A este respecto, se forman nuevas células cutáneas que después envejecen y se cornifican. Las células cutáneas cornificadas (queratinocitos) se desprenden del cuerpo. En un cuerpo sano, este proceso transcurre casi inadvertida e invisiblemente. Los queratinocitos forman en la piel sana un escudo protector natural frente a influencias ambientales externas. El mecanismo de reparación de la piel sana se realiza mediante la dirección selectiva de la formación de queratinocitos y la activación de linfocitos T.

30 En la enfermedad psoriásica, el crecimiento celular está por el contrario alterado. La formación de células cutáneas está altamente acelerada y se forman células desproporcionadamente. La formación elevada de queratinocitos se activa sin acciones externas y continúa descontroladamente. Se forma una capa escamosa blanca plateada brillante sobre la piel. Las capas cutáneas inferiores están altamente irrigadas a causa del crecimiento celular incontrolado y parecen así muy enrojecidas.

35 Las alteraciones cutáneas patológicas (placas) se distribuyen frecuentemente en forma insular individual. Lo más frecuentemente, se afectan zonas de la piel que se distienden y se exponen continuamente a estrés mecánico. Las áreas de la piel se engrosan y escaman. Mediante la formación de escamas, se endurece la piel y tiende a sequedad y heridas.

40 No es posible una curación de la psoriasis. Existen muchos enfoques terapéuticos distintos para mitigar las molestias. Las terapias se rigen por el grado de molestia, la localización y la extensión superficial de las lesiones. Se aplican terapias locales y terapias sistémicas, que pueden realizarse en forma de preparados o físicamente. Básicamente, se usan en las molestias iniciales y para el cuidado general productos del cuidado de la piel hidratantes en forma de lociones, cremas, aceites y pomadas. Si la enfermedad ha progresado más, se usan terapias externas (tópicas), internas (sistémicas) y luz como formas de terapia. En todas estas medidas, es común que se reprima la formación de escamas y el desarrollo de inflamación. El fin es restablecer el equilibrio normal de las reacciones inmunitarias.

Sin embargo, es posible particularmente en un tratamiento de terapia sistémico que este muestre profundos efectos sobre el cuerpo y requiera una observación y control excepcionalmente exhaustivos, ya que puede llegarse a complicaciones y efectos secundarios graves.

50 Es un objetivo de la presente invención procurar una composición para aplicación sobre la piel que evite las desventajas del estado de la técnica, particularmente que posibilite un modo extremadamente suave de restablecer la función protectora natural de la piel. A este respecto, debe regenerarse particularmente la función de barrera natural de la piel y mantenerse los procesos de la piel sana. A este respecto, la composición según la invención debe ser usable preferiblemente para apoyar el tratamiento terapéutico de psoriasis y neurodermitis.

55 Este objetivo se consigue mediante una composición para aplicación sobre la piel que comprende un vehículo dermatológicamente aceptable y aceite de coco y aceite de avellana y/o aceite de avellana chilena y aceite de ortiga.

ES 2 458 124 T3

A este respecto, se pretende preferiblemente que la relación en peso de vehículo dermatológicamente aceptable:aceite de coco:aceite de avellana y/o aceite de avellana chilena:aceite de ortiga se encuentre en el intervalo de 1-50:1-30:1-50:1-10.

Además, se pretende preferiblemente que la composición contenga aceite de almendra.

- 5 A este respecto, se pretende preferiblemente que la relación en peso de vehículo dermatológicamente aceptable:aceite de coco:aceite de avellana y/o aceite de avellana chilena:aceite de ortiga:aceite de almendra se encuentre en el intervalo de 1-50:1-30:1-50:1-10:1-20.

Además, se pretende preferiblemente que la composición comprenda extracto de TRF (fracción rica en tocotrienol).

- 10 Se prefiere especialmente a este respecto que la relación en peso de vehículo dermatológicamente aceptable:aceite de coco:aceite de avellana y/o aceite de avellana chilena:aceite de ortiga:aceite de almendra:extracto de TRF se encuentre en el intervalo de 1-50:1-30:1-50:1-10:0-20:1-20.

Además, puede pretenderse que la composición comprenda además aceite de almendra amarga.

- 15 Se pretende preferiblemente a este respecto que la relación en peso de vehículo dermatológicamente aceptable:aceite de coco:aceite de avellana y/o aceite de avellana chilena:aceite de ortiga:aceite de almendra:extracto de TRF:aceite de almendra amarga se encuentre en el intervalo de 1-50:1-30:1-50:1-10:0-20:0-20:1-10.

