

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 208**

21 Número de solicitud: 201531518

51 Int. Cl.:

A61K 36/758 (2006.01)
A61K 36/889 (2006.01)
A61K 36/60 (2006.01)
A61K 31/201 (2006.01)
A61K 8/97 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

22.10.2015

43 Fecha de publicación de la solicitud:

26.04.2017

71 Solicitantes:

INNOVATIVEHEALTH GROUP, S.L. (100.0%)
C/ FARADAY, 7 PARQUE CIENTIFICO DE
MADRID-CAMPUS DE CANTOBLANCO
28049 MADRID ES

72 Inventor/es:

GARCÍA MEDEL, Noel;
MUÑOZ MOLINA, Eduardo y
MILLÁN ORTEGA, Estrella

74 Agente/Representante:

ILLESCAS TABOADA, Manuel

54 Título: **FORMULACIÓN COSMÉTICA DE USO TÓPICO PARA EL CUIDADO DE LA PIEL ATÓPICA**

57 Resumen:

Formulación cosmética de uso tópico para el cuidado de la piel atópica.

La invención versa sobre formulaciones de uso tópico que comprenden una combinación de extractos vegetales a base de Zanthoxylum, Serenoa, Maclura y ácido ximenínico, que resulta eficaz como cosmético para el cuidado de la piel atópica y como composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de la dermatitis atópica (DA).

ES 2 610 208 A1

DESCRIPCIÓN

**FORMULACIÓN COSMÉTICA DE USO TÓPICO PARA EL CUIDADO DE LA PIEL
ATÓPICA**

Ámbito de la Invención

Esta invención se adscribe al sector químico, particularmente a la industria dedicada a la
5 fabricación de productos cosméticos.

Antecedentes

La Dermatitis Atópica (DA), es una enfermedad de la piel que cursa con picor e inflamación
debido a una hiperreactividad cutánea frente a diversos factores ambientales que son
inocuos para los individuos no atópicos. Afecta al 2-5% de los adultos y hasta el 10-20% de
10 los niños. Típicamente afecta a las partes internas de los codos, la parte posterior de las
rodillas y la cara, pero también puede cubrir la mayor parte del cuerpo. Los síntomas varían
según las personas, las estaciones del año, e incluso los días, aunque generalmente se
caracteriza por picor continuo, formación de ampollas e inflamación de la piel, piel seca,
descamada e irritable. Se trata de un trastorno crónico y prolongado, caracterizado por y
15 que evoluciona a modo de brotes.

Los afectados por dermatitis atópica a menudo sufren otros problemas como consecuencia
de la DA, como la falta de sueño, estrés, y la infección de la piel al rascarse. El concepto de
piel atópica, que algunos fabricantes de cosmética también denominan piel sensible, tal y
como se usa en cosmética y a los efectos de la presente solicitud de patente, está ligado a
20 la DA. Cuando pasa el brote de DA remite, la piel se recupera en buena parte de los
síntomas anteriormente mencionados, pero sigue habiendo una pequeña inflamación, un
picor residual y, sobre todo, el aspecto estético de la piel no es normal, en comparación con
el resto de superficie de la piel del individuo no afectada por el brote. De ahí que se la
denomine piel atópica. En la piel atópica hay dos fases diferentes: la fase inactiva
25 (interbrote) y la fase activa (brotes) que necesitan cuidados diferentes. En la "fase interbrote"
la piel está seca y es irritable, pero los síntomas se pueden controlar con hidratantes y/o
emolientes. Por el contrario, en la "fase brote" es necesario aplicar un tratamiento
dermatológico más intensivo, con cuidados dermocosméticos e incluso farmacológicos,
cuando la piel atópica deriva a DA, especialmente con inmunosupresores como corticoides y
30 tacrolimus. Es por lo tanto una necesidad médica y social el desarrollo de composiciones
para el tratamiento de piel atópica y de la DA.

La DA es una categoría de enfermedades llamadas “atópicas”, que en medicina se refiere a un grupo de trastornos alérgicos mediados por el efecto y acción de anticuerpos IgE sobre las células. Se trata de una enfermedad inflamatoria, cada vez más frecuente sobre todo en el mundo occidental y que muchas veces afecta a personas que también sufren de asma y/o fiebre del heno o alergia, que presentan elevados niveles séricos de IgE.

Debido a que la enfermedad está relacionada con el sistema inmune e inflamatorio, se han descrito numerosos factores implicados en su desarrollo, como el (1) el factor de transcripción NF-kappa B (NF-κB), (2) la expresión local de citocinas pro-inflamatorias y quimiocinas, (3) los receptores PPARα epidérmicos, (4) especies reactivas de oxígeno (ROS), (5) la impermeabilidad de la envoltura de la córnea y (6) el sistema nociceptor de la epidermis.

El factor de transcripción NF-kappa B (NF-κB) es uno de los reguladores clave de los genes implicados en la respuesta inmune/inflamatoria, así como en la supervivencia de la apoptosis (Karin M *et al.* 2000). NF-κB se encuentra en la mayoría de tipos de células animales y está implicado en la respuesta celular frente a estímulos como el estrés, las citoquinas, la radiación ultravioleta, las LDL oxidadas y antígenos bacterianos o virales (Brasier AR, 2006). En células no estimuladas, los dímeros de NF-κB son secuestrados en el citoplasma por una familia de inhibidores, llamados IκBs (Inhibidores de κB). Debido a la presencia de unos dominios con múltiples copias de una secuencia (“repeticiones de anquirina”), las proteínas IκB enmascaran la secuencia de localización nuclear (NLS) de las proteínas NF-κB y las mantienen secuestradas en un estado de inactivación en el citoplasma (Jacobs MD y Harrison SC, 1998). La activación o estimulación de NF-κB se inicia por lo tanto a través de la degradación inducida por señal de proteínas IκB. Con la degradación de IκB, el complejo NF-κB es libre para entrar al núcleo dónde puede activar la expresión de los genes que inducen una respuesta fisiológica específica, como por ejemplo, una respuesta inflamatoria o inmune. Debido a que la estimulación de NF-κB desempeña un papel muy importante en la patogénesis de la DA, desarrollar terapias dirigidas específicamente a inhibir la ruta de NF-κB es de gran interés para el tratamiento de la enfermedad (Nakamura H *et al.* 2002; Furukawa H *et al.* 2004).

Es muy frecuente la presencia de lesiones cutáneas asociadas a DA. Éstas son el resultado de la expresión local de citocinas pro-inflamatorias y quimiocinas. La expresión de numerosas quimiocinas y citoquinas pro-inflamatorias se regulan a nivel transcripcional mediante el factor NF-κB. Igualmente, algunas de estas citoquinas actúan sobre receptores

que activan NF- κ B formando un círculo que favorece la inflamación crónica. Por lo tanto, los inhibidores de NF- κ B tienen además un gran potencial para inhibir la activación de linfocitos T y la inflamación asociada a la DA. Es conocido que los factores inmunológicos y las alteraciones en la función barrera de la piel contribuyen a la patogénesis de la enfermedad.

5 Algunos autores han demostrado que las lesiones de DA crónicas están dominadas por células T que producen principalmente las interleucinas IL-13, IL-31 e IL-22, lo que sugiere que hay un predominio de células Th2/Th22 en la DA crónica (Szegedi K *et al.* 2012), mientras que otros autores, sin embargo, han descrito que las células Th17 que secretan IL-17, y las células dendríticas, junto con células inflamatorias juegan un papel crucial en la AD

10 crónica (Eyerich K y Novak N. 2013). Recientemente se ha visto un incremento significativo de las citoquinas IL-1 β , IL-1RA, IL-6, IL-8, IL-13, TNF- α , MIG y IP-10 en líquidos intersticiales de piel de pacientes con DA comparados con sujetos sanos (Szegedi K *et al.* 2015).

La integridad de la envoltura córnea (EC) de la piel la protege frente a la exposición a

15 alérgenos, agentes irritantes y a la pérdida de agua transepitelial (TEWL). Todos estos síntomas están asociados a la dermatitis atópica (Madison KC, 2003). La impermeabilidad de la EC es debida a la formación de un estrato de corneocitos conectados por uniones intercelulares o corneodesmosomas y una matriz lipídica extracelular hidrofóbica. Defectos en la EC pueden dar lugar a DA. La activación de los receptores PPAR α epidérmicos

20 inducen la diferenciación de las células nucleadas hasta el estadio de corneocito, promoviendo así la formación del componente celular de la barrera córnea (Hanley K *et al.* 1997). De hecho, la aplicación tópica de activadores de los PPAR α ha demostrado tener efectos beneficiosos en trastornos relacionados con la homeostasis de la epidermis, fundamentalmente en aquellos que cursan con hiperplasia de este órgano, como es el caso

25 de la DA (Komuves LG *et al.* 2000). La protección frente a hiperplasia de la epidermis está probablemente asociada a los efectos moduladores de la proliferación de queratinocitos en su estadio basal, lo cual es compatible con la observaciones de que el uso de emolientes enriquecidos en potentes activadores de PPAR α , tales como ácido linoleico o ácido linolénico, aumentan la retención de agua en pacientes con xerosis pronunciada (Hanley K

30 *et al.* 1997; Komuves LG *et al.* 2000; Komuves *et al.* 1998). Por otro lado, con el uso de emolientes con activadores débiles del receptor, como es el caso del ácido oleico, los efectos deletéreos asociados a la alteración bioquímica que supone la entrada de un lípido no epidérmico, no compensan los pobres efectos que podría haber sobre la cornificación, resultando en una hiperproliferación de los queratinocitos con permeabilización de la

35 epidermis y aumento en la TEWL (Jiang SJ *et al.* 2000).

