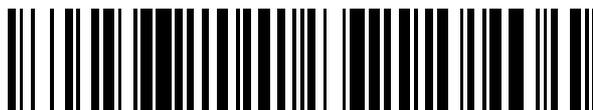


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 696**

51 Int. Cl.:

A61K 8/27	(2006.01)
A61K 8/97	(2006.01)
A61Q 5/00	(2006.01)
A61Q 7/00	(2006.01)
A61Q 19/00	(2006.01)
A61K 36/00	(2006.01)
A61K 36/76	(2006.01)
A61K 36/896	(2006.01)
A61K 36/752	(2006.01)
A61K 36/75	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2008 E 08761855 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014 EP 2134316**

54 Título: **Nueva composición cosmética y/o farmacéutica y sus aplicaciones**

30 Prioridad:

13.02.2007 FR 0701011

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

24.02.2015

73 Titular/es:

**LEGACY HEALTHCARE LTD (100.0%)
85 St John Street, Valleta
Malta, VLT 1165 , MT**

72 Inventor/es:

**ULMANN, ANDRÉ y
STURER, JEAN-FRÉDÉRIC**

74 Agente/Representante:

ARPE FERNÁNDEZ, Manuel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 529 696 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

Nueva composición cosmética y/o farmacéutica y sus aplicaciones.

[0001] La invención se refiere a composiciones nuevas y al uso de estas composiciones en cosmética y/o su aplicación como medicamentos.

5 **[0002]** En la bibliografía se describen numerosas composiciones cosméticas y/o farmacéuticas que contienen cebolla fresca, sal yodada, ácido cítrico y jugo de limón. Estas composiciones se pueden utilizar en cosméticos especialmente para promover la regeneración del cabello o en la lista de indicaciones terapéuticas, para promover la angiogénesis, estimular la síntesis de colágeno, estimular la proliferación y activación de los mastocitos o en el tratamiento de ciertos cánceres. Entre las referencias de la bibliografía pueden incluirse, por ejemplo, las solicitudes
10 de patente francesas números 2.875.403, 2.877.219, 2.877.224, 2.877.576, 2.877.408 o la solicitud de patente suiza nº 682 217 A.

[0003] El solicitante ha estudiado nuevas composiciones que pueden ser utilizadas en cosmética o en terapias humanas, las cuales tienen actividades muy superiores, y una gran estabilidad, y que no tienen los inconvenientes de las composiciones descritas en la bibliografía.

15 **[0004]** La invención se refiere a nuevas composiciones, caracterizadas porque comprenden como principios activos una mezcla que consta de un extracto de *Allium species*, un extracto de *Citrus species*, un extracto de *Paullinia species* y un extracto de *Theobroma species*.

[0005] Entre estas composiciones, se reserva más particularmente las composiciones como se definieron anteriormente, caracterizadas, porque consisten en un extracto hidroalcohólico de *Allium species*, un extracto hidroalcohólico de *Citrus species*, un extracto hidroalcohólico, atomizado o no, de *Paullinia species* y un extracto hidroalcohólico, atomizado o no, de *Theobroma species*.
20

[0006] Entre las composiciones de la invención, se reservan más particularmente las composiciones como se definieron anteriormente, que comprenden: del 65% al 93% de un extracto hidroalcohólico de *Allium species*, del 5% al 33% de un extracto hidroalcohólico de la *Citrus species*, del 0,25% al 2,5% de un extracto hidroalcohólico, atomizado o no, de *Paullinia species* y del 0,25% al 2,5% de un extracto hidroalcohólico, atomizado o no, de *Theobroma species*, particularmente aquellos que contienen 65% al 93% de un extracto hidroalcohólico de *Allium cepa*, del 5% al 33% de un extracto hidroalcohólico de *Citrus limon*, del 0,25% al 2,5% de un extracto hidroalcohólico, atomizado o no, de *Paullinia species* y del 0,25% al 2,5% de un extracto hidroalcohólico, atomizado o no, de *Theobroma species*.
25

30 **[0007]** Por extracto de *Allium species* o extracto hidroalcohólico de *Allium species*, especialmente se designan extractos hidro-alcohólicos, así como extractos nativos obtenidos de todas las especies del género *Allium* (familia de las liliáceas) incluyendo *Allium cepa*.

[0008] Por extracto de *Citrus species* o extracto hidroalcohólico de *Citrus species*, especialmente se designan extractos hidroalcohólicos y extractos nativos obtenidos de todas las especies del género *Citrus* (familia *Rutaceae*) incluyendo *Citrus limon*.
35

[0009] Por extracto, atomizado o no, de *Paullinia species* o extracto hidroalcohólico, atomizado o no, de *Paullinia species*, se designa especialmente los extractos hidroalcohólicos y extractos nativos obtenidos de todas las especies *Paullinia* (familia *Sapindaceae*) incluyendo *Paullinia cupana*.