Se propone además que la composición comprenda sustancias aromáticas naturales, preferiblemente aroma de lavanda.

- 20 Se pretende preferiblemente a este respecto que la relación en peso de vehículo dermatológicamente aceptable:aceite de coco:aceite de avellana y/o aceite de avellana chilena:aceite de ortiga:aceite de almendra:extracto de TRF:aceite de almendra amarga:sustancia aromática natural se encuentre en el intervalo de 1-50:1-30:1-50:1-10:0-20:0-20:0-10:0,1-1.

Se pretende con especial preferencia que la composición comprenda:

Vehículo dermatológicamente aceptable	1-50 % en peso, preferiblemente 30-50 % en peso, aún más preferiblemente 40,00 % en peso
Aceite de coco	1-30 % en peso, preferiblemente 10-30 % en peso, aún más preferiblemente 15-25 % en peso, aún más preferiblemente 17,50 % en peso
Aceite de avellana y/o aceite de avellana chilena	1-50 % en peso, preferiblemente 10-40 % en peso, aún más preferiblemente 15-35 % en peso, aún más preferiblemente 20-30 % en peso, aún más preferiblemente 25,00 % en peso
Aceite de ortiga	1-10 % en peso, más preferiblemente 1-7 % en peso, aún más preferiblemente 3,00 % en peso
Aceite de almendra	0-20 % en peso, preferiblemente 5-15 % en peso, aún más preferiblemente 10,00 % en peso
Extracto de TRF (fracción rica en tocotrienol)	0-20 % en peso, preferiblemente 1-10 % en peso, aún más preferiblemente 2-7 % en peso, aún más preferiblemente 3,00 % en peso
Aceite de almendra amarga	0-10 % en peso, preferiblemente 0,5-3 % en peso, aún más preferiblemente 1,00 % en peso
Sustancia aromática	0-1 % en peso, preferiblemente 0,3-0,7 % en peso, aún más preferiblemente 0,50 % en peso

en la que todos los datos de porcentaje en peso se refieren a la cantidad total de la composición.

- 25 Si la composición según la invención contiene vehículo dermatológicamente aceptable, aceite de coco, aceite de avellana y/o aceite de avellana chilena, aceite de ortiga y aceite de almendra amarga, las relaciones en peso se encuentran preferiblemente en el intervalo de 1-50:1-30:1-50:1-10:1-10.

Además, puede pretenderse que se presente en forma de una pomada, crema, loción, tintura, aceite o gel.

- 30 En un principio, puede usarse cualquier vehículo dermatológicamente aceptable adecuado para la preparación de pomadas, cremas, lociones, tinturas, aceites o geles. Son conocidos por los especialistas en la materia los correspondientes vehículos dermatológicamente aceptables.

Puede pretenderse preferiblemente a este respecto que el vehículo dermatológicamente aceptable se seleccione de los grupos de:

- a. pomadas hidrófobas
 compuesto, por ejemplo, por vaselina blanca de Ph. Eur., vaselina amarilla de Ph. Eur, pomada oftálmica sencilla de DAC,
- 5
- b. geles lipófilos
 compuesto, por ejemplo, por gel básico hidrófobo de DAC,
- c. lipogeles
 compuesto, por ejemplo, por: manteca de cerdo de DAB, pomada de aceite de almendra blanco de FH A.4, pomada de aceite de almendra de Excipial,
- 10
- d. pomadas absorbentes de agua de pomadas de absorción de agua/aceite
 compuesto, por ejemplo, por: pomada de alcohol de cera de lana de DAB (pomada de alcohol de lana), Eucerin® anhidro, pomada de sesquioleato de sorbitán, pomada de monoestearato de sorbitán, pomada de absorción de aceite/agua exenta de cera de lana, Pionier KWH pharma, gel básico hidrófobo emulsionante de DAC, pomada oftálmica emulsionante (NRF 15.20),
- 15
- e. pomadas de absorción de aceite/agua
 compuesto, por ejemplo, por: pomada hidrófila de DAB, pomada Cordes®,
- f. cremas lipófilas
 compuesto, por ejemplo, por lanolina de DAB, pomada de alcohol de cera de lana que contiene agua (pomada de alcohol de lana acuosa), Eucerin® acuoso, pomadas blandas (pomadas suaves) de DAC, crema básica hidrófoba de DAC (NRF 11.104), crema de tretinoína hidrófoba 0,025/0,05 o al 0,1 % (NRF 11.123), crema de triclosán hidrófoba al 2 % (NRF 11.122), crema de polidocanol hidrófoba al 5 % (NRF 11.119), crema de polidocanol hidrófoba al 5 % con urea al 5 % (NRF 11.120), crema de vaselina MB 59, crema de sesquioleato de sorbitán, crema de monoestearato de sorbitán,
- 20
- g. lociones de agua/aceite
- h. cuasicremas de agua/aceite
 compuesto, por ejemplo, por: pomada fría (pomada refrescante) de DAB, Cold cream naturel RP®,
- 25
- i. cremas hidrófilas
 compuesto, por ejemplo, por: crema hidrófila no iónica de DAB, crema hidrófila no iónica SR de DAC (NRF S.27), bálsamo que contiene agua no iónico (NRF 11.92)
- 30
- j. lociones hidrófilas
 compuesto, por ejemplo, por emulsión básica hidrófila (NRF S.25)
- k. geles hidrófilos
 compuesto, por ejemplo, por: hidroxietilcelulosa gel de DAB.
- 35
- Se consigue el segundo objetivo mediante el uso de la composición para el tratamiento de enfermedades cutáneas, particularmente psoriasis, neurodermitis (dermatitis atópica), dermatitis seborreica, urticaria, eritema y liquen plano, así como para el tratamiento de heridas/quemaduras cutáneas así como callos.
- Se ha encontrado sorprendentemente que la composición según la invención mitiga las molestias ligadas a enfermedades cutáneas como particularmente psoriasis y neurodermitis. Además, la composición según la invención acelera la curación de heridas/quemaduras cutáneas así como de callos. Esto sucede según la opinión del inventor debido a efectos físicos. La composición se basa en aceites naturales, así como una materia prima vehícúloa habitual para la preparación de la composición, para adecuar estos para aplicación tópica. Los ingredientes en combinación repercuten positivamente sobre la regeneración de las funciones cutáneas naturales. La mitigación sucede más bien por efectos humectantes y curativos. La composición genera en la aplicación sobre la piel una película protectora que protege a las partes de la piel afectadas de influencias ambientales externas y apoya la regeneración endógena de las funciones cutáneas. Mediante la formación de una película protectora, se detiene la desecación elevada de las lesiones y puede regenerarse el contenido de agua de las capas cutáneas.
- 40
- 45

5 Particularmente el contenido de agua de la capa córnea (estrato córneo) es a este respecto un factor decisivo para una piel sana. La epidermis de la piel sana tiene funciones de barrera naturales que regulan el equilibrio del agua y protegen la piel de influencias ambientales así como de sustancias dañinas para la piel. Sin embargo, si la piel está afectada por psoriasis o neurodermitis, se altera la función de barrera natural. La composición según la invención acelera la regeneración de la función de barrera normal de la piel. La composición según la invención protege a la piel de las influencias ambientales dañinas y sustancias desencadenantes de alergia. Los componentes lipídicos contenidos en la composición según la invención producen además un efecto refrescante que produce una mitigación adicional.

10 Los efectos de la composición según la invención ocasionan que la piel pueda regenerarse, apoyan la formación de la función de barrera natural de la piel y restablecen la función protectora de barrera natural de la piel sana.

Se deducen rasgos y ventajas adicionales de la composición según la invención a partir de la siguiente descripción detallada de formas de realización preferidas.

Preparación ejemplar de una composición como crema:

15 Se añaden con agitación consecutivamente en un vehículo dermatológicamente aceptable, aquí por ejemplo Eucerin® anhidro, los componentes, los aceites citados en la composición, y se incorporan al vehículo. Las relaciones cuantitativas de los componentes se deducen del número de los constituyentes para usar y de las cantidades de preparación. Las proporciones cuantitativas se deducen de las cantidades de preparación deseadas. Las cantidades en peso se calculan a partir de los porcentajes en peso con relación a las cantidades de preparación. Según el vehículo dermatológico usado y el número o relación cuantitativa de aceites usados, se deduce una estructura oleosa o cremosa de la composición.