Se ha demostrado que la exposición local en la piel a agentes irritantes o inflamatorios, provoca una infiltración leucocitaria y la liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS) en la zona afectada (Black HS, 2004). Existen evidencias de que en la DA el componente de daño oxidativo es particularmente importante. En estos pacientes es frecuente la infección por *Staphylococcus aureus*, capaz de estimular a los monocitos vía TLR-2 provocando la secreción de ROS al medio extracelular (Bishayi B *et al.* 2015). Además, la suplementación dietaria con sustancias antioxidantes, como son las vitaminas D y E, tiene efectos beneficiosos sobre la piel de pacientes que sufren de DA (Javanbakht MH *et al.* 2011). Estas observaciones apoyan los potenciales efectos coadyuvantes de componentes con capacidad antioxidante en los tratamientos tópicos para DA.

El sistema nociceptor de la epidermis incluye varios miembros de la familia de canales ionotrópicos (TRP), que son canales de calcio capaces de activarse tras la unión de sustancias específicas transmitiendo una señal sensorial a las terminaciones nerviosas epidérmicas. Los receptores vainilloides TRPV1 son sensores térmicos, cuyo canal se abre en respuesta al calor ($T^a > 42^{\circ}\text{C}$), y además están vinculados a la sensación de dolor y escozor. El uso de antagonistas de TRPV1 tiene efectos analgésicos especialmente eficaces frente al dolor de origen térmico (Brandt MR *et al.* 2012). Por otra parte, muchos compuestos con alta capacidad agonista de TRPV1 han demostrado también una potente actividad calmante sobre la piel de diferentes organismos tras una exposición prolongada a la sustancia, efecto probablemente asociado a la susceptibilidad a la desensibilización farmacológica transitoria que presentan estos receptores (Nagy I *et al.*, 2004; Knotkova H *et al.*, 2008).

Por todo ello, es necesario el desarrollo de una composición que pueda emplearse en formulaciones médicas y cosméticas para el tratamiento de la DA y de la piel atópica, que tenga efecto positivo en todos los factores implicados en la enfermedad o en la alteración de la piel indicados anteriormente.

Descripción resumida de la invención

La presente invención se refiere a una composición que comprende extractos de las plantas, también conocidos como fitoextractos, *Zanthoxylum bungeanum*, *Serenoa repens* y *Maclura Pomifera*, y ácido ximenínico, para el cuidado de la piel atópica y, eventualmente también, para la prevención y/o el tratamiento de la DA.

En una realización de la invención, la composición comprende: 0.1-0.5 vol.% de ácido ximenínico, 0.001-0.1 vol.% de fitoextracto de *Zanthoxylum bungeanum*, 0.5-1 vol.% de fitoextracto de *Serenoa repens* y 0.1-1% (peso/vol. x100) de el fitoextracto de *Maclura pomífera*. Preferiblemente, la composición comprende 0.2 vol.% de ácido ximenínico, 0.0052
 5 vol.% de fitoextracto de *Zanthoxylum bungeanum* 0.938 vol.% de el fitoextracto de *Serenoa repens* y 0.42% (peso/vol. x100) de el fitoextracto de *Maclura pomífera*. A efectos de la presente invención, la composición se denomina SCB-001. La composición de la presente invención incluye cualquier dilución de dicha composición definida como SCB-001.

En una realización de la invención,

- 10 a. el fitoextracto de *Zanthoxylum bungeanum* contiene 5-10% de alquilamidas
- b. el fitoextracto de *Serenoa repens* contiene 90-95% ácidos grasos, 0.2-0.5% alcoholes grasos, 0.2-0.5% beta-sitosterol y 0.2-0.5% de otros esteroides
- c. el fitoextracto de *Maclura pomífera* contiene 4-6% pomiferina, 3-5% osajina y 10-20% isoflavonas, y
- 15 d. el ácido ximenínico está a una concentración de 20-30%.

La combinación de los cuatro compuestos de la composición de la presente invención tiene un efecto sinérgico frente al efecto de cada uno de ellos por separado, o cualquier otra combinación entre dichos componentes que no sea la composición de la invención anteriormente descrita.

20 La composición está caracterizada por tener efecto antiinflamatorio, antioxidante, inmunosupresor, anti-prurito y protector de la barrera epidérmica, tal y como se demuestra en los ejemplos descritos en la presente memoria. Debido a sus características, su uso está destinado a formulaciones cosméticas o farmacéuticas para la prevención o el tratamiento de la piel atópica o de la dermatitis atópica.

25 En otra realización de la invención, la composición adicionalmente comprende al menos un excipiente seleccionado entre sustancias odoríferas (perfumes, fragancias o aromas), estabilizantes, reguladores de pH, antioxidantes, biocidas y conservantes, disolventes, espesantes, gelificantes, emolientes, emulgentes, antiaglomerantes, sustancias tensioactivas (aniónicas, catiónicas, anfóteras o no iónicas), emulsificantes, exfoliantes,
 30 hidratantes, humectantes, disolventes, colorantes, opacificantes y decolorantes, así como cualquiera de sus combinaciones.

Es objeto de la presente invención el uso de la composición descrito en cualquiera de las realizaciones anteriores, en la fabricación de una formulación farmacéutica o cosmética de uso tópico. Dicha formulación puede emplearse para la prevención y/o el tratamiento de la dermatitis atópica o de la piel atópica.

5 Los componentes que incluye la formulación de la invención presentan por separado ciertas actividades biológicas que podrían ser de interés para el tratamiento de algunos de los síntomas asociados a la DA o a la piel atópica. Sorprendentemente cuando se combinan dichos componentes o ingredientes en la formulación de la presente invención, ejercen actividad sobre una amplio número de dianas moleculares y celulares que están involucradas en la fisiopatología de la piel atópica o de la DA, tales como, por ejemplo y de forma no exhaustiva: activación constitutiva de NF- κ B en queratinocitos humanos primarios; inmunosupresión mediante la inhibición de la producción de citoquinas pro-inflamatorias (IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-8 e IL-17), además de inhibir la citoquina IL-2 que favorece la proliferación linfocitaria; activación de PPAR α ; efecto antagonista sobre TRPV-1; prevención de la caída de la TEER inducida por el disruptor de la barrera epidérmica C10) . De hecho ninguno de los componentes de la formulación de la presente invención han sido descritos previamente, ni de forma individual, ni en combinación entre ellos, para su uso específico ni en DA, ni en piel atópica.

A efectos de la presente invención se definen los siguientes términos:

20 Uso tópico: Aquel uso que permite que el principio activo de una formulación, se aplique directamente sobre el órgano diana, la piel, con el fin de lograr alivio o curación.

Extracto de *Zanthoxylum bungeanum*: Es un fitoextracto lipofílico de pericarpo de *Zanthoxylum bungeanum* obtenido mediante CO₂ en condiciones supercríticas. Como ejemplo de extracto de *Zanthoxylum bungeanum* utilizado en la presente memoria técnica de solicitud de patente se emplea el producido por Indena S.A.S. con nº de código: 36ZTT0090, bajo la denominación Zanthalene.

Extracto de *Serenoa repens*: Es un fitoextracto lipofílico de frutos de *Serenoa repens* obtenido mediante CO₂ en condiciones supercríticas. Como ejemplo de extracto de *Serenoa repens* utilizado en la presente memoria técnica de solicitud de patente se emplea el producido por Indena S.A.S. con nº de código: 9060020, bajo la denominación Sabalselect.

Alcoholes grasos: Alcohol que contiene varios átomos de carbono, en general en un número par.

Esteroles totales: Fitoesteroles presentes en un fitoextracto lipídico de plantas. Los esteroides mayoritarios en la planta *Serenoa repens* son: β -sitosterol, estigmasterol, cycloartenol y lupeol, entre otros.

5 Extracto de *Maclura pomífera*: Es un fitoextracto seco de *Maclura pomífera*. Como ejemplo de extracto de *Maclura pomífera* utilizado en la presente memoria técnica de solicitud de patente se emplea el producido por Indena S.A.S. con nº de código: LM54470.

Pomiferina: pigmento flavonoide presente en la madera y la fruta de *Maclura pomífera*.

Osajina: pigmento flavonoide presente en la madera y la fruta de *Maclura pomífera*.

10 Isoflavona: Compuestos que tienen en común la presencia de una estructura derivada de la 3-fenil-benzopirán-4-ona.

15 Ácido ximenínico: También conocido como Ácido Santálico y que es extraído de las semillas del árbol *Santalum album* y estabilizado en ácido caprílico (TEGOSOFT® CT). Como ejemplo de ácido ximenínico utilizado en la presente memoria técnica de solicitud de patente se emplea el producido por Evonik Industries AG, bajo la denominación TEGO® Xymenynic.