40 **[0010]** Por extracto, atomizado o no, de la *Theobroma species* o extracto hidroalcohólico, atomizado o no, de la *Theobroma species*, se designa especialmente extractos hidroalcohólicos, así como los extractos nativos obtenidos a partir de todas las especies del género *Theobroma* (familia *Malvaceae*) y especialmente de *Theobroma cacao*.

[0011] La invención también se refiere a un procedimiento para preparar composiciones como se definieron anteriormente, caracterizado porque se prepara primero un licor madre, que contiene los extractos de *Allium species* y *Citrus species* y luego se mezcla este licor madre con un extracto de *Paullinia species* y un extracto de *Theobroma species*, para obtener la composición deseada.
45

[0012] De acuerdo con las condiciones preferidas para la implementación del procedimiento, este procedimiento se caracteriza porque el licor madre se prepara por pelado, limpieza, molienda y maceración de *Alliums* y de *Citrus* durante varias horas en alcohol, filtración y ajuste del extracto alcohólico y la mezcla con los restantes ingredientes.

50 **[0013]** Para la implementación del procedimiento de preparación de las composiciones objeto de la presente solicitud, el licor madre se puede preparar ventajosamente en el inicio, a partir de los elementos constitutivos, por pelado, limpieza, molido de *Alliums* y de *Citrus*, en presencia de alcohol de 96°, seguido de una maceración en frío durante 48 horas, la filtración del licor madre a través de filtros de 0,22 micrometros para recoger un extracto hidroalcohólico que contenga bajos niveles de partículas, y ajustando después el extracto obtenido a 30° alcohólicos.

A continuación, añadir al licor madre, por simple mezclado, los extractos, atomizados o no, de *Paullinia species* y de *Theobroma species*.

[0014] Las composiciones, como se definieron anteriormente, tienen propiedades útiles que las hacen adecuadas para utilización en cosméticos.

5 **[0015]** En las aplicaciones cosméticas, estas composiciones pueden, en particular, tener por objeto regular y/o estabilizar toda lesión de piel, cuero cabelludo o faneras (*phanéra*), en particular para reducir la caída del cabello, estimular su crecimiento, aumentar la densidad, eliminar la caspa, remediar los fenómenos de envejecimiento del cuero cabelludo, y remediar toda lesión de las uñas.

10 **[0016]** Para la aplicación tópica, estas composiciones pueden así ser directamente aplicadas sobre la piel o el cuero cabelludo, a razón de dos a tres aplicaciones por día en forma de soluciones o lociones concentradas, por ejemplo del 5% al 30%, y preferiblemente alrededor del 20%.

15 **[0017]** En el caso de utilización en cosméticos, las composiciones se pueden administrar también como complementos alimenticios en forma de gránulos, cápsulas, o como bebidas; dependiendo de la forma final, en lugar de utilizar el producto como una solución hidroalcohólica, se podrá utilizar ventajosamente el producto en una forma seca obtenida a partir de la anterior, por ejemplo por atomización, liofilización, concentración o extracción secundaria por CO₂ supercrítico a partir de la citada solución hidroalcohólica.

[0018] Las composiciones que se definieron anteriormente también tienen propiedades farmacológicas muy interesantes.

20 **[0019]** De este modo se pueden administrar a seres humanos o animales, como fármacos, especialmente para fines terapéuticos o profilácticos.

25 **[0020]** En particular, pueden usarse para tratar dermatosis y especialmente dermatosis causadas por diversas infecciones bacterianas y virales, envejecimiento de la piel, blanqueamiento y blanqueamiento de la piel, vitiligo, acrodermatitis, envejecimiento cutáneo foto-inducido (actínico), así como diversas lesiones solares (foto-dermatitis), acnes de todos los orígenes (vulgaris, inflamatorias pápulas pústulas), acné rosáceo, el lupus eritematoso, piel sensible, picaduras de insectos, pieles grasas o secas, trastornos de la seborrea, alopecia de todos los orígenes, pérdida del cabello, pitiriasis capitis, alopecia, cuero cabelludo sensible, cabello graso, psoriasis y para-psoriasis del cuero cabelludo, dishidrosis, verrugas y callos, sarna, estomatitis angular y edema, o cualquier enfermedad que pueda afectar a las uñas.