20 Composiciones usadas en porcentajes en peso para ensayar la eficacia:

Nº	Eucerin® anhidro	Aceite de coco	Aceite de avellana	Aceite de ortiga	Aceite de almendra	Extracto de TRF	Aceite de almendra amarga	Aceite de lavanda
1	40,0	17,5	25,0	3,0	10,0	3,0	1,0	0,5
2	10	13	50	1	1	20	5	0
3	20	30	40	5	5	0	0	0
4	30	6	20	8	15	10	10	1
5	40	10	10	10	20	5	5	0
6	40	27	30	3	0	0	0	0
7	50	5	25	2	15	0	2,5	0,5

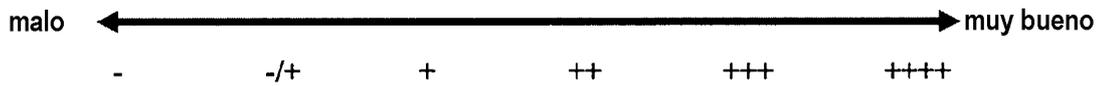
25 Se emplearon las composiciones de crema citadas en la tabla para el ensayo de eficacia en 49 pacientes con psoriasis, 33 pacientes con neurodermitis así como 28 pacientes para el tratamiento de heridas/quemaduras cutáneas. Se aplicaron las cremas con las composiciones ejemplares (véase anteriormente) 1-3 veces al día.

Se evaluó el efecto de las composiciones sobre la piel enferma en los 49 pacientes con psoriasis a intervalos de 1, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 75 y 90 días desde el inicio de la aplicación.

Se enumeran en la siguiente tabla los resultados del efecto observado:

Efecto en psoriasis									
Nº de comp.	1 día	5 días	10 días	20 días	30 días	45 días	60 días	75 días	90 días
1	+++	+++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
2	+	++	+++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
3	+	+++	+++	+++	+++	+++	++++	++++	++++
4	-/+	+	+	++	++	+++	++++	++++	++++
5	-	-	-/+	+	++	++	+++	++++	++++
6	++	+++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
7	+	++	+++	+++	+++	++++	++++	++++	++++

Evaluación del efecto:

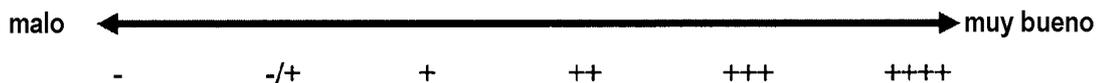


5 Se evaluó el efecto de las composiciones sobre la piel enferma en los 33 pacientes con neurodermitis a intervalos de 5, 10, 14, 22, 30, 45, 60, 75 y 90 días desde el inicio de la aplicación.

Se enumeran en la siguiente tabla los resultados del efecto observado:

Efecto en neurodermatitis									
Nº de comp.	5 días	10 días	14 días	20 días	30 días	45 días	60 días	75 días	90 días
1	+	++	++	+++	+++	+++	++++	++++	++++
2	+	+	+	++	++	+++	+++	++++	++++
3	+	+	+	+	++	+++	+++	++++	++++
4	-/+	-/+	+	++	++	++	+++	++++	++++
5	-	-/+	-/+	+	++	++	+++	+++	++++
6	+	+	++	+++	+++	+++	+++	++++	++++
7	-/+	+	+	++	++	+++	+++	++++	++++

Valoración del efecto

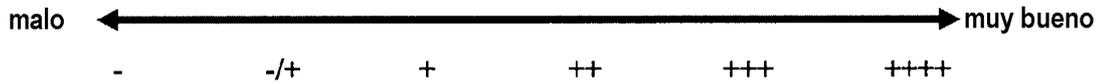


10 Se evaluó el efecto de las composiciones sobre la piel enferma en los 28 pacientes con heridas/quemaduras cutáneas a intervalos de 1, 2, 5, 7, 9, 10 y 14 días desde el inicio de la aplicación.

