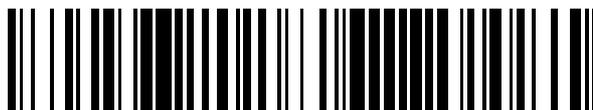


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 747**

51 Int. Cl.:

**A61K 36/35** (2006.01)  
**A61P 17/00** (2006.01)  
**A61K 36/23** (2006.01)  
**A61K 36/28** (2006.01)  
**A61K 31/14** (2006.01)  
**A61K 9/70** (2006.01)  
**A61K 36/82** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 47/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2009 E 09800811 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015 EP 2320920**

54 Título: **Combinación antiinflamatoria tópica**

30 Prioridad:

**22.07.2008 US 82613 P**

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

**13.07.2015**

73 Titular/es:

**IZUN PHARMACEUTICALS CORPORATION  
 (100.0%)  
 Rockefeller Plaza Center - 7th Floor 1230 Avenue  
 of the Americas  
 New York, NY 10020, US**

72 Inventor/es:

**LEVINE, WILLIAM ZEV;  
 SAFFER, ARON JAY y  
 NUSSBAUM, GABRIEL**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**Observaciones :**

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

**ES 2 540 747 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

Combinación antiinflamatoria tópica

5 La presente invención se refiere a un tratamiento antiinflamatorio tópico que se aplica, por ejemplo, como una crema, un ungüento, una espuma o por medio de un parche, o por medio de un tejido textil de infusión de la composición, o similares.

10 Se ha demostrado clínicamente que ciertos extractos de hierbas son eficaces en el tratamiento para mejorar ciertas afecciones de la boca. Se describen en los documentos WO 02/094300 y US 7.285.295 varias combinaciones de extractos de hierbas para tratar o mejorar enfermedades de la mucosa, y formas de dosificación para el suministro de los extractos en distintas regiones de la boca. Por ejemplo, tales combinaciones, en la forma de suministro que se describe en el documento US 7.285.295, han conseguido, en un ensayo de 80 pacientes, una media de reducción del dolor del 50 % en la primera ½ hora. En el mismo ensayo, se consiguió una media de reducción de las lesiones del 40 % en 4 horas.

15 No se creía que estos tipos de principios activos de hierbas consiguieran una aplicación como agentes tópicos para tratar lesiones tópicas y otras indicaciones que tenían aspectos inflamatorios. De manera similar, se han utilizado ampliamente tensioactivos de amonio cuaternario, tal como particularmente el cloruro de cetilpiridinio, en enjuagues orales como antimicrobianos. Los solicitantes, sin embargo, han descubierto que un colutorio oral que comprende una cantidad eficaz de principios activos de hierbas adecuados y una cantidad antimicrobianamente eficaz de un compuesto de amonio cuaternario que sea activo en la superficie, es sorprendentemente eficaz en la mejora de la gingivitis. Los principios activos de hierbas sin el compuesto de amonio cuaternario son, en este formato, mínimamente eficaces en la disminución de gingivitis que se crea experimentalmente por sujetos que no se cepillaban en dos o tres semanas. El compuesto de amonio cuaternario solo es mínimamente eficaz. Los dos tipos de agentes juntos, sin embargo, son mucho más eficaces que lo que es el compuesto de amonio cuaternario solo. Teniendo en cuenta la eficacia de los principios activos de hierbas solos, el marcado aumento de la efectividad en la mejora de la gingivitis es más que aditiva. Debido a este resultado, los Solicitantes concluyen que se pueden tratar otras indicaciones tópicas, tales como las que implican la mezcla de etiologías inflamatoria y bacteriana, con la combinación.

20 En el presente documento se proporcionan tratamientos tópicos en varios formatos de composiciones que mejoran indicaciones tópicas.

### 35 Sumario de la invención

Se proporciona, entre otras cosas, una composición para tratar o mejorar el acné, que es una indicación de tejido tópico no mucoso que comprende la aplicación periódica de una composición en el tejido afectado por tal enfermedad que comprende: una cantidad eficaz de una composición adecuada de un principio bioactivo de hierbas que comprende principios activos de Sambucus nigra, Centella asiatica y Echinacea purpurea, y una cantidad eficaz de un tensioactivo de amonio cuaternario. Por ejemplo, el tensioactivo de amonio cuaternario puede comprender una sal de alquilpiridinio, donde el alquilo es C8-C36 (tal como una sal de cetilpiridinio). La composición se puede aplicar, por ejemplo, como una película, parche. Los principios activos de uno o más de Sambucus nigra, Centella asiatica o Echinacea purpurea pueden comprender, por ejemplo, una cantidad antiinflamatoria.

