

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 920**

51 Int. Cl.:

A61K 36/61 (2006.01)
A61K 36/71 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 17/08 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)
A61P 17/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2012** **E 12008448 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.02.2017** **EP 2745841**

54 Título: **Composiciones para el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades dermatológicas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.07.2017

73 Titular/es:

**VEIT HOERMANN GESELLSCHAFT FÜR
UNTERNEHMENSKOMMUNIKATION MBH
(100.0%)
Bülowstr. 66
10783 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

KAMAL, THAHER

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 624 920 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

Composiciones para el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades dermatológicas

La presente invención se refiere a composiciones que comprenden aceite de comino negro (semilla de *Nigella sativa*), aceite de oliva, aceite del árbol del té (*Melaleuca alternifolia*), manteca de cacao, vitamina A o un derivado de la misma, y vitamina B12 o un derivado de la misma. Las composiciones de la presente invención se pueden utilizar ventajosamente en el tratamiento de enfermedades dermatológicas inflamatorias tales como la psoriasis y el eccema atópico.

La piel humana es la cubierta exterior y un órgano metabólicamente activo del cuerpo humano. Es el órgano más grande del sistema tegumentario con una superficie de aproximadamente 1,8 metros cuadrados en un adulto maduro. La piel está compuesta por tres capas de tejido ectodérmico, protege los músculos subyacentes, los huesos, los ligamentos y los órganos internos, y mantiene la homeostasis interna. Dado que se inter-relaciona con el medio ambiente, la piel juega un papel clave en la protección del organismo contra los patógenos. En consecuencia, casi todos los tipos de células del sistema inmunitario se pueden encontrar dentro de la piel que puede mediar entre otros en una variedad de reacciones alérgicas que se producen en o dentro de la piel. La gama de enfermedades cutáneas o dermatológicas conocidas es amplia, donde las más comunes incluyen la psoriasis, el eccema, el acné y las infecciones por *Herpes Simplex*. En todas las enfermedades dermatológicas, factores tales como la nutrición, la higiene, la exposición a los rayos UV, el clima, la tez, el sexo, la edad y los determinantes genéticos, así como el estrés y los factores psicológicos juegan un papel más o menos prominente.

La psoriasis es una enfermedad de la piel inflamatoria, crónica, no infecciosa. Se caracteriza por placas acentuadamente delimitadas con formación de escamas plateadas-blancas. El cuadro clínico de la psoriasis es muy amplio, llegando desde alteraciones leves de la piel a condiciones sistémicas que amenazan la vida. En más de un tercio de los pacientes afectados, se puede determinar una predisposición genética. La enfermedad puede ser provocada o agravada adicionalmente por factores tales como traumatismos, infecciones, exposición a la radiación UV, estrés, productos alimenticios artificiales, alcohol, hábito de fumar o diversos medicamentos. A veces, la psoriasis se acompaña de trastornos de las articulaciones o enfermedades autoinmunitarias. El tratamiento de la psoriasis utiliza habitualmente medicamentos tópicos tales como preparaciones de alquitrán, ditanol, corticosteroides, análogos de la vitamina D o ácido salicílico. Las formas más graves de la enfermedad a menudo tienen que ser tratadas sistémicamente utilizando terapias fotoquímicas, retinoides, metotrexato, hidroxiurea, azatioprina o ciclosporina. Sin embargo, algunos de estos tienen efectos secundarios graves y/o no son eficaces en algunos pacientes. Recientemente, se han realizado estudios clínicos que utilizan anticuerpos monoclonales o ciertas proteínas de fusión, mostrando una mayor eficacia contra la psoriasis. Sin embargo, queda por demostrar la seguridad farmacológica de tales tratamientos. En resumen, los tratamientos de las formas más graves de la psoriasis son costosos, a menudo muestran efectos secundarios indeseables y tienen una eficacia variable.

Los eccemas son enfermedades inflamatorias, no infecciosas de la piel que pueden estar causadas por una amplia gama de estímulos. Se clasifican como eccemas exógenos, eccemas endógenos y eccemas no clasificables. El eccema exógeno más común es conocido como dermatitis de contacto que puede estar causada por varias sustancias tales como cromo, cobalto, parches dérmicos, agentes suavizantes, lacas, agentes de acabado, agentes impregnantes, adhesivos, fragancias, níquel, colorantes y otros. El tratamiento del eccema de contacto es muy difícil, siempre y cuando no se encuentre y se elimine el alérgeno que lo provoca. Por consiguiente, la identificación del alérgeno es de suma importancia. Durante la fase aguda, se pueden usar ungüentos corticosteroides. El eccema endógeno más común es el eccema atópico, también conocido como dermatitis atópica o neurodermitis. El eccema atópico es una inflamación crónica de la piel que a menudo se asocia con asma, rinitis alérgica y/o conjuntivitis. Algunos estudios sugieren una participación de las reacciones alérgicas a los ácaros del polvo doméstico y ciertas sustancias. El patrón de enfermedad está ampliamente diversificado y los síntomas frecuentemente revierten y reaparecen. El tratamiento del eccema atópico implica la eliminación del factor desencadenante, p. ej., ácaros del polvo doméstico, pelo de los animales, lana y otros irritantes, así como el uso de agentes para el cuidado de la piel, esteroides tópicos, antibióticos orales o medidas dietéticas. Recientemente, se han investigado dos nuevos macrólidos inmunosupresores, tacrolimus y pimecrolimus. Ambos se usan tópicamente y muestran un mecanismo de acción similar. En las formas graves del eccema atópico, se utilizan fototerapia, fotoquimioterapia e inmunosupresores sistémicos tales como ciclosporina A.

El acné está causado por la inflamación de las glándulas sebáceas. Se caracteriza por una mayor producción de sebo y una colonización de los conductos de las glándulas sebáceas por las bacterias. Existe una gran variedad de productos cosméticos y farmacológicos para el tratamiento del acné que se aplican tópicamente. En las formas graves del acné, se pueden usar medicamentos tales como antibióticos, antiandrógenos, retinoides y otros.

El herpes simplex es una infección viral aguda que se transmite a través de sujetos infectados y puede ocurrir en varios sitios tales como la boca o los genitales. La enfermedad tiene ciclos entre períodos activos y períodos de remisión, en donde la reactivación está mediada por factores tales como p. ej., el estrés. Como no se ha encontrado cura para el herpes hasta ahora, el virus persiste en el organismo durante toda la vida. El tratamiento del herpes implica la aplicación tópica de cremas que contienen aciclovir que se ha demostrado que son capaces de acortar los períodos de enfermedad.