Descripción detallada de la invención

Las formas preferidas de la presente invención que se corresponden con los aspectos reivindicables de las mismas, son los siguientes:

- 20 1. Formulación que comprende extractos de *Zanthoxylum bungeanum*, *Serenoa repens* y *Maclura pomífera*, y ácido ximenínico.
2. Formulación anterior, en la que dicha composición comprende, de forma más detallada: 0.1-0.5 vol.% de ácido ximenínico, 0.001-0.1 vol.% de extracto de *Zanthoxylum bungeanum Maxim*, 0.5-1 vol.% de extracto de *Serenoa repens* y 0.1-1% (p/v) de extracto de *Maclura pomífera*.
- 25 3. Formulación de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en la que además comprende 0.2 vol.% de ácido ximenínico, 0.0052 vol.% de extracto de *Zanthoxylum bungeanum Maxim*, 0.938 vol.% de extracto de *Serenoa serrulata* y 0.42% (p/v) de extracto de *Maclura pomífera*.

4. Formulación de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en la que se definen sus ingredientes/componentes de forma más específica, como sigue:
- a. el extracto de *Zanthoxylum bungeanum* contiene 5-10% de alkamidas
 - b. el extracto de *Serenoa repens* contiene 90-95% ácidos grasos, 0.2-0.5% alcoholes grasos, 0.2-0.5% esteroides y 0.2-0.5% beta-sitosterol
 - c. el extracto de *Maclura pomifera* contiene 4-6% pomiferina, 3-5% osajina y 10-20% isoflavonas, y
 - d. el ácido ximenínico está a una concentración de 20-30%.
5. Formulación de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que adicionalmente comprende al menos un excipiente seleccionado entre sustancias odoríferas, estabilizantes, reguladores de pH, antioxidantes, biocidas y conservantes, disolventes, espesantes, gelificantes, emolientes, emulgentes, antiaglomerantes, sustancias tensioactivas, emulsificantes, exfoliantes, hidratantes, humectantes, disolventes, colorantes, opacificantes y decolorantes, así como cualquiera de sus combinaciones.
6. Formulación, para uso como medicamento.
7. Formulación según cualquiera de las formas de realización anteriores 1 a 5, para uso en el tratamiento de la Dermatitis Atópica.
8. Formulación de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores 1 a 5, para uso como agente terapéutico seleccionado entre: antiinflamatorio, antioxidante, inmunosupresor, anti-prurito y/o protector de la barrera epidérmica.
9. Uso de la formulación según cualquiera de las formas de realización anteriores 1 a 5, como cosmético.
10. Uso de la formulación, según la forma de realización anterior 9, como cosmético para el cuidado de la piel atópica.
11. Uso de la formulación según cualquiera de las formas de realización anteriores 1 a 5, en la fabricación de un medicamento.
12. Uso de la formulación según cualquiera de las formas de realización anteriores 1 a 5, para la fabricación de un medicamento útil en la prevención y/o el tratamiento de la Dermatitis Atópica.
13. Uso de la formulación, según cualquiera de las formas de realización anteriores 1 a 5, para la fabricación de un medicamento útil como agente terapéutico seleccionado entre:

antiinflamatorio, antioxidante, inmunosupresor, anti-prurito y/o protector de la barrera epidérmica.

Descripción de las figuras

Figura 1. Efecto inhibitorio de una realización la formulación de la invención (SCB-001) sobre la activación del factor de transcripción NF- κ B inducida por la citoquina pro-inflamatoria TNF α . Se representa el porcentaje de activación de NF- κ B tras 6 h de incubación con SCB-001 de fibroblastos NIH-3T3-kBF-Luc a (A) y de queratinocitos HaCaT-kBF-Luc (B).

Figura 2. Efecto inhibitorio de una realización de la formulación de la invención (SCB-001) sobre la activación constitutiva del factor de transcripción NF- κ B (I κ B α fosforilado: p-I κ B α y p65 fosforilado: p-p65 de NF- κ B) en queratinocitos primarios no diferenciados. El efecto de SCB-001 sobre la expresión de p-I κ B α y de p-p65 fue detectada por western blot.

Figura 3. Efecto inhibitorio de una realización de la formulación de la invención (SCB-001) sobre la producción de citoquinas en linfocitos T primarios estimulados con anticuerpos anti-CD3 y anti-CD8.

Figura 4. Efecto activador de una realización de la formulación de la invención (SCB-001) sobre el factor de transcripción PPAR α . Representación del número de veces de inducción de la activación de PPAR α , tras la incubación células de la línea NIH-3T3 durante 6 h con SCB-001 a las concentraciones indicadas (1/50, 1/40, 1/30, 1/20) y en comparación con la actividad basal en células sin estimular (-).

Figura 5. Efecto antioxidante de una realización de la formulación de la invención (SCB-001) en queratinocitos HaCaT sometidos a estrés oxidativo con Tert-butil-hidroquinona (TBHQ). Representación del número de veces de inducción de la actividad antioxidante, mediante la medición de la producción de ROS tras 3 h de incubación de los queratinocitos con SCB-001 a las dosis indicadas (1/50, 1/40, 1/30, 1/20).

Figura 6. Efecto de una realización de la formulación de la invención (SCB-001) sobre la resistencia eléctrica trans-epitelial (TEER) en queratinocitos. Las células HaCaT fueron incubadas con SCB-001 a 1h, 24h o 72h a las concentraciones 1/50, 1/40 y 1/30, tras lo cual se añadió 10 mM de caprato sódico (C10) (B) y se midió la TEER (Ω/cm^2) en los 30 minutos posteriores.

Figura 7. Efecto antagonista sobre TRPV-1 de una realización de la formulación de la invención (SCB-001) en células HEK-293T-TRPV-1 activadas por capsaicina. Movilización de calcio intracelular inducido por capsaicina e inhibido por SCB-001 (a concentración 1/10 o 1/20) o por el antagonista de TRPV-1 capsazepina (CPZ 10 μ M).

5 EJEMPLOS

Los ejemplos que se detallan a continuación tienen como objetivo ilustrar la invención sin limitar el alcance de la misma.

Ejemplo 1. Efecto de la combinación de SCB-001 sobre la activación de NF- κ B en fibroblastos (NIH-KBF-Luc) y en queratinocitos (HaCaT-KBF-Luc).

10 La activación descontrolada de NF- κ B puede exacerbar la inflamación asociada a DA mediante la producción de citoquinas inflamatorias y quimiocinas. En este sentido se ha demostrado una relación directa entre la ruta de activación de NF- κ B y la patogénesis de la DA (Huber MA *et al.* 2002). Para demostrar la actividad anti-NF- κ B de la combinación de ingredientes mostrada en la presente invención se ha estudiado su efecto en líneas
15 celulares de fibroblastos (NIH-3T3-KBF-Luc) y queratinocitos (HaCaT-KBF-Luc) activadas por TNF α (Figura 1).

Las líneas celulares NIH-3T3-KBF-Luc (Figura 1A) y HaCaT-KBF-luc (Figura 1B) son células transfectadas de forma estable con el plásmido KBF-Luc, el cual contiene tres copias de
20 sitios de unión de NF- κ B unido a un promotor de virus de simio 40 (SV-40) que dirige la transcripción del gen que codifica para la luciferasa de la luciérnaga (Luc). 15×10^4 células/mL fueron pre-incubadas con la combinación SCB-001 a las concentraciones 1/50, 1/40, 1/30 y 1/20 durante 30 minutos y posteriormente se estimularon con TNF α (30 ng/ml) durante 6 horas. Las células se lavaron dos veces con PBS (tampón salino-fosfato) y a
25 continuación se lisaron con 100 μ l de solución de lisis (25 mM Tris-fosfato pH 7.8, 8 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 1% Triton X-100, y 7% glicerol) durante 15 min. Tras el lisado, las células fueron centrifugadas a 13.000 rpm y los sobrenadantes se recogieron y se usaron para determinar la actividad luciferasa, indicador de la activación de NF- κ B. Para ello, 75 μ l de los lisados se mezclaron con 50 μ l de luciferina (Promega, Madison, WI, EEUU) y la reacción enzimática se midió en un Autolumat LB 9501 (Berthold Technologies, Bad Wildbad,
30 Alemania) durante 30 segundos. Los resultados representan la media y desviación estándar de al menos tres experimentos independientes.

Los resultados de la Figura 1 representan el porcentaje de activación de NF- κ B considerando los valores obtenidos con el TNF α solo como el 100% de activación. El resultado indica que SCB-100 es capaz de inhibir la inflamación por actuar sobre la ruta de activación de NF- κ B inducido por citoquinas pro-inflamatorias como el TNF α , lo que resulta de gran valor para la prevención y/o el tratamiento de la DA y la piel atópica.

Ejemplo 2. Efecto de la combinación de SCB-001 sobre la activación constitutiva de NF- κ B en queratinocitos humanos primarios.

Los defectos en la diferenciación de queratinocitos y la barrera de la piel son características importantes de enfermedades inflamatorias de la piel como la DA. NF- κ B se expresa constitutivamente en un estado de reposo en ambos, queratinocitos cultivados humanos y la epidermis (Takao J et al. 2003).