45 Además se proporciona una loción, gel, crema, ungüento o supositorio que comprende: una cantidad eficaz de una composición de principios bioactivos de hierbas apropiada que comprende principios bioactivos de Sambucus nigra, Centella asiatica y Echinacea purpurea; y una cantidad eficaz de un tensioactivo de amonio cuaternario. El principio bioactivo de hierbas puede comprender, por ejemplo, principio(s) activo(s) de Sambucus nigra que comprende(n) de un 20 a un 100 % en peso de sólidos vegetales activos en la composición. El principio bioactivo de hierbas puede comprender, por ejemplo, principio(s) activo(s) de un segundo extracto vegetal de un 1 a un 50 % en peso de sólidos vegetales activos en la composición.

### 55 Descripción detallada de la invención

#### 1. Principios bioactivos de hierbas

60 Las composiciones de principios bioactivos de hierbas apropiadas para su uso en el dispositivo incluyen extracto de Sambucus nigra (SN) y/o extractos de plantas de Allium sativum (AS), Calendula officinalis (CO) Camellia sinensis (CS), Centella asiatica (CA, también conocida como Gotu Kola), Commiphora molmol (CM), Echinacea purpurea (EP), Gaultheria procumbens (GP), Hypericum perforatum (HP), Krameria triandra (KT), Ligusticum porterii-osha (LP), Matricaria recutita, Melissa officinalis, Salix alba, Thymus vulgaris, Uncaria tomentosa, Usnea barbata o Vaccinium myrtillus. Las composiciones de principios bioactivos de hierbas pueden incluir por ejemplo, extractos de Sambucus nigra en una cantidad de uno de los porcentajes más bajos (en peso) enumerados en la siguiente secuencia del 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 %. Estos porcentajes más bajos son del 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 o 95 %. Si está presente un

segundo principio bioactivo de hierbas, puede estar presente, por ejemplo en una cantidad de uno de los porcentajes más bajos a uno de los porcentajes más altos enumerados a continuación. Los porcentajes más bajos del segundo o tercer extractos pueden ser, por ejemplo, 0,5, 1, 2, 5, 10 o 20 %. Los porcentajes más altos pueden ser, por ejemplo, 1, 2, 5, 10, 20, 30, 40 o 50 %. Estos intervalos, y cualquiera de otros intervalos descritos en esta solicitud, pueden incluir o excluir uno o ambos extremos.

El principio bioactivo de hierbas puede ser un extracto de hierbas. El término "extracto" se utiliza en el presente documento de forma que incluye todos o muchos tipos de preparaciones que contienen una cantidad eficaz de principios activos. De esta manera, los extractos se pueden producir por técnicas de extracción en frío utilizando normalmente disolventes diferentes de extracción que incluyen, pero no se limitan a, agua, disolventes grasos (tales como el aceite de oliva), y disolventes alcohólicos (por ejemplo, etanol al 70 %). Las técnicas de extracción en frío se aplican normalmente en las partes blandas de las plantas tales como las hojas o las flores, o en casos en que los principios activos vegetales que se desean sean termolábiles. De manera alternativa, se pueden utilizar las técnicas de extracción en caliente, cuando tales disolventes se calientan a una temperatura por encima de la temperatura ambiente, el valor preciso de dicha temperatura depende de factores tales como las propiedades del disolvente elegido y la eficacia de la extracción. Las técnicas de extracción en caliente se aplican de manera más habitual en las partes más duras, resistentes de la planta, tales como la corteza, las ramas leñosas y las raíces más grandes. En algunos casos, se tienen que llevar a cabo extracciones secuenciales con más de un disolvente, y a diferentes temperaturas. Los procedimientos de referencia para producir extractos de plantas (que incluyen la extracción en caliente, la extracción en frío y otras técnicas) se describen en muchas publicaciones que incluyen "Medicinal plants: a field guide to the medicinal plants of the Land of Israel" (en Hebreo), autor: N. Krispil, Har Gilo, Israel, 1986 y "Making plant medicine", Cech, pub por Horizon Herbs, 2000.