Recientemente, se ha demostrado que el estrés oxidativo juega un papel importante en el desarrollo y mantenimiento de las enfermedades dermatológicas, en particular enfermedades inflamatorias tales como las indicadas anteriormente. Durante el metabolismo normal, un ser humano adulto utiliza aproximadamente 250 gramos de oxígeno por día. Alrededor de 2 a 5% de esta cantidad se convierte en especies de oxígeno reactivo (EOR). Éstas son moléculas de corta vida pero altamente reactivas que tienen un papel fisiológico normal a bajas concentraciones, pero pueden dañar gravemente las células a concentraciones más altas. Por lo tanto, la acumulación de EOR es evitada por sistemas antioxidantes celulares que mantienen la denominada homeostasis-rédox. Sin embargo, cualquier alteración de esta homeostasis debida a un aumento de la formación de EOR y/o una disminución de la actividad de los sistemas antioxidantes puede conducir al estrés oxidativo. El estrés oxidativo a su vez puede conducir al deterioro del ADN, la peroxidación de lípidos y el daño de las membranas celulares, así como a reacciones inmunitarias inflamatorias por inducción de citoquinas inflamatorias relacionadas con la patogénesis de diversas enfermedades inflamatorias de la piel incluyendo psoriasis, dermatitis atópica, acné y otros.

En resumen, las enfermedades dermatológicas, en particular las enfermedades inflamatorias, plantean un deterioro grave y a menudo crónico de la calidad de vida de los sujetos afectados y en casos extremos pueden incluso llevar a condiciones que amenazan la vida. Muchas de estas enfermedades sólo se pueden tratar de una manera sintomática, en donde los tratamientos a menudo no son muy eficaces. Además, los casos más graves a menudo requieren el tratamiento con medicamentos que tienen efectos secundarios graves.

En este contexto, Kalus *et al.* (Kalus, U., et al.; *Phytotherapy Research*, 17; 2003; págs. 1209-1214) describen el efecto de *Nigella sativa* en pacientes con enfermedades alérgicas. Adicionalmente, el documento WO 00/32211 A1 describe una preparación farmacéutica que incluye aceite de comino negro. Adicionalmente, el documento US 2008/0107758 A1 describe una composición de pulverización tópica farmacéutica que comprende, entre otros, aceite de semilla de comino negro. Adicionalmente, Abu-al-Basal *et al.* (Abu-al-Basal, M. A.; *Paquistán Journal of Biological Sciences*, 14(23); 2011; págs. 1038-1046) describen la influencia de aceite fijado de *Nigella sativa* sobre los parámetros sanguíneos y histopatología de la piel en ratones. Adicionalmente, el documento US 2003/0060508 A1 describe composiciones que comprenden una fracción de ácido graso poli-insaturado de *Nigella sativa*. Adicionalmente, el documento US 2011/0076346 A1 describe extractos fluidos supercríticos de semillas de *Nigella sativa*, sus actividades biológicas y su uso en el tratamiento de trastornos inflamatorios. Adicionalmente, el documento US 2002/0132019 A1 describe composiciones que comprenden una fracción de esteroides de *Nigella sativa* y su uso en el tratamiento *entre otros*, de la inflamación. Adicionalmente, el documento WO 2010/018526 A2 describe una composición que comprende, entre otros, aceite del árbol del té y su uso en el tratamiento de afecciones cutáneas. Adicionalmente, el documento WO 2011/148257 A1 describe kits que comprenden, entre otros, aceite del árbol del té y su uso en el tratamiento de úlceras cutáneas. Adicionalmente, el documento CN 101 829 074 A describe las propiedades antibacterianas del aceite del árbol del té. Además, el documento US 2007/0207115 A1 describe el uso del aceite del árbol del té en agentes anti-acné. Por otra parte, el documento US 2006/0083708 A1 describe composiciones que comprenden, entre otros, aceite del árbol del té y su uso para aliviar los síntomas de la psoriasis. Finalmente, el documento RU 2 233 152 C1 describe una composición que comprende entre otros, aceite del árbol del té y su uso en el tratamiento de la dermatitis atópica.

Por consiguiente, el problema técnico subyacente a la presente invención es proporcionar medios mejorados para el tratamiento de enfermedades de la piel, en particular enfermedades inflamatorias de la piel. Estos medios deben ser eficaces en una amplia gama de enfermedades, conducir a una mejora sustancial de los síntomas o incluso una cura de la enfermedad, y no tener o tener sólo efectos secundarios leves.

La solución al problema técnico anterior se consigue mediante las realizaciones caracterizadas en las reivindicaciones.

En particular, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición como se define en las reivindicaciones, que comprende aceite de comino negro (semilla de *Nigella sativa*), aceite de oliva, aceite del árbol del té (*Melaleuca alternifolia*), manteca de cacao, al menos uno de vitamina A o un derivado de la misma y vitamina E o un derivado de la misma, y al menos uno de vitamina B12 o un derivado de la misma y vitamina D o un derivado de la misma.

El aceite de comino negro es un aceite que se obtiene de las semillas de *Nigella sativa* que es una planta de floración anual nativa del sur y el suroeste de Asia. Las semillas se conocen como comino negro y se utilizan a menudo como una especia en dichas regiones. Adicionalmente, el aceite de comino negro se ha utilizado tradicionalmente como un remedio para una amplia gama de dolencias. Los componentes del aceite esencial del aceite de comino negro son las timoquinonas que se ha demostrado que tienen actividades anti-oxidativas, anti-inflamatorias, antiproliferativas, antialérgicas y antibacterianas, así como características inmunomoduladoras e inmunoterapéuticas. Se pueden utilizar todos los tipos de aceite de comino negro en la composición de la presente invención, y los métodos para la producción de aceite de comino negro son conocidos en la técnica.

El aceite de oliva contiene una alta concentración de polifenoles, en particular hidroxitirosol y derivados de los mismos. Adicionalmente, el aceite de oliva contiene varios ácidos grasos insaturados. Al igual que el aceite de comino negro, se ha demostrado que el aceite de oliva tiene actividades anti-oxidativas, anti-inflamatorias y antimicrobianas. Sin embargo, el mecanismo de acción del aceite de oliva es diferente del aceite de comino negro.

Se pueden usar todos los tipos de aceite de oliva en la composición de la presente invención. Los métodos para la producción de aceite de oliva son conocidos en la técnica.

5 El aceite del árbol del té es un aceite que se obtiene de las hojas de *Melaleuca alternifolia* que es un árbol que es nativo del sureste de Queensland y la costa noreste de Nueva Gales del Sur, Australia. El aceite del árbol del té se compone principalmente de varios terpenos, en particular terpinen-4-ol. Tiene actividades antioxidativas y antiinflamatorias y se ha utilizado tradicionalmente en el tratamiento de una amplia gama de enfermedades, incluyendo infecciones bacterianas, virales, fúngicas y protozoarias. Se pueden utilizar todos los tipos de aceite del árbol del té en la composición de la presente invención, y los métodos para su producción son conocidos en la técnica.

10 La manteca de cacao es una grasa vegetal comestible extraída de los granos de cacao. Tiene un alto contenido de grasas saturadas derivadas de los ácidos esteárico y palmítico que presentan un bajo riesgo de enfermedades cardíacas y arteriosclerosis. Adicionalmente, contiene varios antioxidantes que están relacionados con las catequinas y epicatequinas, así como otros que están relacionados con las procianidinas y los polifenoles. Se pueden utilizar todos los tipos de manteca de cacao en la composición de la presente invención. Los métodos para la producción de manteca de cacao son conocidos en la técnica.