30 **[0021]** En aplicaciones terapéuticas, estas composiciones también tienen un efecto sobre la micro vascularización y un efecto sobre la cicatrización de heridas, enfermedades de cualquier origen, quemaduras, cuperosis, enfermedad de Behcet, porfiria cutánea y angiomas y metástasis cancerosas.

[0022] Las mismas pueden, aún, utilizarse terapéuticamente para tratar los trastornos de queratinización, lesiones de queratosis, hiperqueratosis con queratodermia, la disqueratosis, enfermedad de Darier, paraqueratosis, ictiosis, eczema, neurodermatitis, eritrodermia, liquenización, dermatosis escamosas, prurigos, queloides, y pustulosis.

35 **[0023]** Por último, pueden usarse terapéuticamente para tratar enfermedades circulatorios y vasomotores y signos funcionales especialmente durante los brotes hemorroidales, afecciones trombóticas, síntomas con insuficiencias venosa-linfática, piernas pesadas, parestesia.

40 **[0024]** Las mismas pueden administrarse como tal o en mezclas con uno o más de otros compuestos, en forma de una composición farmacéutica que contiene, como compuesto activo, una dosis eficaz, así como excipientes y/o aditivos comunes farmacológicamente inertes.

[0025] Estas composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía oral, por vía enteral o parenteral o por vía local como una aplicación tópica sobre la piel y en las membranas mucosas o por inyección, por ejemplo por vía subcutánea.

45 **[0026]** Los medicamentos se pueden administrar oralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, gránulos recubiertos con película, cápsulas duras y blandas, soluciones, jarabes, emulsiones, suspensiones o mezclas en aerosol. Como se ha mencionado anteriormente, de acuerdo a la forma deseada, el producto puede ser usado ventajosamente en forma de una solución hidroalcohólica, o en una forma seca.

50 **[0027]** La administración también se puede realizar por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios o parenteralmente, por ejemplo en forma de soluciones inyectables o infusiones, microcápsulas o implantes, de manera percutánea, por ejemplo en forma de ungüentos, soluciones, pigmentos o colorantes, por vía transdérmica (parches) o por otros medios tales como en la forma de aerosol o spray nasal.

[0028] Estas composiciones farmacéuticas se preparan por procedimientos convencionales, con excipientes orgánicos o inorgánicos, farmacológicamente inertes, que son añadidos a las composiciones obtenidas de acuerdo con la invención.

5 **[0029]** Por tanto, estas composiciones pueden ser sólidas o líquidas y estar en todas las formas farmacológicas comúnmente usadas en la medicina humana, por ejemplo, con o sin recubrimiento de azúcar, píldoras, tabletas, cápsulas, gotas, gránulos, inyecciones, pomadas, cremas o geles que se preparan según los procedimientos usuales.

10 **[0030]** Para la producción de comprimidos, con o sin recubrimiento de azúcar, comprimidos recubiertos y cápsulas en gelatina dura, es posible utilizar, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o sus derivados, talco, ácido esteárico o sus sales.

15 **[0031]** Los soportes adecuados para cápsulas de gelatina blanda y supositorios son por ejemplo grasas, ceras, polioles semi-sólidos o líquidos, aceites naturales o modificados, etc. Los vehículos adecuados para la preparación de soluciones inyectables, por ejemplo soluciones, emulsiones o jarabes, son por ejemplo, agua, alcoholes, glicerol, polioles, sacarosa, azúcares invertidos, glucosa, aceites vegetales, etc. Los soportes adecuados para microcápsulas o los implantes son, por ejemplo, copolímeros de ácido glioxílico y ácido láctico.

[0032] Los principios activos, como se definieron anteriormente, se pueden incorporar a excipientes habitualmente empleados en estas composiciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábica, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos acuosos o no, cuerpos grasos de origen animal o vegetal, derivados de parafina, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsionantes y conservantes.

20 **[0033]** Además de los principios activos como se definieron anteriormente y excipientes, las composiciones farmacéuticas pueden contener aditivos tales como, por ejemplo, diluyentes, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes, conservantes, agentes edulcorantes, colorantes, saborizantes o aromatizantes, espesantes, agentes tampón, y también disolventes o agentes de solubilidad o agentes para conseguir un efecto de liberación lenta o sostenida, y también sales para alterar la presión osmótica, y agentes de recubrimiento o antioxidantes.

25 **[0034]** La presente invención se extiende de esta manera a las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo, al menos, uno de los medicamentos como se definió anteriormente.