Las composiciones de principios bioactivos de hierbas a modo de ejemplo por porcentaje en peso incluyen; las composiciones indicadas con \* que son las composiciones de hierbas a modo de ejemplo de acuerdo con la presente invención.

Composición:	CI	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12
<b>Extracto Vegetal</b>												
SN	70	80	90	70	80	90						
AS	30	20	10									
CO				30	20	10						
CA							30	20	10			
CM										30	20	10

	C13	C14	C15	C16	C17	C18	C19	C20	C21	C22	*C23	C24
SN	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
AS	20	20	20	20	20							
CO						20	20	20	20			
CA		10				10				20	20	20
CM			10				10			10		
EP				10				10			10	
GP					10				10			10

	C25	C26	C27	C28	C29	C30	C31	C32	C33	C34	*C35	C36
SN	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
AS	10	10	10	10	10							
CO	10					10	10	10	10			
CA		10				10				10	10	10
CM			10				10			10		
EP				10				10			10	
GP					10				10			10

	C37	C38	C39	C40	C41	C42		C44	C45	C46	C47	C48
SN	90	90	90	90	90	90		90	90	90	90	90

ES 2 540 747 T3

AS	10	9	8	7	6	5		9	8	7	6	5
CO		1	2	3	4	5						
CA								1	2	3	4	5

	<b>C49</b>	<b>C50</b>	<b>C51</b>	<b>C52</b>	<b>C53</b>	<b>C54</b>		<b>C56</b>	<b>C57</b>	<b>C58</b>	<b>C59</b>	<b>C60</b>
SN	90	90	90	90	90	90		90	90	90	90	90
AS	10	9	8	7	6	5		9	8	7	6	5
CM		1	2	3	4	5						
EP								1	2	3	4	5

	<b>C61</b>	<b>C62</b>	<b>C63</b>	<b>C64</b>	<b>C65</b>	<b>C66</b>						
SN	90	90	90	90	90	90						
AS	10	9	8	7	6	5						
GP		1	2	3	4	5						
	<b>C67</b>	<b>C68</b>	<b>C69</b>	<b>C70</b>	<b>C71</b>	<b>C72</b>		<b>C74</b>	<b>C75</b>	<b>C76</b>	<b>C77</b>	<b>C78</b>
SN	90	90	90	90	90	90		90	90	90	90	90
CO	10	9	8	7	6	5		9	8	7	6	5
CA		1	2	3	4	5						
CM								1	2	3	4	5

	<b>C79</b>	<b>C80</b>	<b>C81</b>	<b>C82</b>	<b>C83</b>	<b>C84</b>		<b>C86</b>	<b>C87</b>	<b>C88</b>	<b>C89</b>	<b>C90</b>
SN	90	90	90	90	90	90		90	90	90	90	90
CM	10	9	8	7	6	5		9	8	7	6	5
EP		1	2	3	4	5						
GP								1	2	3	4	5

	<b>C91</b>	<b>C92</b>	<b>C93</b>	<b>C94</b>	<b>C95</b>	<b>C96</b>		<b>*C98</b>	<b>*C99</b>	<b>*C100</b>	<b>*C101</b>	<b>*C102</b>
SN	90	90	90	90	90	90		90	90	90	90	90
CA	10	9	8	7	6	5		9	8	7	6	5
CM		1	2	3	4	5						
EP								1	2	3	4	5

	<b>C103</b>	<b>C104</b>	<b>C105</b>	<b>C106</b>	<b>C107</b>	<b>C108</b>		<b>C110</b>	<b>C111</b>	<b>C112</b>	<b>C113</b>	<b>C114</b>
SN	90	90	90	90	90	90		90	90	90	90	90
EP	10	9	8	7	6	5		9	8	7	6	5
GP		1	2	3	4	5						
HP								1	2	3	4	5

	<b>C115</b>	<b>C116</b>	<b>C117</b>	<b>C118</b>	<b>C119</b>	<b>C120</b>		<b>C122</b>	<b>C123</b>	<b>C124</b>	<b>C125</b>	<b>C126</b>
SN	90	90	90	90	90	90		90	90	90	90	90
EP	10	9	8	7	6	5		9	8	7	6	5
KT		1	2	3	4	5						
LP								1	2	3	4	5

Las cantidades anteriores proporcionan cantidades útiles  $\pm 0,5\%$  para cantidades de 1-2 %,  $\pm 0,5\%$  o 1 % para cantidades del 3-5 %,  $\pm 0,5$ , 1 o 2 % para cantidades desde 6-10 %,  $\pm 1$ , 2, 3, 4 o 5 % para cantidades del 70 - 90 % (siendo los intervalos de porcentaje anteriores de la cantidad total en peso de extracto).