15 La vitamina A tiene actividad anti-oxidativa y es uno de los antioxidantes fisiológicos de las células. Se ha utilizado por vía oral y tópica en el tratamiento de la psoriasis. El término "vitamina A o un derivado de la misma", según se utiliza en la presente memoria, incluye retinol, retinal, palmitato de retinilo, acetato de retinilo, ácido retinoico, retinoides, betacaroteno, alfa-caroteno, gamma-caroteno, beta-criptoxanteno y ésteres de retinilo.

20 La vitamina E actúa como un antioxidante, regulador de la actividad enzimática, y regulador de la expresión génica. El término "vitamina E o un derivado de la misma", según se utiliza en la presente memoria, incluye los tocoferoles alfa-, beta-, gamma- y delta-tocoferol, así como los tocotrienoles alfa-, beta-, gamma- y delta-tocotrienol.

25 La vitamina B12 es una vitamina soluble en agua con un papel clave en el funcionamiento normal del cerebro y el sistema nervioso, así como en la formación de la sangre. Afecta, *entre otros*, a la síntesis y regulación del ADN, la síntesis de ácidos grasos y la producción de energía. El término "vitamina B12 o un derivado de la misma" según se utiliza en la presente memoria incluye cobalamina, hidroxico-balamina, cianocobalamina, metilcobalamina, adenosilcobalamina, 5'-desoxiadenosil-cobalamina, acuocobalamina y nitritocobalamina.

30 La vitamina D es una hormona que pertenece al grupo de los secoesteroides liposolubles. Es responsable de la absorción intestinal de calcio y fosfato. El principio activo de la vitamina D se sintetiza a partir del colesterol en el hígado y el riñón cuando la exposición a la luz solar es adecuada. En tales circunstancias, no se necesita suplemento con vitamina D. La vitamina D ayuda a mantener la homeostasis del calcio y la resorción ósea. Adicionalmente, tiene un efecto sobre células inmunitarias tales como monocitos y linfocitos T y B activados. Por otra parte, actúa como un antioxidante. El término "vitamina D o un derivado de la misma" según se utiliza en la presente memoria incluye vitamina D₁, vitamina D₂ (ergocalciferol), vitamina D₃ (colecalciferol) y vitamina D₄ (22-dihidroergocalciferol) y vitamina D₅ (sitocalciferol).

35 En una realización preferida, la composición de la presente invención comprende vitamina A o un derivado de la misma y vitamina B12 o un derivado de la misma.

La composición de la presente invención comprende sus componentes en las siguientes cantidades:

- aceite de comino negro en una cantidad de 8 a 12% (p/p),
- 40 aceite de oliva en una cantidad de 8 a 12% (p/p),
- aceite del árbol del té en una cantidad de 0,07 a 0,10% (p/p),
- manteca de cacao en una cantidad de 1 a 6% (p/p),
- vitamina A o un derivado de la misma en una cantidad de 0,02 a 0,06% (p/p),
- vitamina E o un derivado de la misma en una cantidad de 0,02 a 0,06% (p/p),
- 45 vitamina B12 o un derivado de la misma en una cantidad de 0,02 a 0,06% (p/p), y
- vitamina D o un derivado de la misma en una cantidad de 0,02 a 0,06% (p/p),
- con respecto al peso total de la composición.

En una realización más preferida, la composición de la presente invención comprende al menos uno de sus componentes en las siguientes cantidades:

- 50 aceite de comino negro en una cantidad de 11% (p/p),

aceite de oliva en una cantidad de 11% (p/p),
 aceite del árbol del té en una cantidad de 0,09% (p/p),
 manteca de cacao en una cantidad de 4% (p/p),
 vitamina A o un derivado de la misma en una cantidad de 0,05% (p/p),
 5 vitamina E o un derivado de la misma en una cantidad de 0,05% (p/p),
 vitamina B12 o un derivado de la misma en una cantidad de 0,05% (p/p), y
 vitamina D o un derivado de la misma en una cantidad de 0,05% (p/p),
 con respecto al peso total de la composición.

10 Preferiblemente, todos los componentes de la composición de la presente invención están comprendidos en la misma en las cantidades indicadas anteriormente.

En las realizaciones preferidas, la composición de la presente invención comprende adicionalmente uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste en excipientes, disolventes, conservantes, antioxidantes, agentes espesantes, agentes gelificantes, tensioactivos, emolientes, emulsionantes, bases oleosas, bases para unguentos, mejoradores de penetración, solubilizantes, agentes quelantes, fragancias y agentes tamponadores farmacéuticamente y/o cosméticamente aceptables. Los compuestos respectivos no están particularmente limitados y son conocidos en la técnica. Un ejemplo particular de un disolvente farmacéuticamente y/o cosméticamente aceptable es el agua. Los ejemplos particulares de bases oleosas o bases para unguentos son (i) la llamada *Basiscreme DAC* (crema de base de acuerdo con el código farmacéutico Alemán), que contiene monoestearato de glicerol 60 al 4% (p/p), alcohol cetílico al 6% (p/p), triglicéridos de cadena media al 7,5% (p/p), vaselina blanca al 25,5% (p/p), macrogol-20-monostearato de glicerol al 7% (p/p), propilenglicol al 10% (p/p) y agua purificada al 40% (p/p), y (ii) Eucerinum anhydricum, que contiene alcoholes de lanolina al 6% (p/p), alcohol cetilesteárico al 0,5% (p/p) y vaselina blanca al 93,5% (p/p).

25 Preferiblemente, la composición de la presente invención es para administración tópica, *es decir* se formula para que sea adecuada para la administración tópica. Preferiblemente, la composición de la presente invención está en forma de una crema, una loción, un ungüento, un gel, una emulsión, una solución o un parche dérmico, en donde se prefiere particularmente una crema. Los métodos para la formulación de las composiciones de la presente invención como una crema, una loción, un ungüento, un gel, una emulsión, una solución o un parche dérmico no están particularmente limitados y son conocidos en la técnica.

30 En realizaciones preferidas, las composiciones de la presente invención están destinadas a su uso en medicina. Más preferiblemente, dichas composiciones están destinadas a su uso en el tratamiento de una afección dermatológica seleccionado del grupo que consiste en psoriasis y eccema atópico. Preferiblemente, el sujeto es un ser humano.

Se describe en la presente memoria el uso de una composición de acuerdo con la presente invención como un cosmético. En este aspecto, la composición puede ser cualquier composición como se ha definido anteriormente.

35 La presente invención se ha realizado basándose en el hallazgo de que diferentes plantas y extractos de plantas han sido utilizados tradicionalmente durante mucho tiempo por muchos pueblos para el tratamiento de diversas dolencias. Entretanto, se ha demostrado que muchas de estas plantas o extractos de plantas contienen agentes antiinflamatorios, antimicrobianos, antialérgicos y analgésicos altamente eficaces. En la presente invención, se ha encontrado que composiciones que contienen sustancias naturales o sustancias obtenidas naturalmente específicas proporcionan un medio altamente eficaz para el tratamiento de diversas enfermedades dermatológicas, en particular enfermedades dermatológicas inflamatorias. Las sustancias comprendidas en las composiciones de la presente invención proporcionan sinérgicamente un efecto terapéutico que no está basado en sustancias singulares, sino en una combinación sinérgica de diversas actividades profilácticas, terapéuticas, antiinflamatorias, inmunológicas y antimicrobianas.

