

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 195**

21 Número de solicitud: 201630479

51 Int. Cl.:

A61K 31/737 (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01)
A61K 31/201 (2006.01)
A61K 31/7052 (2006.01)
A61K 33/30 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

18.04.2016

43 Fecha de publicación de la solicitud:

19.10.2017

Fecha de concesión:

26.07.2018

45 Fecha de publicación de la concesión:

02.08.2018

73 Titular/es:

BIOIBERICA, S.A. (100.0%)
Ctra. Nacional II, km. 680,6 - Pol. Ind. "Mas
Puigvert"
08089 PALAFOLLS (Barcelona) ES

72 Inventor/es:

ESCAICH FERRER, José;
SEGARRA LÓPEZ, Sergi;
CÓRDOBA LUCIO, Javier;
FLORES GARCÍA, Jorge y
VELASCO FRANCO, Alfonso

74 Agente/Representante:

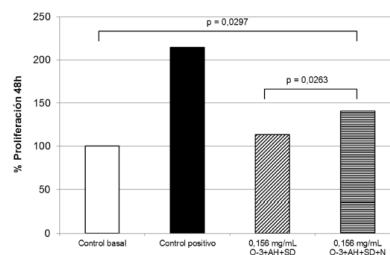
SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

54 Título: **COMPOSICIONES PARA LA PIEL**

57 Resumen:

Composiciones para la piel.

La presente invención se refiere a una composición que comprende ácido hialurónico, sulfato de dermatano, al menos un ácido graso omega-3 y al menos un nucleótido. También se refiere a la composición para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades, afecciones, disfunciones o alteraciones de la piel, preferentemente de la dermatitis atópica. La composición puede estar en forma de composición farmacéutica, complemento alimenticio, alimento funcional o alimento médico.



O-3 = ácidos grasos omega-3
AH = ácido hialurónico
SD = sulfato de dermatano
H = nucleótidos

FIGURA 1

ES 2 638 195 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP 11/1986.

DESCRIPCIÓN

Composiciones para la piel

5 **Sector técnico de la invención**

La presente invención se refiere a una composición. De igual modo, se refiere a la composición para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades, afecciones, disfunciones o alteraciones de la piel, en especial de la dermatitis atópica, así como en restaurar la integridad de la piel. Las composiciones pueden estar en forma de composiciones
10 farmacéuticas, complementos alimenticios, alimentos funcionales o alimentos médicos.

Estado de la técnica anterior

La dermatitis atópica es una dermatosis inflamatoria crónica caracterizada por erupciones pruriginosas y descamativas. Se trata de una enfermedad multifactorial que resulta de la
15 interacción de factores genéticos, defectos en la función barrera, factores ambientales, susceptibilidad a infecciones cutáneas y una serie de factores inmunológicos. Se trata de una enfermedad fundamentalmente infantil, pero puede persistir en la edad adulta.

La dermatitis atópica es una enfermedad bastante frecuente en animales de compañía. El
20 hecho de la existencia de una predisposición racial en perros hace sospechar de la gran importancia de los factores genéticos.

Los fibroblastos son, junto con los queratinocitos, las células principales de la dermis y la epidermis. Su migración y proliferación están implicadas en el proceso de re-epitelización,
25 muy necesario en patologías dérmicas en las que la barrera dérmica está alterada y los pacientes presentan lesiones causadas por la propia patología o por el auto-rascado debido al prurito. De hecho, es conocido que los fibroblastos están implicados en la patogénesis de la dermatitis atópica (A. Berroth *et al.*, *J. Allergy Clin. Immunol.* 131(6), 1547-1554 (2013)).

30 Para el tratamiento de la dermatitis atópica se prescriben habitualmente esteroides, antihistamínicos o antibióticos. Si se utilizan estos fármacos durante un largo periodo de tiempo, pueden presentarse algunos efectos secundarios indeseados.