Se enumeran en la siguiente tabla los resultados del efecto observado:

Heridas/quemaduras cutáneas/callos							
Nº de comp.	1 día	2 días	5 días	7 días	9 días	10 días	14 días
1	++	+++	+++	++++	++++	++++	++++
2	++	++	++	+++	+++	++++	++++
3	++	+++	+++	+++	+++	++++	++++
4	+	+	+	++	++	+++	+++
5	-/+	-/+	-/+	+	+	++	+++
6	++	+++	++++	++++	++++	++++	++++
7	+	+	++	++	+++	+++	++++

Valoración del efecto:



- 5 Puede concluirse de los resultados de las composiciones citados anteriormente que todas las composiciones citadas producen una mitigación de psoriasis, neurodermitis y en el tratamiento de heridas/quemaduras cutáneas así como callos. La composición pretendida preferida tiene la eficacia más versátil y más extendida en todos los campos de aplicación pretendidos.
- 10 Los rasgos de la invención dados a conocer en la descripción anterior y las reivindicaciones pueden ser esenciales tanto individualmente como en cualquier combinación para la implementación de la invención en sus formas de realización individuales.

REIVINDICACIONES

1. Composición para aplicación sobre la piel que comprende un vehículo dermatológicamente aceptable y aceite de coco y aceite de avellana y/o aceite de avellana chilena y aceite de ortiga.
- 5 2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que comprende además extracto de TRF (fracción rica en tocotrienol).
3. Composición según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada por que la relación en peso de vehículo dermatológicamente aceptable:aceite de coco:aceite de avellana y/o aceite de avellana chilena:aceite de ortiga se encuentra en el intervalo de 1-50:1-30:1-50:1-10.
- 10 4. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende además aceite de almendra.
5. Composición según la reivindicación 4, caracterizada por que la relación en peso de vehículo: aceite de coco:aceite de avellana y/o aceite de avellana chilena:aceite de ortiga:aceite de almendra se encuentra en el intervalo de 1-50:1-30:1-50:1-10:1-20.
- 15 6. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende además aceite de almendra amarga.
7. Composición según la reivindicación 6, caracterizada por que la relación en peso de vehículo: aceite de coco:aceite de avellana y/o aceite de avellana chilena:aceite de ortiga:aceite de almendra:aceite de almendra amarga se encuentra en el intervalo de 1-50:1-30:1-50:1-10:0-20:1-10.
- 20 8. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende además sustancias aromáticas naturales, preferiblemente aroma de lavanda.
9. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, que comprende:

Vehículo dermatológicamente aceptable	1-50 % en peso, preferiblemente 30-50 % en peso, aún más preferiblemente 40,00 % en peso
Aceite de coco	1-30 % en peso, preferiblemente 10-30 % en peso, aún más preferiblemente 15-25 % en peso, aún más preferiblemente 17,50 % en peso
Aceite de avellana y/o aceite de avellana chilena	1-50 % en peso, preferiblemente 10-40 % en peso, aún más preferiblemente 15-35 % en peso, aún más preferiblemente 20-30 % en peso, aún más preferiblemente 25,00 % en peso
Aceite de ortiga	1-10 % en peso, más preferiblemente 1-7 % en peso, aún más preferiblemente 3,00 % en peso
Aceite de almendra	0-20 % en peso, preferiblemente 5-15 % en peso, aún más preferiblemente 10,00 % en peso
Extracto de TRF (fracción rica en tocotrienol)	0-20 % en peso, preferiblemente 1-10 % en peso, aún más preferiblemente 2-7 % en peso, aún más preferiblemente 3,00 % en peso
Aceite de almendra amarga	0-10 % en peso, preferiblemente 0,5-3 % en peso, aún más preferiblemente 1,00 % en peso
Sustancia aromática	0-1 % en peso, preferiblemente 0,3-0,7 % en peso, aún más preferiblemente 0,50 % en peso

en la que todos los datos de porcentaje en peso se refieren a la cantidad total de composición.
10. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que se presenta en forma de una pomada, una crema, una loción, una tintura, un aceite o un gel.
- 25 11. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que el vehículo dermatológicamente aceptable se selecciona de los grupos de:
 - a. las pomadas hidrófobas
 - b. los geles lipófilos
 - c. los lipogeles

- d. las pomadas absorbentes de agua, pomadas de absorción de agua/aceite
 - e. las pomadas de absorción de aceite/agua
 - f. las cremas lipófilas
 - g. las lociones de agua/aceite
 - 5 h. las cuasicremas de agua/aceite
 - i. las cremas hidrófilas
 - j. las lociones hidrófilas
 - k. los geles hidrófilos.
- 10 12. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en el tratamiento de enfermedades cutáneas, particularmente psoriasis, neurodermitis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, urticaria, eritema y liquen plano, así como para el tratamiento de heridas/quemaduras cutáneas así como callos.