En algunas realizaciones, los sólidos de los principios bioactivos de hierbas contribuyen a las composiciones normalmente con cantidades de uno de los siguientes extremos más bajos o de uno de los siguientes extremos más altos. Los extremos más bajos son 0,01, 0,02, 0,05, 0,1, 0,2, 0,5, 1, 2, 3, 4 o 5, 10, 15, 20, 25 o 30 por ciento en peso. Los extremos superiores son 0,05, 0,1, 0,2, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 o 45 por ciento en peso.

En algunas realizaciones el bioactivo de hierbas puede ser uno o más de flavonoides, isoflavonoides, tocoferoles, polifenoles, o agentes similares que se encuentran a menudo en los extractos de hierbas.

Los flavonoides pueden incluir, por ejemplo, flavonoides o flavonoles [tales como, sin limitación, un rutósido: rutina (quercitina 3-O-rutinósido), quercitrina (quercetina 3-O-ramnósido), isoquercitina (quercetina 3-O-glucósido), diosmina (diosmetina 7.beta.-rutinósido), astragalina (kempferol 3-O-glucósido), kempferol 3-O-rutinósido, miricitrina (o miricetina 3-O-ramnósido), robinina (o kempferol 3-O-robinósido 7-ramnósido), kempferitrina (o kampfrol 3,7-O-diramósido), nobiletina, tangeretina]. O, flavonoides que pueden incluir, por ejemplo, flavonas [tales como, sin limitación, roifolina (o apigenina 7-O-neohesperidósido), luteolina 7-O-glucósido, escutelarina (o escutelareina 5-O-glucósido), pectolinarina (o pectolinarigenina 7-O-rutósido), galuteolina (o luteolina 5-O-glucósido), acaciina (o acacetina 7-O-rhamnoglucósido)]. O, flavonoides que pueden incluir, por ejemplo, flavanona [tal como, sin limitación, liquiritina (o liquiritina 4'-O-glucósido), naringina (o naringenina 7-O-neohesperidósido), hesperidina (o hesperetina 7-O-rutinósido), eriodictina (o eridictiol 7-O-ramnósido)].

Los Isoflavonoides pueden incluir, por ejemplo: formononetina 7-O-glucósido (u ononina), afromosina 7-O-glucósido (o wistina), genisteina (o genisteína 7-O-glucósido), daidzina, glicitina, genisteina 6-O-malonilglucósido, daidzeina 6-O-malonilglucósido, genisteina 6-O-acetil-glucósido, iridina (o irigenina 7-O-glucósido), irisolona, tectoridina (o tectorigenina 7-O-glucósido) o shekanina.

Si se incluye cualquiera de estos agentes bioactivos en la composición se puede utilizar en una cantidad correspondiente a la cantidad que se encuentra en los extractos descritos anteriormente.

## **2. Agentes antimicrobianos**

Los tensioactivos de amonio cuaternario antimicrobianos pueden incluir por ejemplo, sales de 1-alkilpiridinio, donde el alquilo es C8-C36 (C8-C20, o C10-C20), y en que los miembros de anillo de carbono se pueden sustituir con hasta dos grupos alquilo C1-C7. Por ejemplo, la composición puede contener cloruro de cetilpiridinio.

En algunas realizaciones, los compuestos de amonio cuaternario contribuyen normalmente a las composiciones con cantidades de uno de los siguientes extremos más bajos o de uno de los siguientes extremos más altos. Los extremos más bajos son 0,005, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04 y 0,05 por ciento en peso. Los extremos superiores son 5, 4, 3, 2, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,25, 0,15, 0,14, 0,13, 0,12, 0,11, 0,10, 0,09 y 0,08 por ciento en peso.

Tales aminas cuaternarias se utilizan tradicionalmente por su acción antiséptica contra bacterias y otros microorganismos. En el tratamiento que se describe en el presente documento, tal actividad antimicrobiana puede ser o no el primer modo de acción para una indicación determinada. Sin embargo, se cree que una cantidad antimicrobiana proporciona una buena plataforma para determinar cuánto compuesto formular.