Los queratinocitos primarios se obtuvieron de Innoprot S.L. (España) y fueron cultivados en medio de crecimiento específico para queratinocitos, libre de suero y suplementado con insulina y los factores de crecimiento EGF y FGF-2. Los cultivos se mantuvieron en condiciones de no diferenciación (contenido bajo en calcio y sub-confluencia) en placas de 5 ml. Las células fueron tratadas con la combinación SCB-001 a las concentraciones de 1/50, 1/40, 1/30 y 1/20 durante 60 min y posteriormente lavadas dos veces en PBS. Las fracciones solubles celulares fueron obtenidas mediante el lisado de las células en 100 μ l de tampón NP-40 (50 mM Tris-HCl pH 7.5, 150 mM NaCl, 10% glicerol y 1% NP-40) suplementado con 10 mM NaF, 1 mM Na₃VO₄, 10 mg/ml leupeptina, 1 mg/ml pepstatina y aprotinina y 2 mM de PMSF. Tras centrifugar el lisado durante 15 minutos a 4°C, la concentración de proteínas se determinó mediante el método de Bradford y 30 μ g de cada condición fue mezclado con tampón de carga SDS 1x (dodecil sulfato de sodio) y hervido a 95°C durante 3 minutos. A continuación, las proteínas fueron sometidas a electroforesis desnaturizante en geles de poliacrilamida 8-10% (SDS-PAGE) y posteriormente transferidas a una membrana de PVDF (fluoruro de polivinilideno) durante 30 minutos a 20 voltios. Las membranas fueron incubadas en un tampón TTBS (tampón tris-salino con Tween-20 0,1 %) conteniendo leche desnatada o BSA (seroalbúmina bovina) disuelta al 5% para el bloqueo de sitios de unión inespecíficos del anticuerpo primario. A continuación, las membranas se lavaron 3 veces en TTBS y se incubaron con los respectivos anticuerpos primarios: anticuerpos primarios anti-p-I κ B α (ref. 9246. Cell Signaling Technology, USA), anti-p-NF-kappaB p65 (serina 536) (ref. 3031. Cell Signaling Technology, USA) y anti- α -Tubulina (Sigma-Aldrich, USA), toda la noche a 4°C. Las membranas fueron lavadas e

incubadas con el anticuerpo secundario correspondiente y la señal específica fue detectada mediante quimioluminiscencia. Los resultados son representativos de tres experimentos independientes.

5 Como se observa en la Figura 2, los queratinocitos primarios cultivados en condiciones de proliferación expresan las proteínas $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ y $\text{p}65$ constitutivamente fosforiladas (marcadores de activación de $\text{NF-}\kappa\text{B}$) y esta actividad se encuentra inhibida en los queratinocitos tratados con la combinación de ingredientes SCB-001 descrita en la presente invención. Por lo tanto, se demuestra que SCB-001 es capaz de inhibir la inflamación por actuar sobre la ruta de activación de $\text{NF-}\kappa\text{B}$ inducido por citoquinas pro-inflamatorias como el $\text{TNF}\alpha$ confirmando lo
10 observado en el ejemplo 1, con respecto al uso de la formulación de la invención en la prevención y/o el tratamiento de la DA y la piel atópica.

Ejemplo 3. Efecto inmunosupresor de la combinación SCB-001.

La DA es una enfermedad crónica predominantemente mediada por células T que actúan principalmente a través de la secreción de citoquinas y por tanto los inmunosupresores son
15 usados ampliamente en el tratamiento farmacológico de la DA.

Células mononucleares de sangre periférica (PBMC), procedentes de donantes voluntarios sanos y adultos, fueron aisladas por centrifugación de sangre venosa mediante gradiente de densidad con Ficoll-Hypaque. Las células T se aislaron usando un "Pan T Cell Isolation kit" (Miltenyi Biotech, USA) y las células $\text{CD}4^+$ se aislaron usando el " $\text{CD}4^+$ T Cell Isolation kit" (Miltenyi Biotech, USA). Las células ($1 \times 10^6/\text{ml}$) fueron estimuladas con el sistema
20 "Dynabeads Human T Activator $\text{CD}3/\text{CD}28$ " (GIBCO) en ausencia y en presencia de la formulación SCB-001 a la concentración 1/100 durante 3 días. Pasado este tiempo los sobrenadantes de los cultivos fueron usados para la detección de IL-2, IL-6, IL-17, $\text{TNF}\alpha$, IL-8 e $\text{IFN}\gamma$ usando el kit "DIAplex Human Th1/Th2/Inflammation" (Diaclone, USA). Los
25 resultados representan la media y desviación estándar de al menos tres experimentos independientes.

En la Figura 3 se muestra que la formulación SCB-001 descrita en la presente invención inhibe la producción de las citoquinas pro-inflamatorias IL- 1β , $\text{TNF}\alpha$, IL-6, IL-8 e IL-17, además de inhibir la citoquina IL-2 que favorece la proliferación linfocitaria. Este hecho
30 indica que SCB-001 es un potente inmunosupresor que actúan sobre linfocitos T humanos evitando la producción de citoquinas proinflamatorias involucradas en la fisiopatología de la DA y de la piel atópica.

Ejemplo 4. Efecto de la combinación SCB-001 sobre la activación de PPAR α .

La expresión PPAR α se encuentra reducida en la piel de pacientes con AD. En modelos murinos de AD se ha observado que los activadores de PPAR α han demostrado un importante efecto terapéutico (Staumont-Salle D *et al.* 2008; Hatano Y *et al.* 2010). Con el
5 objetivo de comprobar si la formulación SCB-001 era capaz de inducir la activación de PPAR α , se utilizó un modelo de trans-activación específico.

Para determinar los efectos de la formulación SCB-001 en la actividad transcripcional de PPAR α , células de la línea NIH-3T3 (1×10^5 células/mL) fueron co-transfectadas de forma transitoria con los plásmidos GAL4-PPAR α (10 ng/ml) y GAL4-luc (2 ng/ml) usando Roti[®]-
10 Fect (Carl Roth, Alemania) y siguiendo las instrucciones del fabricante. Pasadas 24 h de la transfección, las células fueron tratadas durante 6 h con la formulación SCB-001 a las concentraciones de 1/50, 1/40, 1/30 y 1/20. Las células se lavaron dos veces con PBS y se lisaron con 100 μ l de solución de lisis (25 mM Tris-phosphato pH 7.8, 8 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 1% Triton X-100, y 7% glicerol) durante 15 minutos. Tras el lisado, las células fueron
15 centrifugadas a 13.000 rpm y los sobrenadantes recogidos y usados para determinar la actividad luciferasa como indicador de la activación de PPAR α . Para ello, los lisados (75 μ l) se mezclaron con 50 μ l de luciferina (Promega, Madison, WI, EEUU) y la reacción enzimática fue medida en un Autolumat LB 9501 (Berthold Technologies, Alemania) durante 30 segundos. La activación específica se expresa en número de veces de inducción sobre el
20 control (células no tratadas). Los resultados representan la media y desviación estándar de al menos tres experimentos independientes.

En la Figura 4 se observa cómo el compuesto SCB-001 es capaz de inducir la activación del factor PPAR α a diferentes concentraciones. Esto indica que SCB-001 puede favorecer la diferenciación de queratinocitos y restaurar la barrera epidérmica, en la prevención y/o el
25 tratamiento de la DA y de la piel atópica.

Ejemplo 5. Actividad antioxidante de la combinación SCB-001.

Es conocido que en pacientes de DA son más propensos a los daños causados por especies reactivas del oxígeno (ROS) u oxidantes, que los sujetos sin atopia. Además, los pacientes que sufren de DA presentan una disminución de antioxidantes, tanto enzimáticos
30 como no enzimáticos (Sivaranjani N *et al.* 2013). Así, el uso de antioxidantes por vía tópica puede tener un efecto beneficioso en el tratamiento y/o prevención de los brotes en DA.

Para comprobar si la formulación de la invención afecta a la producción intracelular de especies reactivas de oxígeno (ROS), ésta fue medida usando el reactivo 2'7'-dicloro-fluoresceín-acetato (H2DCF-DA; Molecular Probes). Las células HaCaT fueron sembradas en placas de 96-pocillos (de paredes negras) a una densidad de 1×10^5 células/pocillo e incubadas durante 24 h. Pasado este tiempo las células se pre-incubaron con la formulación SCB-001 a las concentraciones 1/50, 1/40, 1/30 y 1/20 durante 30 minutos y a continuación fueron sometidas a estrés oxidativo con 200 μM de ter-butil hidroperóxido (TBHQ) durante 3 horas. La N-Acetil-Cisteína (NAC) 15 mM fue utilizada como control positivo antioxidante. Tras el tratamiento, las células fueron lavadas con PBS e incubadas con 1 μM de H2DCF-DA durante 20 minutos a 37°C. A continuación, las células fueron lavadas con PBS, incubadas en 100 μl /pocillo del mismo tampón y se midió la fluorescencia emitida a 535 nm por las células excitadas a 450 nm usando un lector de placas TECAN GENios Pro (Tecan Group Ltd, Suiza).

En la Figura 5 se muestra que la combinación de ingredientes SCB-001 tiene efecto antioxidante en un modelo celular de queratinocitos, lo que indica que este compuesto puede usarse para combatir el daño oxidativo que aparece en la DA y en la piel atópica.

Ejemplo 6. Efecto de la combinación SCB-001 sobre la resistencia eléctrica transepitelial (TEER) en queratinocitos.

La disrupción de la barrera epidérmica es característica de la DA dando como resultado a una secuencia de eventos que incluyen una alta tasa de pérdida de agua transdérmica, una menor capacidad de retención de la misma en la epidermis y una disminución en la cantidad de lípidos y ceramidas intraepidérmicas, ocasionando de esta manera una piel seca y pruriginosa.