Por lo tanto, se requiere una composición para el tratamiento eficaz de la dermatitis atópica,
35 sin efectos colaterales.

Los ácidos grasos poliinsaturados (en inglés Poly Unsaturated Fatty Acids (PUFA)) son ácidos grasos que contienen más de un doble enlace entre sus carbonos. Están involucrados en importantes rutas metabólicas en los seres vivos. Se pueden obtener de pescados azules y de vegetales como las nueces, el maíz, el girasol o la soja. Hay que destacar dos series de ácidos grasos poliinsaturados, la serie omega-3 y la serie omega-6. Los ácidos grasos omega-3 presentan efectos beneficiosos sobre los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares, por ejemplo hipertensión, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Entre los ácidos grasos omega-3 cabe destacar el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), y entre los ácidos grasos omega-6, el ácido gamma-linolénico (GLA).

Es conocida la eficacia de los ácidos grasos omega-3 y omega-6 en el tratamiento de la dermatitis atópica. La solicitud de patente WO 2015/040067 describe una composición para la dermatitis atópica que contiene ácido graso gamma-linolénico y ácido graso eicosapentaenoico. RS Mueller *et al.* describen la eficacia de los ácidos grasos omega-3 en la dermatitis atópica canina (*J. Small Anim. Pract.* 45(6), 293-297 (2004)).

Los glicosaminoglicanos (GAGs) son biomoléculas poliméricas de elevado peso molecular formados por repeticiones de una unidad disacáridica. Se encuentran fundamentalmente en los organismos vivos, donde desarrollan diferentes funciones fisiológicas.

El ácido hialurónico es un glicosaminoglicano no sulfatado, con una estructura polimérica caracterizada por un disacárido que se repite, constituido por los monosacáridos *N*-acetil-D-glucosamina y ácido D-glucurónico. Es uno de los principales componentes del cartílago, de la membrana sinovial y del líquido sinovial. En particular, es importante su uso en el tratamiento de disfunciones articulares como la artrosis, generalmente por vía intraarticular. También se ha descrito su uso en oftalmología, en la cicatrización de heridas, así como en cosmética.

El sulfato de dermatano es un glicosaminoglicano sulfatado con una estructura polimérica constituida mayoritariamente por disacáridos de *N*-acetil-D-galactosamina sulfatada en posición 4 y ácido L-idurónico, a menudo sulfatado en posición 2. Se ha descrito que participa en la reparación de heridas y en la regulación de la coagulación de la sangre. En la patente US 7,763,594 se describe el uso de una composición de ácido hialurónico y sulfato de dermatano para tratar la artrosis.

Los nucleótidos son compuestos intracelulares de bajo peso molecular que desempeñan un papel en prácticamente todos los procesos bioquímicos. Están presentes de forma natural en los alimentos aunque en cantidades limitadas (<400mg/100g). Los tejidos que presentan tasas elevadas de proliferación celular, como son los del sistema inmunitario o el intestino son incapaces de cubrir sus necesidades de nucleótidos exclusivamente utilizando la síntesis de novo, de forma que utilizan preferentemente la vía de recuperación de nucleótidos de la dieta. Se ha descrito que en situaciones de estrés inmunitario (pacientes en situaciones críticas) la suplementación dietética con formulaciones de nucleótidos es esencial para mantener la respuesta humoral y celular del sistema inmunitario (A. Gil, *European Journal of Clinical Nutrition*, 56 suppl 3, S1-S4 (2002)). En concreto se ha demostrado que la suplementación con nucleótidos exógenos estimula la proliferación de células linfoides y la respuesta linfoproliferativa a aloantígenos y mitógenos. Además, dicha suplementación contribuye a la respuesta de los linfocitos T, incrementa la respuesta de hipersensibilidad cutánea retardada, aumenta el rechazo de injertos, revierte la inmunosupresión asociada a la malnutrición, incrementa la resistencia a ciertas infecciones, regula la cantidad de células "natural killer" (NK) y macrófagos, y promueve la síntesis de inmunoglobulinas (J. Maldonado *et al*, *Early Human Development*, 65 Suppl., S69–S74 (2001)).