De alguna manera, en algunas realizaciones, se cree que el efecto terapéutico se debe a la acción limpiadora de las aminas cuaternarias antimicrobianas. O, de alguna manera, en algunas realizaciones, puede ser que la actividad inesperadamente mayor que se aprecia es un aumento de la acción antiinflamatoria de los componentes de hierbas por la amina cuaternaria antimicrobiana.

## **4. Indicaciones tópicas a modo de ejemplo**

Las composiciones de la invención se pueden utilizar para aliviar el acné.

En la mejora del acné, las composiciones pueden reducir el crecimiento de las bacterias en el folículo (por ejemplo, Propionibacterium acnes o Staphylococcus epidermidis), o puede actuar para mantener los poros de la piel limpios, o pueden actuar para reducir la inflamación. Para los fines de la presente especificación, el acné incluye todos los tipos de acné. Los tipos de acné incluyen, por ejemplo, acné común, acné quístico, acné atrófico, acné de bromuro, acné de cloro, acné conglobado, acné cosmético, acné detergicaco, acné epidémico, acné estival, acné fulminante, acné de halógenos, acné indurado, acné de yoduro, acné que loide, acné mecánico, acné papuloso, acné de pomada, acné premenstrual, acné pustuloso, acné escorbútico, acné escrofuloso, acné urticante, acné varioliforme, acné por contacto, acné propiónico, acné excoriante, acné gram-negativo, acné esteroide, acné noduloquístico y acné rosácea..

Los tratamientos de la invención se aplican en todas las superficies tópicas. En ciertas realizaciones, los tratamientos están bien adecuados para su uso en superficies no mucosas.

Sin quedar ligados por teoría alguna, los Solicitantes señalan que se cree que los microbios, incluso los microbios simbióticos, liberan mediadores microbianos de inflamación o desencadenan la liberación de citoquinas. En consecuencia, reduciendo esta alteración en el tejido afectado, el componente antimicrobiano de las composiciones puede tener un efecto de mejora incluso cuando la indicación en cuestión no tiene un fuerte componente microbiano.

5

### **5. Formatos de formulación a modo de ejemplo**

Las composiciones se pueden formular en cualquiera de las muchas composiciones que se utilizan en tratamientos tópicos o en la mucosa. Por ejemplo, las composiciones se pueden formular como baños, o remojos, soluciones, lociones, geles, cremas, ungüentos, supositorios, vendajes adaptados para la liberación de las composiciones, espumas, o similares. En ciertas realizaciones, las composiciones se aplican en parches adhesivos o de depósito, o en películas (tales como se describen en el documento US2007/149902).

10

En ciertas realizaciones, la combinación se formula en una loción, gel, crema, supositorio.

15

### **6. Otras formas de dosificación**

En ciertas realizaciones, la composición se administra en conjunción con otra forma de administración, tal como una película, un parche o una forma de dosificación sólida mucoadhesiva. La forma de dosificación sólida se puede aplicar antes, concurrentemente, o después de la administración de la composición. Las formas sólidas pueden ayudar al suministro del medicamento en el tejido afectado más gravemente, o más accesible mecánicamente, mientras que la composición suministra el medicamento en cualquier lugar. El medicamento en forma sólida puede ser el mismo o diferente de las composiciones de la invención. Sin embargo, los extractos de hierbas y las mezclas de extractos que se han descrito anteriormente se utilizan de manera útil. Por ejemplo, se pueden emplear las formas de dosificación que se describen en los documentos WO 02/094300 y US 7.285.295. O bien, se puede emplear la película descrita en una solicitud, presentada el 20 de junio de 2007, titulada "Anti-Inflammatory Dissolvable Film", Serie N° 11/765.587.

20

25

En ciertas realizaciones, la otra forma de dosificación se adapta para la administración sistémica, tal como la forma de dosificación oral o por vía i.v. Por ejemplo, la otra forma de dosificación puede ser un antibiótico administrado por vía sistémica.