30 **[0035]** Cuando se utilizan las composiciones obtenidas según la invención, la dosis puede variar dentro de límites bastante amplios y debe ser ajustada de acuerdo a la persona a tratar y la condición en cuestión. Las composiciones farmacéuticas contienen normalmente de 0,2 a 500 mg, y preferiblemente de 1 a 200 mg de principios activos como se definieron anteriormente, en forma de extracto seco. En el caso de administración oral, la dosis diaria varía generalmente de 0,05 a 10 mg/kg y preferiblemente de 0,1 a 8 mg/kg, en particular 0,1 a 6 mg/kg. Por ejemplo, para un adulto puede considerarse una dosis diaria que oscila de 5 a 500 mg.

35 **[0036]** En el caso de la administración intravenosa, la dosis diaria varía de aproximadamente de 0,05 a 6 mg/kg y preferiblemente de 0,1 a 5 mg/kg.

[0037] La dosis diaria se puede dividir, en particular, en el caso de la administración de una gran cantidad de principio activo.

40 **[0038]** En lo que sigue, y sin limitación, se darán ejemplos de aplicación de la invención. Dada la naturaleza de los productos, no hace falta decir que cuando se utilizan los productos en forma líquida o sólida, se tendrá que tener cuidado para agregar sabores o fragancias.

EJEMPLOS:

Ejemplo 1:

[0039] Se preparó una composición que contenía:

- | | | |
|----|--|--------|
| 45 | - un extracto hidroalcohólico de <i>Allium cepa</i> : | 87,04% |
| | - un extracto hidro-alcohólico de <i>Citrus limon</i> : | 11,96% |
| | - un extracto hidroalcohólico atomizado de <i>Paullinia cupana</i> : | 0,50% |
| | - un extracto hidroalcohólico atomizado de <i>Theobroma cacao</i> : | 0,50% |

50 **[0040]** Se prepara el extracto hidroalcohólico de *Allium cepa*, por pelado, limpieza, molienda de *Alliums* y maceración durante 48 horas en frío en alcohol de 96°. Se filtra luego a través de filtro de 0,22 micrometros; el filtrado alcohólico se recoge y es ajustado a 30° alcohólicos.

[0041] Se prepara el extracto hidroalcohólico de *Citrus limon*, por pelado, limpieza, molienda de *Citrus* y maceración durante 48 horas en frío en alcohol de 96°. Se filtra luego a través de filtro de 0,22 micrometros; el filtrado alcohólico se recoge y es ajustado a 30° alcohólicos.

5 **[0042]** Por mezclado simple se prepara un licor madre que contiene extractos hidroalcohólicos de *Allium* y *Citrus*. A este licor madre son añadidos extractos hidroalcohólicos atomizados de *Paullinia cupana* y *Theobroma cacao*. A continuación se recoge el extracto obtenido.

Ejemplo 3:

[0043] Se preparó un suplemento alimenticio conteniendo:

	- un extracto seco de <i>Allium cepa</i> :	87,04%
10	- un extracto seco de <i>Citrus limon</i> :	11,96%
	- un extracto seco de <i>Paullinia cupana</i> :	0,50%
	- un extracto seco de <i>Theobroma cacao</i> :	0,50%

[0044] La composición obtenida en el ejemplo 1 se liofiliza después de la adición de un aroma para obtener un polvo que puede ser utilizado directamente como complemento alimenticio.

15 Ejemplo 4:

[0045] Se preparó una loción cosmética para el tratamiento del cuero cabelludo:

	- composición obtenida en el ejemplo 1	21 ml
	- cantidad adecuada de excipientes (incluyendo fragancia/aroma)	100 ml

[0046] La loción se prepara mediante la simple mezcla de una composición obtenida en el ejemplo 1 y un excipiente.

20 Ejemplo 6:

[0047] Se prepararon comprimidos que tenían la fórmula:

	- composición obtenida en el ejemplo 3	100 mg
	- cantidad adecuada de excipientes (incluyendo fragancia/sabor)	300 mg

(Detalle de excipientes: lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio)

25 Ejemplo 7:

[0048] Se preparó una pomada para ser utilizada como medicamento:

	- composición obtenido en el ejemplo 3	5 ml
	- excipiente en cantidad adecuada (incluyendo fragancia/aroma)	100 g

30 1: Estudio sobre eficacia anti-caída de cabello por el procedimiento foto tricograma de un tratamiento capilar utilizado en condiciones normales de empleo durante 12 semanas consecutivas.

[0049] Veinte voluntarios, varones, entre 35 y 55 años, y que presentaban una leve a moderada calvicie, que corresponden a los grados II a IV de la clasificación Hamilton, fueron tratados con la composición del ejemplo 4 (Clasificación Hamilton: grado I: aumento de entradas temporales, grado II: aumento de entradas temporales y el esclarecimiento de la zona de la coronilla, grado III: confluencia de la zona de entradas y de la coronilla, grado IV: calvicie, excepto en el área temporal-occipital, grado V: corona occipital).