Las figuras muestran:

45 Figura 1: Zona del cuello de una paciente femenina que padece eccema atópico desde su nacimiento después del tratamiento continuo con una composición de acuerdo con la presente invención (Receta N).

Figura 2: (A) Zona del codo y (B) cuello de una paciente femenina que padece eccema atópico durante más de 20 años antes y después de una semana de tratamiento con una composición de acuerdo con la presente invención (Receta N).

50 Figura 3: Zona posterior de un paciente masculino que padece psoriasis antes y después de dos meses de tratamiento con una composición de acuerdo con la presente invención (Receta P).

Figura 4: Zona del brazo y el hombro de un paciente varón que padece artritis psoriásica durante más de 12 años antes y después de dos meses de tratamiento con una composición de acuerdo con la presente invención (Receta P).

5 Figura 5: (A) Zona del muslo y (B) de la parte inferior de la pierna del mismo paciente mostrado en la Figura 4 antes y después de dos meses de tratamiento con una composición de acuerdo con la presente invención (Receta P).

La presente invención se ilustrará adicionalmente en los siguientes ejemplos sin estar limitada a los mismos.

Ejemplos

Ejemplo 1:

10 Preparación de una composición de acuerdo con la presente invención (Receta N)

Se preparó una composición de acuerdo con la presente invención de acuerdo con la siguiente formulación (Receta N):

Núm.	Compuesto	Cantidad	Cantidad [kg]	Cantidad [% (p/p)]
1	Agua (bajo contenido de gérmenes, desionizada)	12 Litros	12	12
2	Basiscreme DAC	44,81 kg	44,81	44,81
3	Eucerinum anhydricum	17 kg	17	17
4	Aceite de oliva (refinado) PhEur.	12 Litros	11	11
5	Aceite de comino negro	12 Litros	11	11
6	Manteca de cacao	4 kg	4	4
7	Vitamina B12 Cia. DT 0,1%	00,05 kg	0,05	0,05
8	Vitamina A (palmitato de retinilo) 1,0 millones UI/g	00,05 kg	0,05	0,05
9	Aceite del árbol del té	100 mL	0,09	0,09
Cantidad total 100 kg				

La composición se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Preparación previa:

15 1. añadir vitamina B12 a 1 litro de agua

Modo de preparación:

1. fundir Eucerinum anhydricum a 37°C
2. añadir aceite de oliva y aceite de comino negro
3. mezclar durante aproximadamente 5 min con aproximadamente 1000 rpm, sin presión
- 20 4. añadir la manteca de cacao y mezclar 5 min adicionales
5. añadir la vitamina A y el aceite del árbol del té y mezclar durante 5 minutos adicionales
6. añadir Basiscreme DAC y mezclar durante 10 min adicionales a 1500 rpm
7. cambiar la temperatura a 20°C y cambiar la presión a 1 bar, luego agregar agua y vitamina B12/agua y

ES 2 624 920 T3

mezclar durante 20 min adicionales a 1500 rpm

8. mezclar durante 5 minutos adicionales a 2000 rpm, presión de 1 bar, temperatura de 20°C

9. llenado directo y distribución en envases (tubos, o similares)

Ejemplo 2

5 Preparación de una composición de acuerdo con la presente invención (Receta P)

Se preparó una composición de acuerdo con la presente invención de acuerdo con la siguiente formulación (Receta P):

Núm.	Compuesto	Cantidad [kg]	Cantidad [% (p/p)]
1	Agua (con bajo contenido de gérmenes, desionizada)	15,9	15,9
2	Eucerinum anhydricum	49	49
3	Aceite de oliva (refinado) PhEur.	9,4	9,4
4	Aceite de comino negro	9,4	9,4
5	Manteca de cacao	1,2	1,2
6	Vitamina B12 Cia. DT 0,1%	0,036	0,036
7	Vitamina A (palmitato de retinilo) 1,0 millones UI/g	0,032	0,032
8	Aceite del árbol del té	0,032	0,032
Cantidad total 100 kg			

La composición se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Preparación previa:

10 1. añadir vitamina B12 a 1 litro de agua

Modo de preparación:

1. fundir Eucerinum anhydricum a 37°C

2. añadir aceite de oliva y aceite de comino negro

3. mezclar durante aproximadamente 5 min con aproximadamente 1000 rpm, sin presión

15 4. añadir la manteca de cacao y mezclar 5 min adicionales

5. añadir la vitamina A y el aceite del árbol del té y mezclar durante 5 minutos adicionales

6. mezclar durante 10 min adicionales a 1500 rpm

7. cambiar la temperatura a 20°C y cambiar la presión a 1 bar, luego agregar agua y vitamina B12/agua y mezclar durante 20 min adicionales a 1500 rpm

20 8. mezclar durante 5 minutos adicionales a 2000 rpm, presión de 1 bar, temperatura de 20°C

9. llenado directo y distribución en envases (tubos, o similares)

Ejemplo 3

Compatibilidad dérmica de una composición de acuerdo con la presente invención (Receta N)

5 La composición del Ejemplo 1 (Receta N) se ha sometido a ensayo para determinar su compatibilidad dérmica en un ensayo para parches. Dicho ensayo para parches es un examen dermatológico normalizado para comprobar la compatibilidad de las preparaciones que se van a utilizar en la piel humana. El examen se realizó de acuerdo con las recomendaciones del grupo de expertos de COLIPA (Organización europea de la industria cosmética, de tocador y perfumería) *in vivo* en 30 sujetos.

El examen no mostró evidencia de posibles incompatibilidades de la composición con la piel humana considerando las condiciones de uso. Por lo tanto, la compatibilidad cutánea de la composición se ha evaluado como buena.

10 Ejemplo 4

Eficacia de conservación de una composición de acuerdo con la presente invención (Receta N)

15 La composición del Ejemplo 1 (Receta N) ha sido sensibilizada con diversos microorganismos. En particular, se inocularon en 40 g de la composición 200 µl de una suspensión que contenía aproximadamente 10⁸ ufc/ml de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Escherichia coli*, o 200 µl de una suspensión que contenía aproximadamente de 10⁷ a 10⁸ ufc/ml de *Candida albicans* y *Aspergillus niger*. Las muestras se incubaron a temperatura ambiente en la oscuridad durante hasta cuatro semanas. Los resultados se muestran en la tabla de más abajo.

ufc/g después del día	0	2	7	14	21	28
<i>Staphylococcus aureus</i>	750.000					
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	750.000	<100	<100	<100	<100	<100
<i>Escherichia coli</i>	750.000					
<i>Aspergillus niger</i>	150.000	20.000	15.000	14.000	13.600	10.000
<i>Candida albicans</i>	750.000	100.000	90.000	63.000	56.000	40.000

De acuerdo con los datos anteriores, la composición ha sido evaluada como suficientemente conservada.

20 Ejemplo 5

Estabilidad de almacenamiento de una composición de acuerdo con la presente invención (Receta N)

25 Se han almacenado durante un mes a temperatura ambiente y a 40°C cantidades de la composición del Ejemplo 1 (Receta N). Se determinó que la composición era estable en ambas condiciones en cuanto a emulsión, fragancia y color. Por consiguiente, se ha estimado que la composición es estable durante más de 30 meses de almacenamiento.