Células HaCaT fueron sembradas a la densidad de 75×10^2 en insertos de placas de 24 pocillos cuyo diámetro es de 6,5 mm y el área de membrana 0,3 cm^2 . Las células fueron cultivadas en DMEM suplementado con 10% FCS (suero fetal de ternera), L-glutamina 2 mM, antibioticos y CaCl_2 2 mM en presencia y en ausencia de la combinación SCB-001, a las concentraciones de 1/50, 1/40 y 1/30. La medición de resistencia trans-epitelial (TEER), obtenida como Ω/cm^2 , se realizó con un aparato Millicell® ERS-2 a distintos tiempos (1 hora, 24 horas y 72 horas) en presencia (B) o ausencia (A) de 10 mM de caprato sódico (C10) (Sigma-Aldrich C4151) añadido 30 minutos antes de la lectura. La medición se realizó en HBSS sin rojo fenol (Sigma-Aldrich H6648), añadiendo 600 μl HBSS en la zona basolateral

y 100 µl de HBSS con 10 mM de C10 en la zona apical durante 30 minutos. Pasado este tiempo, se realizaron las lecturas por triplicado.

La Figura 6 muestra que la combinación de ingredientes descritos en la presente invención previene la caída de la resistencia eléctrica transepitelial inducida por el disruptor de barrera epidérmica C10, lo que indica que la formulación de la invención mantiene la integridad de la barrera epidérmica y puede ser de gran utilidad en la prevención de brotes en la DA o en la piel atópica.

Ejemplo 7. Efecto antagonista sobre el TRPV-1 de la combinación SCB-001

La familia de receptores ionotrópicos TRPs son actores clave en la transducción de picor de la periferia al sistema nervioso central. De estos TRPs, TRPV-1 y I TRPA-1 juegan un papel clave en la sensación de picor causada por mecanismos dependientes e independientes de histamina (Imamachi N et al. 2009).

Las células de la línea celular 293T-TRPV-1 son transfectantes estables que sobreexpresan el receptor TRPV-1 humano. Agonistas de TRPV-1 tales como la capsaicina activan este receptor y permiten la entrada de calcio extracelular dentro de las células.

Las células 293T TRPV1 se sembraron en placas de 96 pocillos el día antes del experimento en una densidad de 5000 células/pocillo y se marcaron con 5 mM Fura2-AM (Molecular Probes, Alemania) en un tampón conteniendo 135 mM NaCl, KCl 3 mM, HEPES 10 mM, 15 mM D-glucosa, 2 mM MgSO₄ y CaCl₂ 2 mM durante 30 minutos. A continuación las células se preincubaron con SCB-001 o con Capzasepina (CPZ) y 15 segundos después de añadió capsaicina (3 µM) como activador de TRPV-1. La medición de Ca²⁺ intracelular se estudia usando el marcador Fura2 como sensor de calcio mediante microscopia fluorescencia (Pathway 855; BD Biosciences, Alemania). Se excitó a 340 nm y a 380 nm para el análisis radiométrico y las imágenes fueron tomadas con una demora de 5 segundos. El F/F₀ es el ratio de fluorescencia donde el F₀ es la fluorescencia basal.

Como se observa en la Figura 7, sorprendentemente la combinación de ingredientes descrita en la presente invención (SCB-001) es capaz de antagonizar la activación del receptor TRPV-1 mediada por capsacina, indicando su capacidad anti-pruritogénica, lo que es de gran utilidad en el desarrollo de formulaciones cosméticas o farmacéuticas contra el picor producido por desórdenes o patologías que causan con prurito, como la piel atópica o la DA.

Bibliografia

1. Bishayi, B., Bandyopadhyay, D., Majhi, A., and Adhikary, R. 2015. Effect of exogenous MCP-1 on TLR-2 neutralized murine macrophages and possible mechanisms of CCR-2/TLR-2 and MCP-1 signalling during *Staphylococcus aureus* infection. 220(3):350-362.
5
2. Black, H. S. 2004. Reassessment of a free radical theory of cancer with emphasis on ultraviolet carcinogenesis. 3(4):279-293.
3. Brandt, M. R., Beyer, C. E., Stahl, S. M. 2012. TRPV1 Antagonists and Chronic Pain: Beyond Thermal Perception. 5(2):114-132.
- 10 4. Brasier A. R. 2006. The NF- κ B regulatory network. Cardiovasc. Toxicol. 6 (2): 111–30.
5. Eyerich K., Novak N. 2013. Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 paradigm. Allergy 68: 974–982.
- 15 6. Furukawa H., Nakamura K., Zheng X., Tojo M., Oyama N., Akiba H., Nishibu A., Kaneko F., Tsunemi Y., Saeki H., *et al.* 2004. Enhanced TARC production by dust-mite allergens and its modulation by immunosuppressive drugs in PBMCs from patients with atopic dermatitis. J Dermatol Sci 35:35–42.
- 20 7. Hanley, K., Jiang, Y., Crumrine, D., Bass, N. M., Appel, R., Elias, P. M., Williams, M. L., Feingold, K. R. 1997. Activators of the nuclear hormone receptors PPAR α and FXR accelerate the development of the fetal epidermal permeability barrier. 100(3):705-712.
8. Hatano Y., Man M. Q., Uchida Y., Crumrine D., Mauro T. M., Feingold K. R., Elias P. M., Holleran W. M. 2010. Murine atopic dermatitis responds to peroxisome proliferator-activated receptors α and β/δ (but not γ) and liver X receptor activators. J Allergy Clin Immunol 125:160–169.
- 25 9. Huber M. A. , Denk A., Peter R. U., Weber L., Kraut N., Wirth T. 2002. The IKK-2/ κ B α /NF- κ B pathway plays a key role in the regulation of CCR3 and eotaxin-1 in fibroblasts. A critical link to dermatitis in κ B α -deficient mice. J Biol Chem. Jan 11;277(2):1268-75.

10. Imamachi N., Park G. H., Lee H., Anderson D. J., Simon M. I. et al. 2009. TRPV1-expressing primary afferents generate behavioral responses to pruritogens via multiple mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA*. 106:11330–11335.
11. Jacobs, M. D., Harrison, S. C. 1998. Structure of an I κ B α /NF- κ B complex. *Cell* 95 (6): 749–58.
12. Javanbakht, M. H., Keshavarz, S. A., Djalali, M., Siassi, F., Eshraghian, M. R., Firooz, A., Seirafi, H., Ehsani, A. H., Chamari, M., Mirshafiey, A. 2011. Randomized controlled trial using vitamins E and D supplementation in atopic dermatitis. *22(3):144-150*.
13. Jiang, S. J., Hwang, S. M., Choi, E. H., Elias, P. M., Ahn, S. K., Lee, S. H. 2000. Structural and functional effects of oleic acid and iontophoresis on hairless mouse stratum corneum. *114(1):64-70*.
14. Karin, M., Y. Ben Neriah. 2000. Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF- κ B activity. *Annu. Rev. Immunol.* 18:621.
15. Knotkova, H., Pappagallo, M., Szallasi, A. 2008. Capsaicin (TRPV1 Agonist) therapy for pain relief: farewell or revival? *24(2):142-154*.
16. Komuves, L. G., Hanley, K., Jiang, Y., Elias, P. M., Williams, M. L., Feingold, K. R. 1998. Ligands and activators of nuclear hormone receptors regulate epidermal differentiation during fetal rat skin development. *111(3):429-433*.
17. Komuves, L. G., Hanley, K., Man, M. Q., Elias, P. M., Williams, M. L., Feingold, K. R. 2000. Keratinocyte differentiation in hyperproliferative epidermis: topical application of PPAR α activators restores tissue homeostasis. *115(3):361-367*.
18. Madison, K. C. 2003. Barrier function of the skin: "la raison d'etre" of the epidermis. *121(2):231-241*.
19. Maziere, C., Floret, S., Santus, R., Morliere, P., Marcheux, V., Maziere, J. C. 2003. Impairment of the EGF signaling pathway by the oxidative stress generated with UVA. *34(6):629-636*.
20. Nagy, I., Santha, P., Jancso, G., Urban, L. 2004. The role of the vanilloid (capsaicin) receptor (TRPV1) in physiology and pathology. *500(1-3):351-369*.

21. Nakamura H., Aoki M., Tamai K., Oishi M., Ogihara T., Kaneda Y., Morishita R. 2002. Prevention and regression of atopic dermatitis by ointment containing NF- κ B decoy oligodeoxynucleotides in NC/Nga atopic mouse model. *Gene Therapy* 9:1221–1229.
22. Sivaranjani N., Rao S. V., Rajeev G. 2013. Role of reactive oxygen species and antioxidants in atopic dermatitis. *J Clin Diagn Res.* Dec;7(12):2683-5.
23. Staumont-Salle D., Abboud G., Brenuchon C., Kanda A., Roumier T., Lavogiez C., Fleury S., Remy P., Papin J. P., Bertrand-Michel J., Terce F., Staels B., Delaporte E., Capron M., Dombrowicz D. 2008. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha regulates skin inflammation and humoral response in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 121:962–968.
24. Szegedi K., Kremer A. E., Kezic S. et al. 2012. Increased frequencies of IL-31-producing T cells are found in chronic atopic dermatitis skin. *Exp Dermatol* 21: 431–436.
25. Szegedi K., Lutter R., Res P. C., Bos J. D., Luiten R. M., Kezic S., Middelkamp-Hup M. A. 2015. Cytokine profiles in interstitial fluid from chronic atopic dermatitis skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* May 18.
26. Takao J., Yudate T., Das A., Shikano S., Bonkobara M., Ariizumi K., Cruz PD. 2003. Expression of NF-kappaB in epidermis and the relationship between NF-kappaB activation and inhibition of keratinocyte growth. *Br J Dermatol.* Apr;148(4):680-8.