[0050] El protocolo fue el siguiente:

D1: seguimiento de la zona temporal, sección de cabello en la aparición del cuero cabelludo, macro-fotografía de la zona de estudio,

D1- D2: no aplicación del producto, no champú,

40 D3: nueva macro-fotografía en la misma zona que D1 e inicio del tratamiento:

D3 a D42: aplicación del producto sobre el cuero cabelludo dos veces por día (de 2 a 3 pulverizaciones cada vez),

D42: evaluación de la tolerancia capilar y cutánea, seguimiento de la zona temporal, sección de cabello en que emerge el cuero cabelludo, macro-fotografía de la zona de estudio,

D42-D43: no aplicación y no champú,

D44: nueva macro-fotografía de la misma zona que D1,

- 5 D44-D84: aplicación del producto probado en el cuero cabelludo dos veces al día (2-3 pulverizaciones cada vez), en la sección de cabello en la que emerge el cuero cabelludo,

D84: evaluación de la tolerancia capilar y cutánea, seguimiento del sitio temporal de la zona estudiada, la sección de cabello en la que emerge el cuero cabelludo, macro-fotografía de la zona de estudio,

D84-D85: no aplicación y no champú

- 10 D86: nueva macro-fotografía en la misma zona que D1.

[0051] El estudio mostró:

- una eficacia anti-caída significativa después de 6 semanas de tratamiento: aumento estadísticamente significativo de la relación A/T (relación anágeno/telógeno) de + 44,91%.

- 15 - una eficacia anti-caída significativa después de 12 semanas de tratamiento: aumento estadísticamente significativo en A/T (relación anágeno/telógeno) de + 46.78%.

- una buena tolerancia clínica: no se observó ninguna reacción de la piel durante el examen dermatológico.

- una buena tolerancia clínica subjetiva: Sin embargo un voluntario describió manifestaciones de malestar de la piel.

2) Evaluación de la actividad angiogénica de componentes del ejemplo 1

- 20 **[0052]** El producto de la invención se ensayó en placas "Angiokits". De acuerdo con las pruebas bien conocidas; se controló el desarrollo de células endoteliales en co-cultivo con fibroblastos a fin de observar la formación de estructuras capilares (túbulos). El producto ensayado a diferentes concentraciones se introdujo en cada placa en determinados pocillos. Ciertos pocillos recibieron más activador (VEGF), mientras que otros recibieron un inhibidor (suramina). Determinados pocillos sirvieron como testigos.

[0053] El medio nutriente se cambió en los días 3, 4, 7, 10 y 12 y la prueba se detuvo en el día 15.

- 25 **[0054]** Los resultados observados en el día 15, muestran que el producto tiene una fuerte actividad angiogénica.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende como principios activos una mezcla que consiste en un extracto de *Allium species*, un extracto de *Citrus species*, un extracto de *Paullinia species* y un extracto de *Theobroma species*.
- 5 2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo como principios activos una mezcla que consiste en un extracto hidroalcohólico de *Allium species*, un extracto hidroalcohólico de *Citrus species*, un extracto hidroalcohólico, atomizado o no, de *Paullinia species* y un extracto, atomizado o no, de especies *Theobroma*.
3. Procedimiento para la preparación de composiciones tal como se definen en la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque se prepara un licor madre que contiene los extractos de *Allium species* y de *Citrus species*, mezclándose a continuación, el licor madre con un extracto de *Paullinia species* y un extracto de *Theobroma species*.
- 10 4. Procedimiento para la preparación de acuerdo de la reivindicación 3, caracterizado porque el licor madre se prepara por pelado, limpieza, molido y maceración de *Alliums* y de *Citrus* durante muchas horas en alcohol, filtración seguida de ajuste del extracto alcohólico y mezcla con los restantes ingredientes.
5. Utilización cosmética no terapéutica de las composiciones definidas de conformidad con la reivindicación 1 o 2, para reducir la caída del cabello, estimular su crecimiento y aumentar la densidad del cabello.
- 15 6. Composiciones de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 para utilización como medicamento para reducir la caída del cabello y para estimular su crecimiento y aumentar su densidad.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

La lista de referencias citada por el solicitante lo es solamente para utilidad del lector, no formando parte de los documentos de patente europeos. Aún cuando las referencias han sido cuidadosamente recopiladas, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad a este respecto.

5 Documentos de patente citados en la descripción

- FR 2875403 [0002]
- FR 2877219 [0002]
- FR 2877224 [0002]
- FR 2877576 [0002]
- FR 2877408 [0002]
- RU 682217 A [0002]