Ejemplo 6

Informes de casos

30 Varios pacientes han sido tratados con una de las composiciones del Ejemplo 1 (Receta N) y del Ejemplo 2 (Receta P). Estos pacientes eran refractarios a las terapias, es decir los pacientes ya habían sido tratados con terapias convencionales sin éxito. Todos los pacientes tratados mostraron mejoras significativas de los síntomas o incluso remisión completa sin efectos secundarios negativos. Dado que los pacientes habían padecido sus respectivas enfermedades durante mucho tiempo, el tratamiento con las composiciones de la presente invención parece ser eficaz en todas las etapas de las enfermedades.

Paciente A:

35 Una paciente de 21 años de edad que padecía eccema atópico durante toda su vida recibió un tratamiento continuo de las partes afectadas del cuerpo (codos, cuello, cara, piernas) durante un mes con la composición del Ejemplo 1 (Receta N) en una cantidad de 1 a 10 gramos en dos tratamientos por día. El tratamiento dio como resultado una mejoría significativa de los síntomas (Fig. 1).

Paciente B:

5 Una paciente de 32 años de edad que padecía eccema atópico durante más de 20 años recibió un tratamiento de las partes afectadas del cuerpo (codos, cuello, cara) con la composición del Ejemplo 1 (Receta N) durante dos semanas en una cantidad de 3 gramos en dos tratamientos por día. La paciente ya había probado varias terapias convencionales, incluido el tratamiento con cortisona, sin ningún éxito. El tratamiento con la composición de la presente invención dio como resultado una mejora significativa de los síntomas (Fig. 2 A y B). La paciente declaró que nunca se había sentido tan bien en 20 años.

Paciente C:

10 Un paciente de 44 años de edad que padecía psoriasis recibió un tratamiento de todo el cuerpo con la composición del Ejemplo 2 (Receta P). Se utilizaron 2,5 kg de la composición regularmente durante dos meses. El paciente ya había experimentado varios tratamientos convencionales fallidos. El tratamiento con la composición de la presente invención dio como resultado una supresión completa de los síntomas (Fig. 3).

Paciente D:

15 Un paciente de 34 años de edad que padecía artritis con psoriasis durante más de 12 años recibió un tratamiento de todo el cuerpo con la composición del Ejemplo 2 (Receta P). La composición se utilizó regularmente durante dos meses en una cantidad de 150 g por día. El paciente ya había experimentado varios tratamientos convencionales fallidos, incluyendo el tratamiento con cortisona. El tratamiento con la composición de la presente invención dio como resultado una mejora significativa de los síntomas (Figs. 4,5A y 5B). Esto también dio lugar a un efecto positivo significativo en su bienestar psicológico.

20

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende
 - aceite de comino negro (semilla de *Nigella sativa*) en una cantidad de 8 a 12% (p/p),
 - aceite de oliva en una cantidad de 8 a 12% (p/p),
- 5 aceite del árbol del té (*Melaleuca alternifolia*) en una cantidad de 0,07 a 0,10% (p/p), manteca de cacao en una cantidad de 1 a 6% (p/p)
 - al menos uno de la vitamina A o un derivado de la misma, seleccionado del grupo que consiste en retinol, retinal, palmitato de retinilo, acetato de retinilo, ácido retinoico, retinoides, betacaroteno, alfa-caroteno, gamma-caroteno, beta-criptoxanteno y ésteres de retinilo, en una cantidad de 0,02 a 0,06% (p/p) y vitamina E o un derivado de la
 - 10 misma, seleccionado del grupo que consiste en alfa-, beta-, gamma- y delta-tocoferol, así como alfa-, beta-, -gamma y delta-tocotrienol, en una cantidad de 0,02 a 0,06% (p/p), y
 - al menos uno de vitamina B12 o un derivado de la misma, seleccionado del grupo que consiste en cobalamina, hidroxicoalamina, cianocobalamina, metilcobalamina, adenosilcobalamina, 5'-desoxiadenosil-cobalamina, acuocobalamina y nitritocobalamina, en una cantidad de 0,02 a 0,06% (p/p) y vitamina D o un derivado de la misma,
 - 15 seleccionado del grupo que consiste en vitamina D₁, vitamina D₂ (ergocalciferol), vitamina D₃ (colecalfiferol), vitamina D₄ (22-dihidroergocalciferol) y vitamina D₅ (sitocalciferol), en una cantidad de 0,02 a 0,06% (p/p), con respecto al peso total de la composición.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende vitamina A o un derivado de la misma y vitamina B12 o un derivado de la misma.
- 20 3. La composición de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende al menos uno de sus componentes en las siguientes cantidades:
 - aceite de comino negro en una cantidad de 11% (p/p),
 - aceite de oliva en una cantidad de 11% (p/p),
 - aceite del árbol del té en una cantidad de 0,09% (p/p),
 - 25 manteca de cacao en una cantidad de 4% (p/p),
 - vitamina A o un derivado de la misma en una cantidad de 0,05% (p/p),
 - vitamina E o un derivado de la misma en una cantidad de 0,05% (p/p),
 - vitamina B12 o un derivado de la misma en una cantidad de 0,05% (p/p), y
 - vitamina D o un derivado de la misma en una cantidad de 0,05% (p/p),
 - 30 con respecto al peso total de la composición.
4. La composición de la reivindicación 3, en donde todos los componentes de la composición están comprendidos en las cantidades especificadas.
5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende adicionalmente uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste en excipientes, disolventes, conservantes, antioxidantes,
- 35 agentes espesantes, agentes gelificantes, tensioactivos, emolientes, emulsionantes, bases oleosas, bases para ungüentos, mejoradores de la penetración, solubilizantes, agentes quelantes, fragancias y agentes tamponadores farmacéuticamente y/o cosméticamente aceptables.
6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que está en una forma adecuada para la administración tópica.
- 40 7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que está en forma de crema, loción, ungüento, gel, emulsión, solución o parche dérmico.
8. La composición de la reivindicación 7, que está en forma de crema.
9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso en medicina.
10. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento de una afección, trastorno o enfermedad dermatológicos en un sujeto que lo necesite, en donde la afección, trastorno o enfermedad
- 45

dermatológicos son psoriasis o eccema atópico.