REIVINDICACIONES

1. Formulación que comprende extractos de *Zanthoxylum bungeanum*, *Serenoa repens* y *Maclura pomífera*, y ácido ximenínico.

5 2. Formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende: 0.1-0.5 vol.% de ácido ximenínico, 0.001-0.1 vol.% de extracto de *Zanthoxylum bungeanum Maxim*, 0.5-1 vol.% de extracto de *Serenoa repens* y 0.1-1% (p/v) de extracto de *Maclura pomífera*.

10 3. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha composición comprende 0.2 vol.% de ácido ximenínico, 0.0052 vol.% de extracto de *Zanthoxylum bungeanum Maxim.*, 0.938 vol.% de extracto de *Serenoa serrulata* y 0.42% (p/v) de extracto de *Maclura pomífera*.

4. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que:

- 15 a. el extracto de *Zanthoxylum bungeanum* contiene 5-10% de alkamidas
b. el extracto de *Serenoa repens* contiene 90-95% ácidos grasos, 0.2-0.5% alcoholes grasos, 0.2-0.5% esteroides y 0.2-0.5% beta-sitosterol
c. el extracto de *Maclura pomífera* contiene 4-6% pomiferina, 3-5% osajina y 10-20% isoflavonas, y
d. el ácido ximenínico está a una concentración de 20-30%.

20 5. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que adicionalmente comprende al menos un excipiente seleccionado entre sustancias odoríferas, estabilizantes, reguladores de pH, antioxidantes, biocidas y conservantes, disolventes, espesantes, gelificantes, emolientes, emulgentes, antiaglomerantes, sustancias tensioactivas, emulsificantes, exfoliantes, hidratantes, humectantes, disolventes, colorantes,
25 opacificantes y decolorantes, así como cualquiera de sus combinaciones.

6. Formulación de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, para uso como medicamento.

7. Formulación de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, para uso en el tratamiento de la Dermatitis Atópica.

8. Formulación de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, para uso como agente terapéutico seleccionado entre: antiinflamatorio, antioxidante, inmunosupresor, anti-prurito y/o protector de la barrera epidérmica.

5 9. Uso de la formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, como cosmético.

10. Uso de la formulación, según la reivindicación 9, como cosmético para el cuidado de la piel atópica.

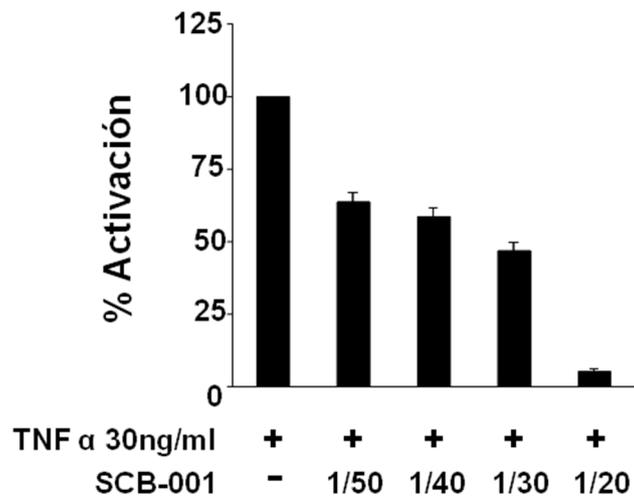
11. Uso de la formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la fabricación de un medicamento.

10 12. Uso de la formulación, según la reivindicación 11, para la fabricación de un medicamento útil en la prevención y/o el tratamiento de la Dermatitis Atópica.

13. Uso de la formulación, según la reivindicación 11, para la fabricación de un medicamento útil como agente terapéutico seleccionado entre: antiinflamatorio, antioxidante, inmunosupresor, anti-prurito y/o protector de la barrera epidérmica.

Figura 1

A)



B)