30

### **7. Agentes antiinflamatorios**

En ciertas realizaciones, la composición comprende además agentes antiinflamatorios, tales como agentes antiinflamatorios esteroides o no esteroides. Los agentes antiinflamatorios esteroides, incluyen pero no se limitan a, corticosteroides tales como la hidrocortisona, hidroxitriamcinolona, alfa-metil dexametasona, fosfato de dexametasona, dipropionatos de beclometasona, valerato de clobetasol, desonida, desoximetasona, acetato de desoxicorticosterona, dexametasona, diclorisona, diacetato de diflorasona, valerato de diflucortolona, fludrenolona, acetónido de flucorolona, flurodrocortisona, pivalato de flumetasona, acetónido de fluosinolona, fluciclonida, butilésteres de flucortina, fluocortolona, acetato de fluprednidenolona (fluprednilideno), flurandrenolona, halcinonido, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, metilprednisolona, acetónido de triamcinolona, cortisona, cortodoxona, flucetonida, fludrocortisona, diacetato de difluorasona, fluradrenolona, fludrocortisona, diacetato de difluorasona, acetónido de fluradrenolona, medriona, amcinafel, amcinafida, betametasona y el equilibrio de sus ésteres, clorprednisona, acetato de clorprednisona, clocortelona, clescilonona, diclorisona, diflurprednato, flucoronida, flunisolidona, fluorometalona, fluperolona, fluprednisolona, valerato de hidrocortisona, ciclopentilpropionato de hidrocortisona, hidrocortamato, meprednisona, parametasona, prednisolona, prednisona, dipropionato de beclometasona, triamcinolona, y mezclas de los mismos.

35

40

45

Otros agentes antiinflamatorios útiles en las composiciones incluyen los agentes antiinflamatorios no esteroideos. La variedad de compuestos que se engloban en este grupo es bien conocida por los expertos en la técnica. Para la divulgación detallada de la estructura química, síntesis, efectos secundarios, etc., se puede tener una referencia en los textos de referencia, que incluyen Anti-inflammatory and Anti-Rheumatic Drugs, K. D. Rainsford, Vol. I-III, CRC Press, Boca Raton, (1985), y Anti-inflammatory Agents, Chemistry and Pharmacology 1, R. A. Scherrer, et al., Academic Press, New York (1974).

50

55

Los agentes antiinflamatorios específicos útiles en la composición de la invención incluyen pero no se limitan a: 1) oxicams, tales como piroxicam, isoxicam, tenoxicam, sudoxicam, y CP-14.304; 2) salicilatos, tales como aspirina, disalcid, benorilato, trilisato, safaprin, solprin, difunisal, y fendosal; 3) derivados del ácido acético, tales como diclofenaco, fenclofenaco, indometacina, sulindaco, tolmetin, isoxepaco, furofenaco, tiopinaco, zidomatecina, acematacina, fentiazaco, zomepiraco, clindanaco, oxepinaco, felbinaco, y ketorolaco; 4) fenamatos, tales como los del ácido mefenámico, meclofenámico, flufenámico, niflúmico, y tolfenámico; 5) derivados del ácido propiónico, tales como ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozín, pranoprofeno, miroprofeno, tioapropofeno, suprofeno, alminoprofeno, y tiapropofénico; 6) pirazoles, tales como fenilbutazona, oxifenbutazona, feprazona, azapropazona, y trimetazona; y mezclas de los anteriores.

60

65

Se pueden emplear mezclas de estos agentes antiinflamatorios esteroides y/o no esteroides, así como las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de estos agentes. Por ejemplo, es particularmente útil el etofenamato, un derivado del ácido flufenámico para la aplicación tópica.

5 **8. Mucoadhesivos**

En ciertas realizaciones se añaden polímeros a las composiciones de un tipo, cantidad relativa, y concentración que es mucoadhesiva. El término mucoadhesivo, como se utiliza en el presente documento, es un material que se adhiere a una superficie de tejido mucoso *in vivo* y/o *in vitro*. Tal adhesión localiza de manera adherente la forma de dosificación en la membrana mucosa y en ciertas realizaciones necesita la aplicación de una fuerza de al menos 50 dinas/cm<sup>2</sup> para separar el material mucoadhesivo de la membrana mucosa. Se pueden utilizar polímeros que contienen restos de ácido poliacrílico reticular y/o gomas de polisacáridos (por ejemplo, quitosano) para conseguir tal mucoadhesión.

15 **Definiciones**

Los siguientes términos tendrán, para los fines de la presente solicitud, los respectivos significados que se exponen a continuación.