11. La composición para el uso de la reivindicación 10, en donde el sujeto es humano.



Figura 1

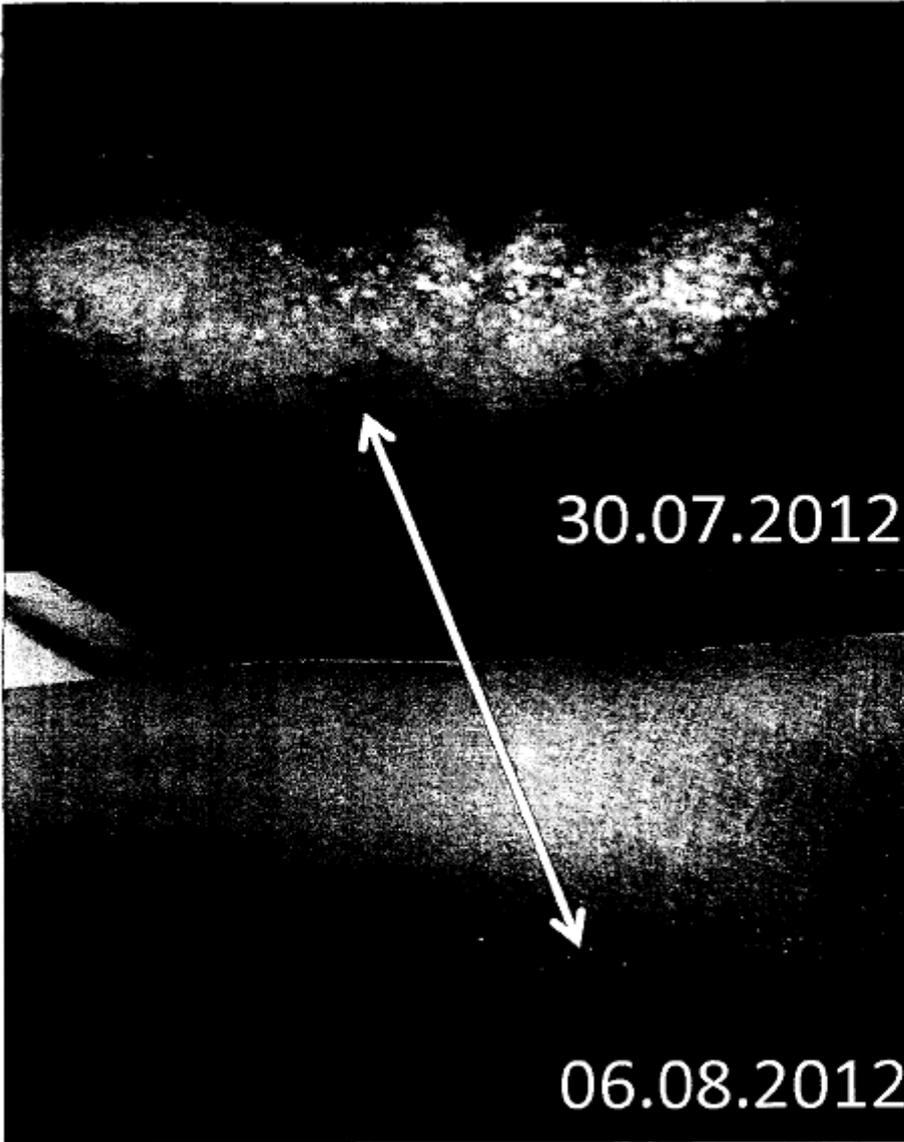