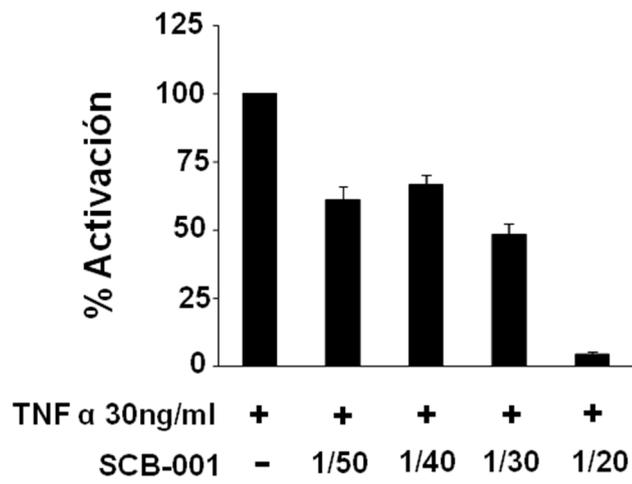


Figura 2

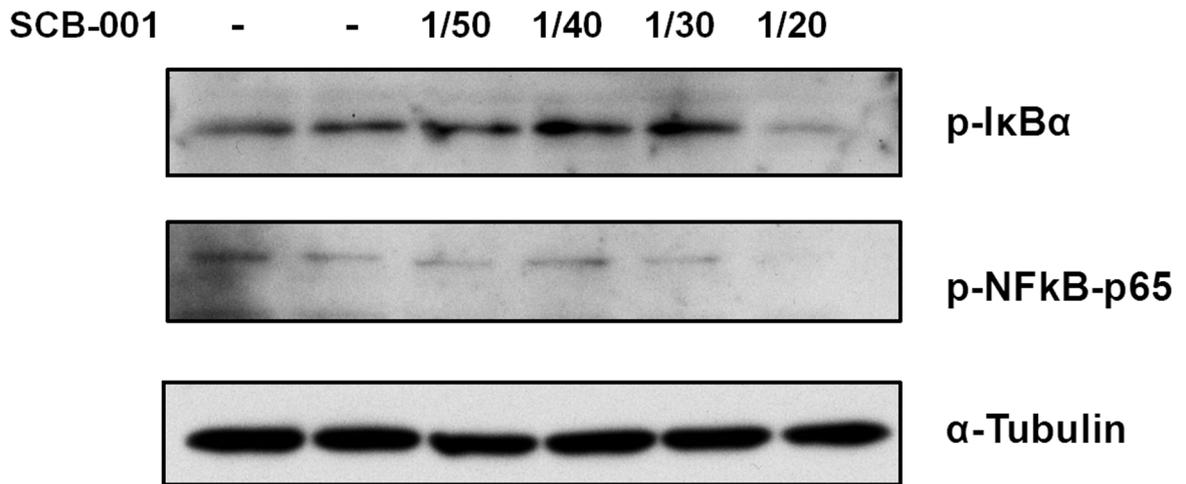


Figura 3

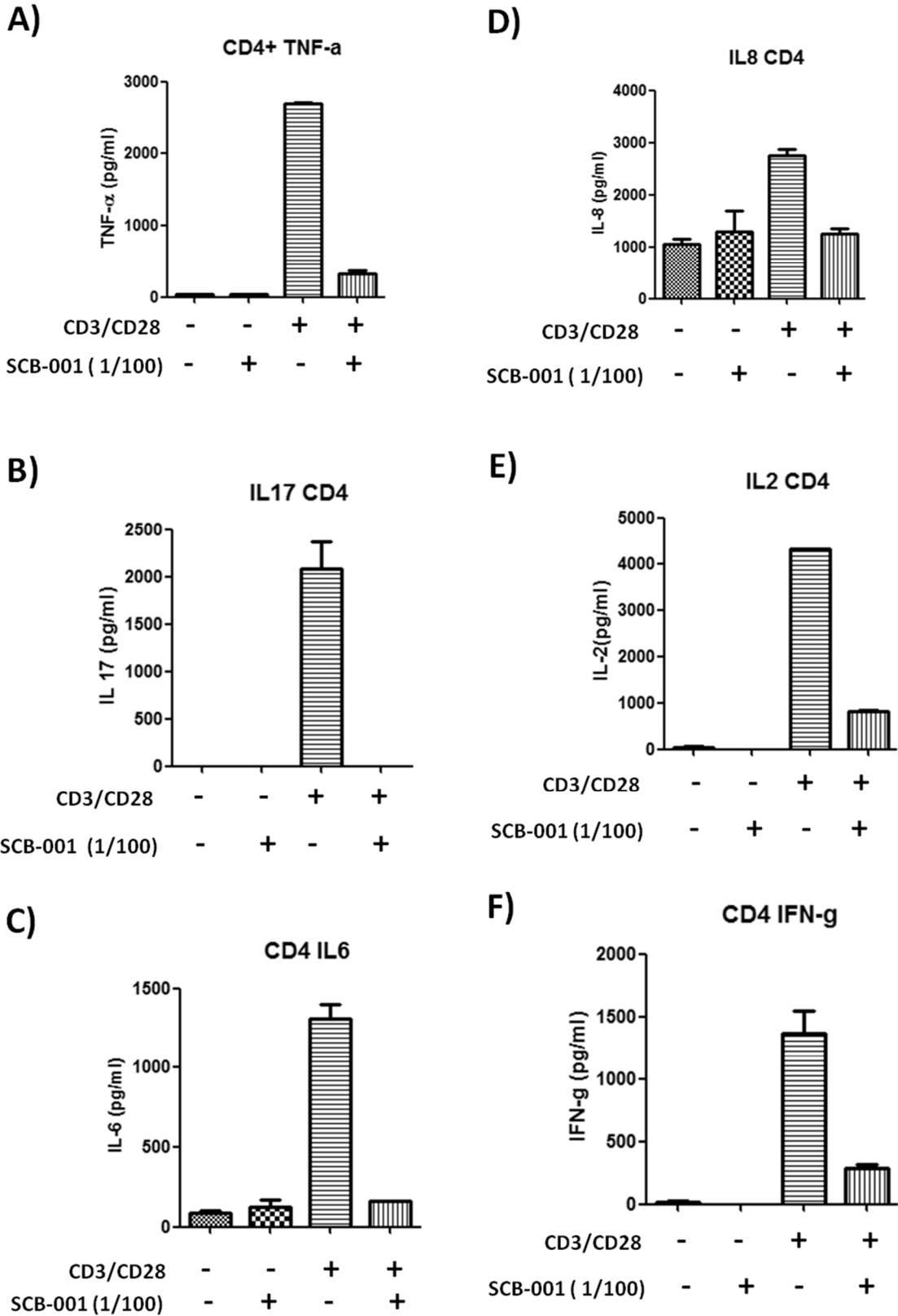


Figura 4

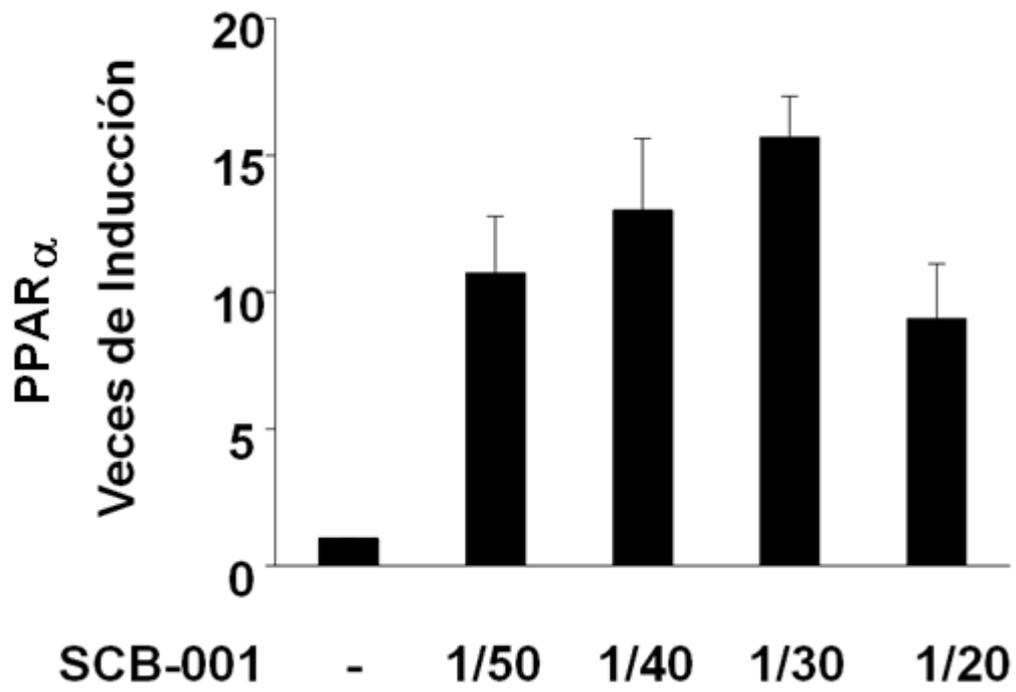


Figura 5

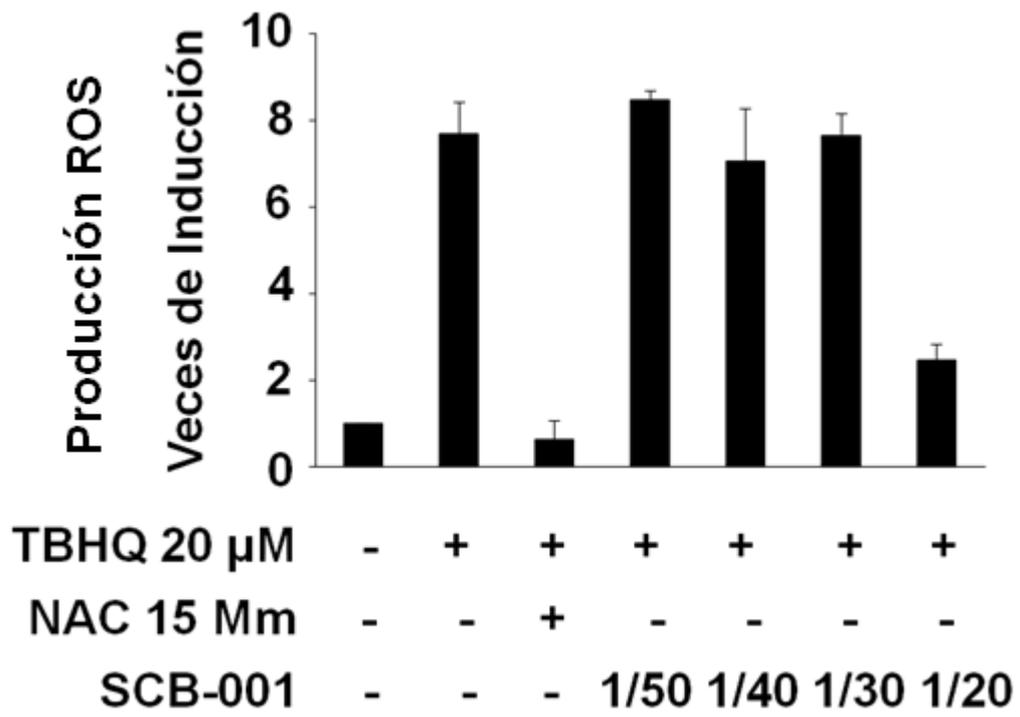


Figura 6

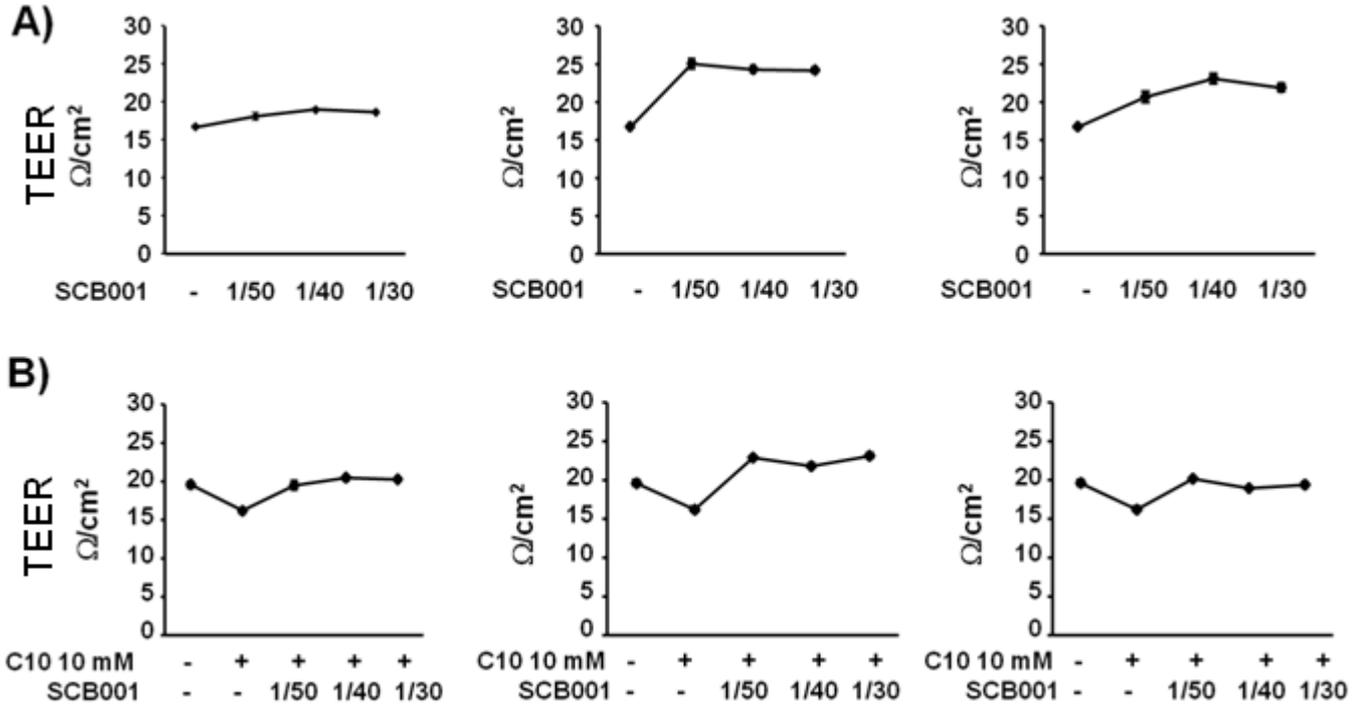
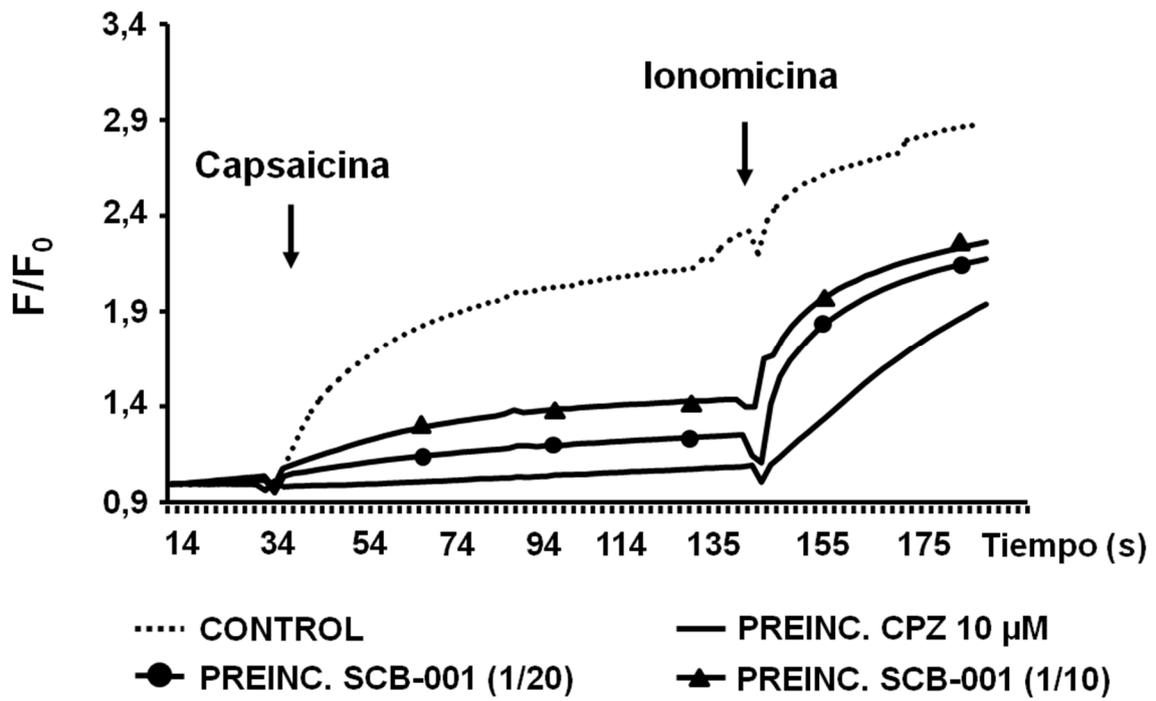