20 **• Cantidad eficaz**

Para tratar las indicaciones de la presente invención, los clínicos reconocerán una cantidad eficaz del compuesto farmacéutico pero incluye una cantidad eficaz para tratar, reducir, aliviar, mejorar, eliminar o prevenir uno o más síntomas de la enfermedad que se quiere tratar o la afección que se quiere evitar o tratar, o que se produzca de otra manera un cambio favorable reconocible clínicamente en la patología de la enfermedad o afección. Por lo tanto, una cantidad eficaz puede ser, por ejemplo, una cantidad que reduzca la gravedad o duración de lesiones, úlceras, sangrado, irritación, hinchazón, eritema orales, o similares. Para la presente combinación, se reconocerá que una cantidad eficaz es una cantidad que es eficaz en la combinación. A modo de ejemplo, si un componente A a una concentración A1 es ineficaz, un componente B es eficaz a una concentración B1, y las concentraciones A1 + B1 son más eficaces, entonces A1 es una cantidad eficaz en la combinación. O bien, por ejemplo, si A1 y B1 son ineficaces, pero A1 + B1 son eficaces, entonces A1 y B1 son cantidades eficaces en la combinación.

**• Infecciones microbianas**

35 Las infecciones microbianas incluyen, sin limitación, infecciones bacterianas, micobacterianas, fúngicas y víricas.

**• Tópico**

40 "Tópico" significa cualquier superficie tópica de un sujeto (por ejemplo un paciente), tal como la piel (incluyendo bajo el cuero cabelludo), superficies nasales, sinusales, vaginales, peneanas, urinarias o anales.

**• Tratamiento**

45 "Tratamiento" significa el manejo y cuidado de un paciente con el fin de combatir una enfermedad, trastorno o afección. Se pretende que el término incluya el retraso de la progresión de la enfermedad, trastorno o afección, el alivio, mejora o calma de los síntomas y complicaciones, y/o la cura o eliminación de la enfermedad, trastorno o afección. El animal que se va a tratar puede ser un mamífero, en particular un ser humano.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición para su uso en el tratamiento o la mejora del acné que comprende la aplicación periódica a un tejido afectado por tal enfermedad de la composición que comprende una cantidad eficaz de una composición apropiada de principios bioactivos de hierbas que comprenden principios activos de una o más de Sambucus nigra, Centella asiatica o Echinacea purpurea, y una cantidad eficaz de un tensioactivo de amonio cuaternario.
2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el tensioactivo de amonio cuaternario comprende una sal de 1-alkilpiridinio, donde el alquilo es C8-C36, o en donde la sal de 1-alkilpiridinio es una sal de cetilpiridinio.
3. La composición para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, que comprende además la aplicación en una parte del tejido de una película, un parche o una formulación sólida adhesiva que comprenden la composición apropiada de principio(s) bioactivo(s) de hierbas que comprende principios activos de una o más de Sambucus nigra, Centella asiatica o Echinacea purpurea, en donde opcionalmente la composición forma un revestimiento mucoadhesivo sobre superficies mucosas.
4. La composición para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición es para el tratamiento o la mejora del acné urticante.
5. La composición para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en donde los principios activos de Sambucus nigra, Centella asiatica o Echinacea purpurea están comprendidos en una cantidad antiinflamatoria.
6. La composición para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el tensioactivo es una sal de 1-alkilpiridinio, donde el alquilo es C8-C36.
7. Una loción, un gel, una crema o un supositorio que comprende:
- una cantidad eficaz de la composición apropiada de principios bioactivos de hierbas que comprende principios activos de una o más de Sambucus nigra, Centella asiatica o Echinacea purpurea; y una cantidad eficaz de tensioactivo de amonio cuaternario, en donde opcionalmente el tensioactivo de amonio cuaternario comprende una sal de 1-alkilpiridinio, donde el alquilo es C8-C36, u opcionalmente donde la sal de 1-alkilpiridinio forma además un revestimiento mucoadhesivo sobre superficies mucosas.
8. La loción, el gel, la crema o el supositorio de la reivindicación 7, en que el/los principio(s) bioactivo(s) de hierbas que comprende principios activos de Sambucus nigra comprende de un 20 a un 100 % en peso de sólidos vegetales activos en la composición.
9. La loción, gel, crema o supositorio de la reivindicación 8, en que un principio activo de un segundo extracto vegetal desde un 1 a un 50 % en peso de sólidos vegetales activos en la composición.