Figura 2A

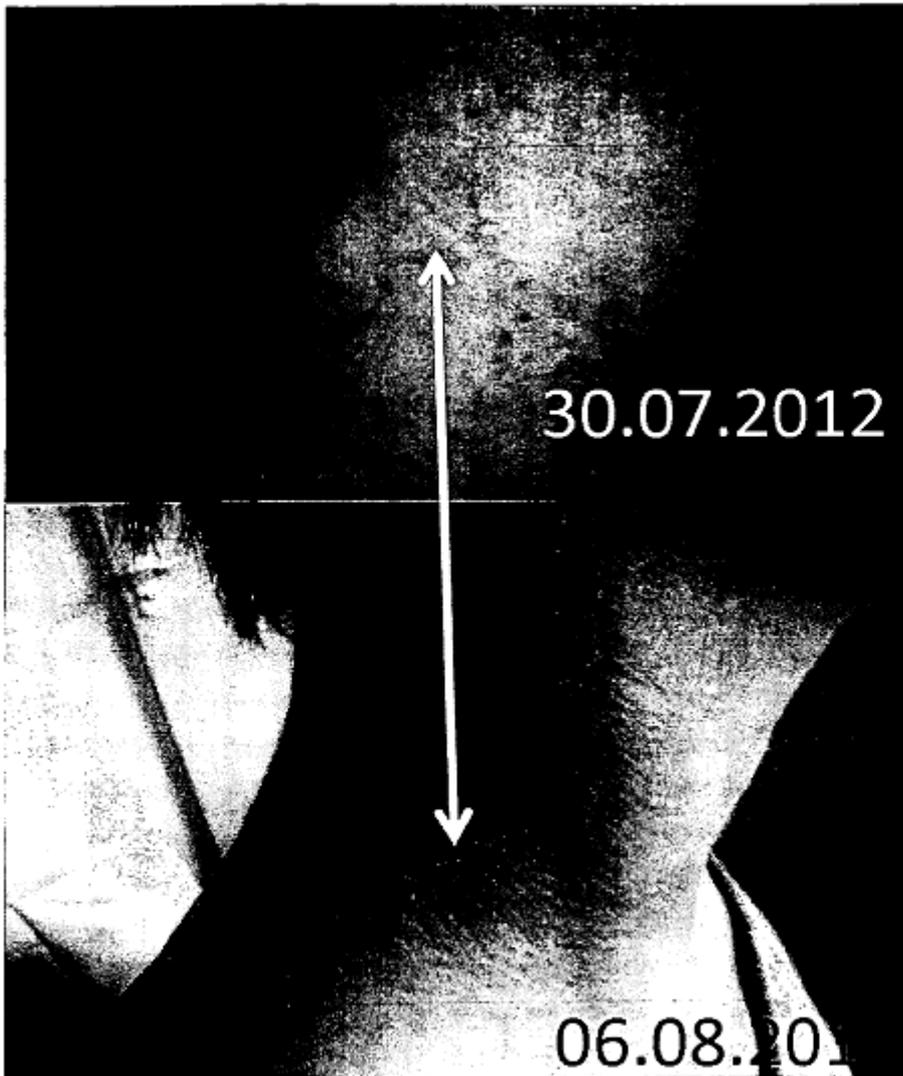


Figura 2B

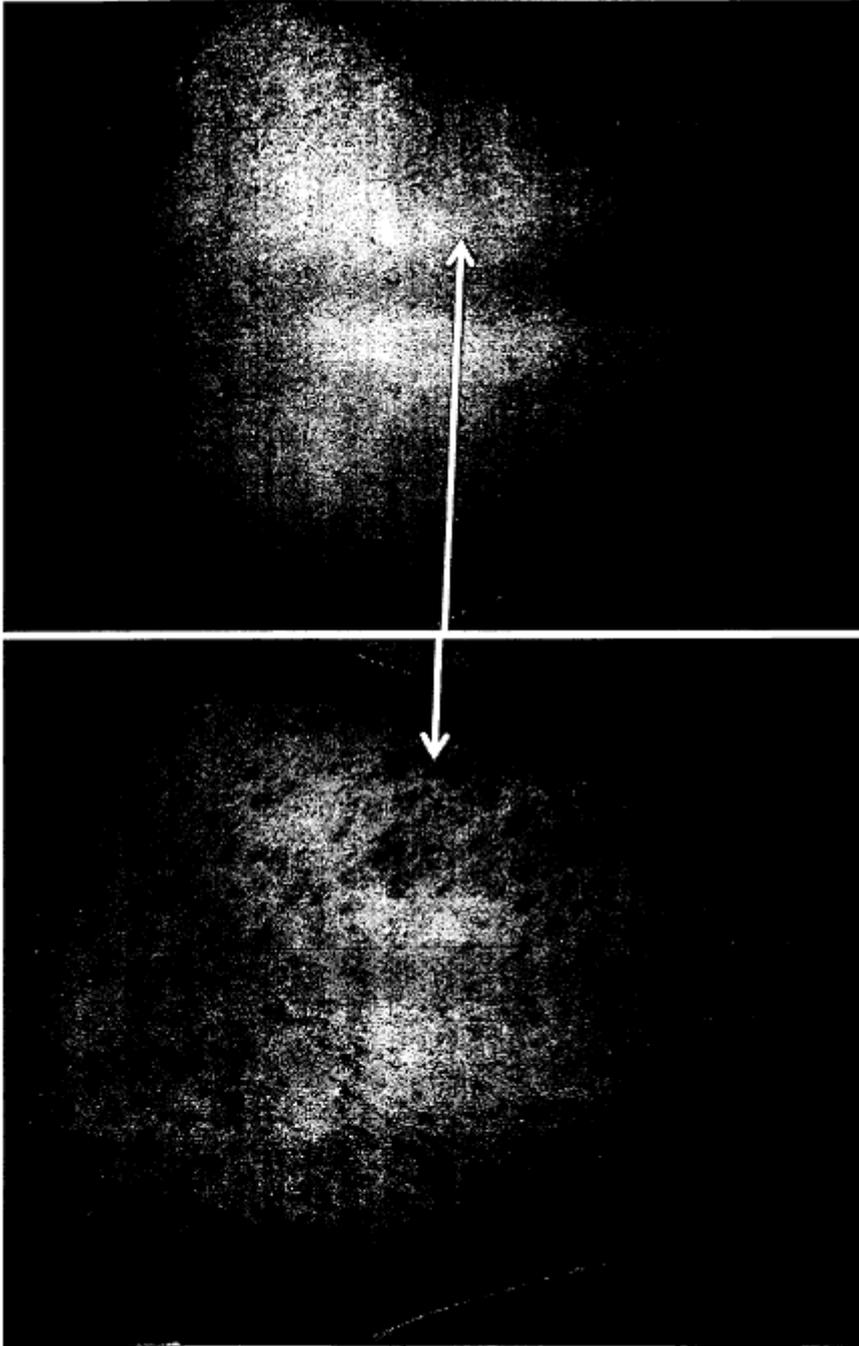


Figura 3