Figura 7





- ②① N.º solicitud: 201531518
 ②② Fecha de presentación de la solicitud: 22.10.2015
 ③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 0172266 A1 (INDENA, S.P.A.) 04.10.2001, páginas 2, líneas 1-16; página 2, línea 22-página 3, línea 6; página 5, Ejemplo 1; reivindicaciones 1-4, 6, 7	1-5, 9
A	WO 2014184063 A1 (INDENA, S.P.A.) 20.11.2014, páginas 1, 2; página 7, Ejemplo 5; reivindicaciones 1-3, 6	1-3, 5, 6
A	US 2007036742 A1 (ROUFS, J. B. et al.) 15.02.2007, página 1, [0016]; página 5, [0045]; página 6, Tabla 1 continued; página 7, [0053]-[0055]; página 11, columna 1	1-5
A	ES 2173732 T3 (INDENA, S.P.A.) 16.10.2002, páginas 2-5	1, 5, 8, 13
A	MÁS QUE SALUD. <i>Serenoa repens</i> . Propiedades del <i>Serenoa repens</i> , palma enana americana, sabal o palmito salvaje. 2014. [en línea] [recuperado el 10.11.2016] Recuperado de Internet: <URL: http://www.masquesalud.com/serenoa-repens/ Ver página 1	1, 5, 8, 13
A	KR 101511700 B1 (SOUNG C H) 13.04.2015, (resumen) [en línea] [recuperado el 10.11.2016] Recuperado de EPOQUE WPI Database. Número de acceso 2015-25795K	5-13

Categoría de los documentos citados

- X: de particular relevancia
 Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
 A: refleja el estado de la técnica

- O: referido a divulgación no escrita
 P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
 E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

- para todas las reivindicaciones para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe 11.11.2016	Examinador A. Sukhwani	Página 1/5
--	---------------------------	---------------

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K36/758 (2006.01)

A61K36/889 (2006.01)

A61K36/60 (2006.01)

A61K31/201 (2006.01)

A61K8/97 (2006.01)

A61P17/00 (2006.01)

A61P17/04 (2006.01)

A61Q19/00 (2006.01)

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

A61K, A61P, A61Q

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

INVENES, EPODOC, WPI, X-FULL, NPL, CAPLUS, KOSMET, SCISEARCH

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 11.11.2016

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1 - 13	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1 - 13	SI
	Reivindicaciones	NO

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

Base de la Opinión.-

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

1. Documentos considerados.-

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

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 0172266 A1 (INDENA, S.P.A.)	04.10.2001
D02	WO 2014184063 A1 (INDENA, S.P.A.)	20.11.2014
D03	US 2007036742 A1 (ROUFS, J. B. et al.)	15.02.2007
D04	ES 2173732 T3 (INDENA, S.P.A.)	16.10.2002
D05	MÁS QUE SALUD. <i>Serenoa repens</i> . Propiedades del <i>Serenoa repens</i> , palma enana americana, sabal o palmito salvaje. 2014. Recuperado de Internet: <URL: http://www.masquesalud.com/serenoa-repens/ >	2014
D06	KR 101511700 B1 (SOUNG C H)	13.04.2015

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

NOVEDAD

Formulación que comprende extractos de *Zanthoxylum bungeanum*, *Serenoa repens* y *Maclura pomifera*, y ácido ximenínico (reivindicación 1) en porcentajes reivindicados (reivs. 2, 3), con al menos un excipiente (reiv. 5) para su uso como medicamento (reiv. 6), en el tratamiento de la Dermatitis atópica (reiv. 7), para su uso como agente terapéutico como antiinflamatorio, antioxidante, inmunosupresor, anti-prurito, y/o protector de la barrera epidérmica (reiv. 8).

Por último, es objeto de protección el uso de la formulación como cosmético (reiv. 9), para el cuidado de la piel atópica (reiv. 10), y uso en la fabricación de un medicamento (reiv. 11), útil en la prevención y/o tratamiento de la Dermatitis Atópica (reiv. 12) y como agente terapéutico seleccionado entre antiinflamatorio, antioxidante, inmunosupresor, anti-prurito, y/o protector de la barrera epidérmica (reiv. 13).

Los documentos citados **D01** a **D03** se refieren a dos de los componentes de la formulación reivindicada. En efecto,

- **D01** divulga en la misma composición ácidos grasos de *Serenoa repens* e isobutilamidas (alcamidas) de *Zanthoxylum bungeanum* (páginas 2, líneas 1-16; página 2, línea 22-página 3, línea 6; página 5, Ejemplo 1; reivindicaciones 1-4, 6, 7) pero no hace referencia a los otros dos componentes de la formulación y no tiene la misma aplicación.
- **D02** se refiere a una formulación con extracto de *Serenoa repens* y de *Zanthoxylum bungeanum* (páginas 1, 2; página 7, Ejemplo 5; reivindicaciones 1-3, 6) para la hipertrofia de la próstata, tampoco divulga los otros dos componentes.
- **D03** divulga una combinación de muchos ingredientes, entre otros ácido ximenínico y *Serenoa repens* (saw palmetto) con antioxidantes, colorantes, conservantes, etc. (página 1, [0016]; página 5, [0045]; página 6, Tabla 1 continued; página 7, [0053]-[0055]; página 11, columna 1) pero tampoco cita los otros componentes ni se usa para la misma aplicación.

Los documentos **D04-D06** se refieren a uno de los extractos reivindicados con la misma aplicación reivindicada, así:

- **D04** divulga extractos de *Zanthoxylum bungeanum* y formulaciones farmacéuticas y cosméticas que los contienen con actividades antiinflamatorias y analgésicas y para el tratamiento del prurito (páginas 2-5).
- **D05** se refiere a las propiedades de *Serenoa repens* que le confiere muchas aplicaciones, entre ellas para trastornos en la piel como la dermatitis (página 1).
- **D06** divulga una composición con el extracto de *Maclura tricuspidata* para mejorar la dermatitis atópica (resumen), si bien esta especie asiática no es la misma *Maclura pomifera* nativa del sur de Norteamérica.

Ningunos de los documentos citados comprenden los cuatro componentes de la formulación, extractos de *Zanthoxylum bungeanum*, *Serenoa repens* y *Maclura pomifera*, y ácido ximenínico, por lo que no anticipan la invención.

Por ello, a la vista de los documentos citados D01-D06, se puede concluir que las reivindicaciones **1 - 13** son nuevas de acuerdo al Artículo 6 LP11/86.

ACTIVIDAD INVENTIVA

La formulación que comprende extractos de *Zanthoxylum bungeanum*, *Serenoa repens* y *Maclura pomifera*, y ácido ximenínico, objeto de la invención, no resulta evidente para el experto en la materia a la vista de los documentos citados puesto que en ellos se divulga dos de los componentes (**D01-D03**) pero no los cuatro y para distintas aplicaciones a las reivindicadas, y en los documentos **D04-D06**, que se divulga la misma aplicación, la composición solo comprende uno de los extractos, en consecuencia, para el experto en la técnica la formulación reivindicada no es obvia.

Por ello, a la vista de los documentos citados D01-D06, se puede concluir que las reivindicaciones **1 - 13** tienen actividad inventiva según Artículo 8 LP11/86.