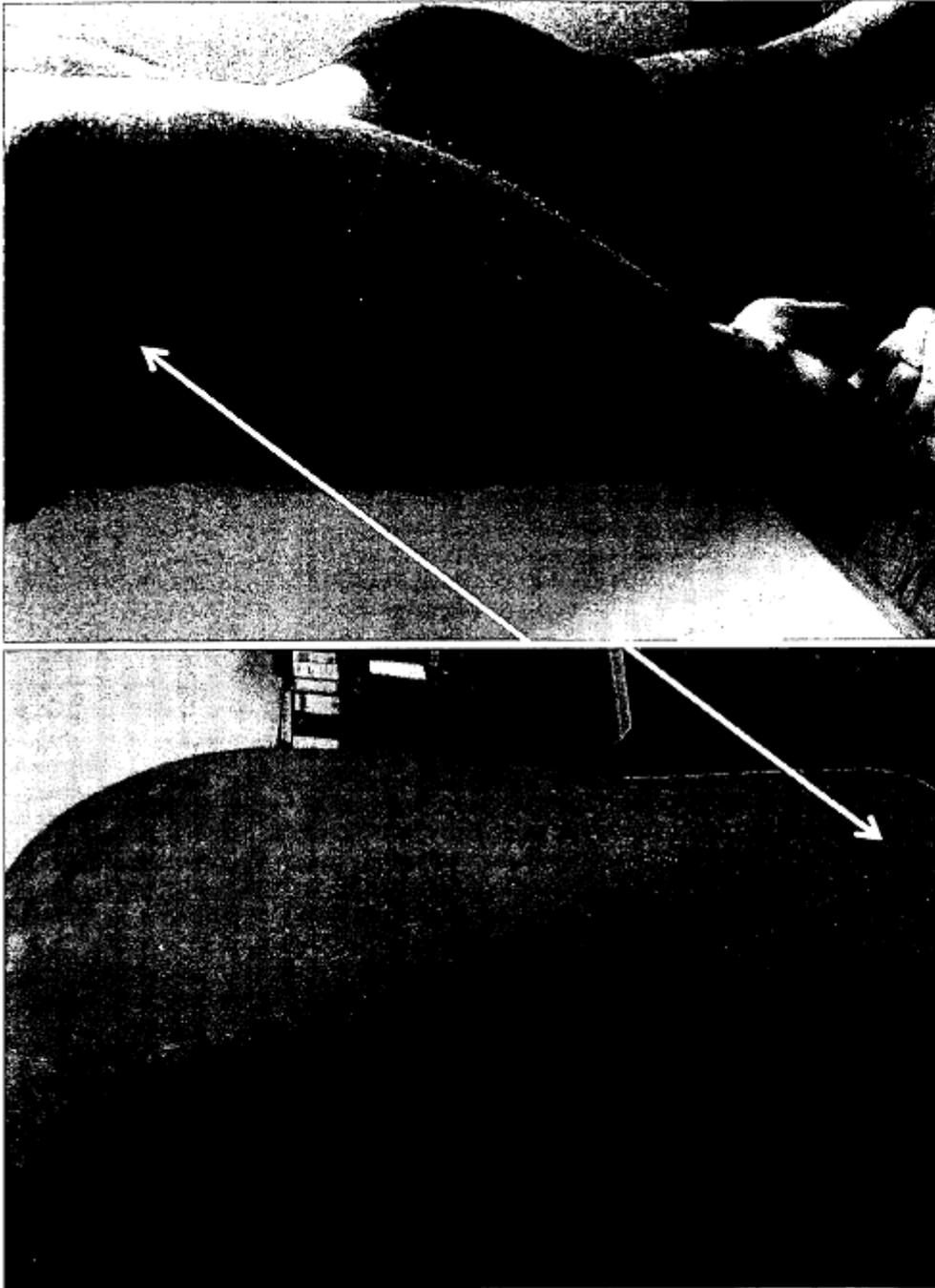


Figura 4

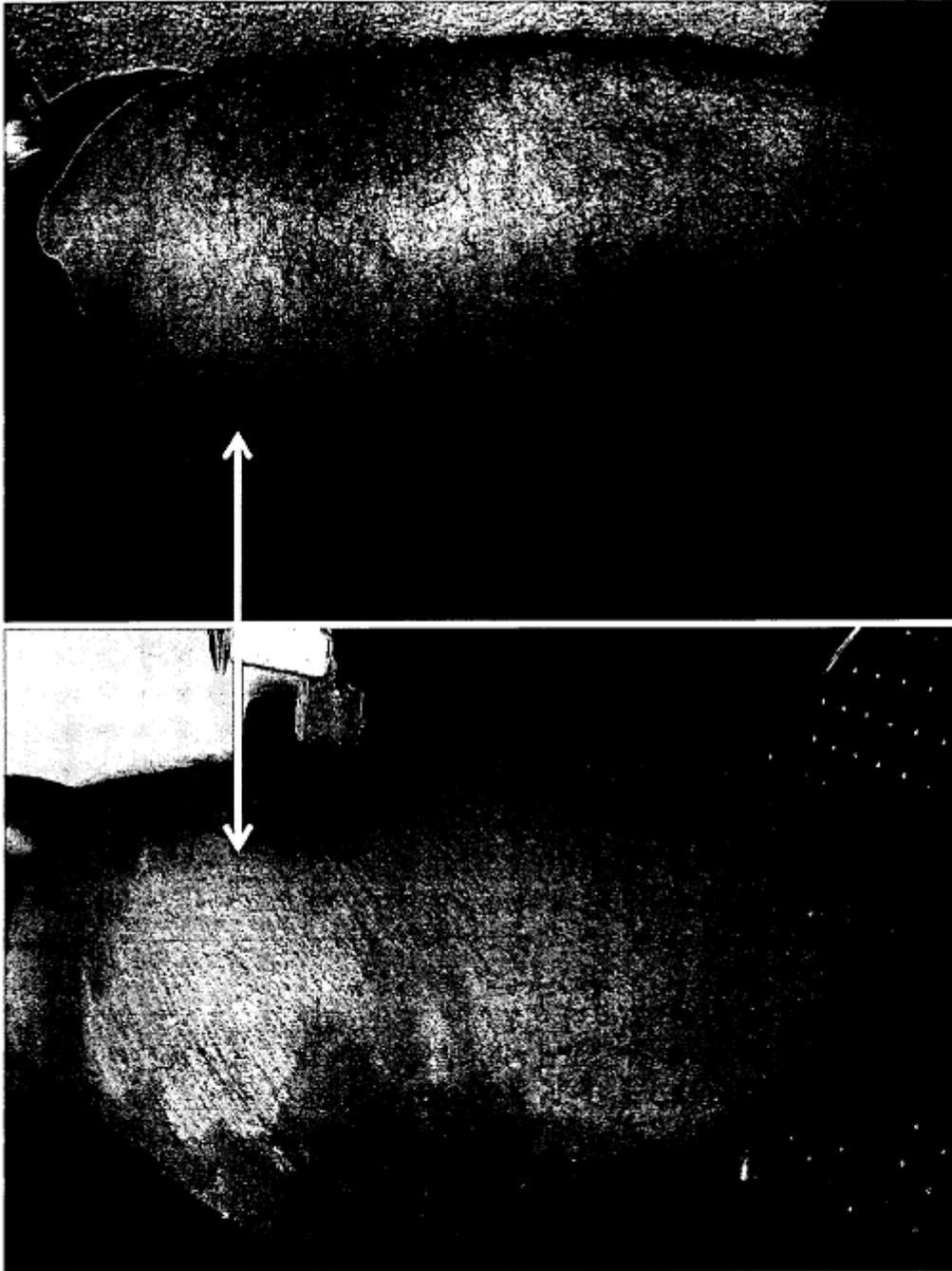


Figura 5A

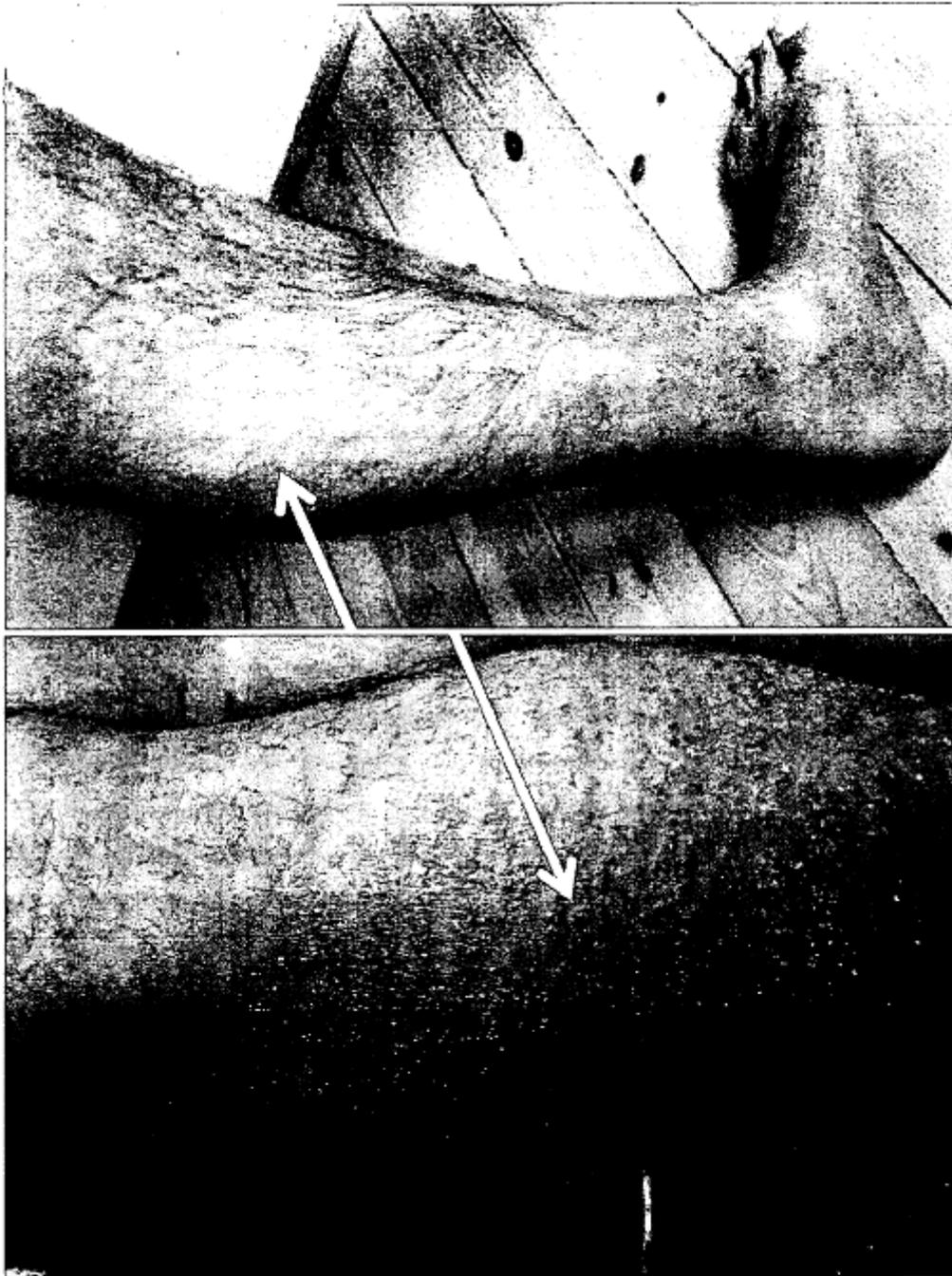


Figura 5B