El óxido de cinc (ZnO) se utiliza para proteger la piel de los efectos dañinos de los rayos ultravioleta. También está descrita su eficacia en la curación de heridas (patente EP 1064946).

El hidrolizado de colágeno está constituido por una mezcla de aminoácidos y péptidos de peso molecular bajo. Se obtiene por hidrólisis enzimática controlada de la proteína colagenosa contenida en la piel y en otros tejidos conjuntivos. Se utiliza mayoritariamente en cosmética.

Hasta la fecha no se ha encontrado descrita la combinación de los componentes de las composiciones de la presente invención.

Explicación de la invención

Los presentes inventores han encontrado que las composiciones de la presente invención, definidas más abajo, presentan un efecto inductor de la proliferación de fibroblastos dérmicos humanos y no presentan toxicidad celular. Por ello, pueden ser utilizadas en el tratamiento o prevención de una enfermedad o lesión de la piel seleccionada de entre el grupo que consiste en dermatitis atópica, dermatitis alérgica, demodicosis, psoriasis, herida, úlcera y quemadura. También pueden ser utilizadas para restaurar la integridad de la piel durante o después de una dermatitis o de una demodicosis, prevenir o revertir una lesión psoriásica, aumentar la

hidratación y flexibilidad de la piel, prevenir la formación de una herida o de una úlcera o mejorar la calidad de cicatrización de una herida, de una úlcera o de una quemadura en un mamífero.

- 5 Por consiguiente, la presente invención se refiere a una composición que comprende ácido hialurónico, sulfato de dermatano, al menos un ácido graso omega-3 y al menos un nucleótido.

En una realización preferida, el ácido graso omega-3 y el ácido hialurónico están presentes en una relación en peso ácido graso omega-3 a ácido hialurónico comprendida entre 100:0,50
10 y 100:5, preferentemente comprendida entre 100:0,50 y 100:2,50. Más preferentemente la relación en peso es 100:1,13.

En otra realización preferida, el ácido graso omega-3 y el sulfato de dermatano están presentes en una relación en peso ácido graso omega-3 a sulfato de dermatano comprendida
15 entre 100:0,10 y 100:2, preferentemente comprendida entre 100:0,10 y 100:1. Más preferentemente la relación en peso es 100:0,23.

En otra realización preferida, el ácido graso omega-3 y el nucleótido están presentes en una relación en peso ácido graso omega-3 a nucleótido comprendida entre 100:20 y 100:200,
20 preferentemente comprendida entre 100:20 y 100:100. Más preferentemente la relación en peso es 100:52,44.

Preferentemente, el ácido graso omega-3, el ácido hialurónico, el sulfato de dermatano y el nucleótido están presentes en una relación en peso ácido graso omega-3 a ácido hialurónico
25 a sulfato de dermatano a nucleótido comprendida entre 100:0,50:0,10:20 y 100:5:2:200. preferentemente comprendida entre 100:0,50:0,10:20 y 100:2,50:1:100. Especialmente preferida es la relación en peso 100:1,13:0,23:52,44.

En otra realización preferida, la composición además comprende un compuesto de cinc.
30 Preferentemente, óxido de cinc.

En otra realización igualmente preferida, el ácido graso omega-3 y el óxido de cinc están presentes en una relación en peso ácido graso omega-3 a óxido de cinc comprendida entre
35 100:1 y 100:10. Preferentemente entre 100:1 y 100:5. Más preferentemente la relación en peso es 100:2,42.

Preferentemente, el ácido graso omega-3, el ácido hialurónico, el sulfato de dermatano, el nucleótido y el óxido de cinc están presentes en una relación en peso ácido graso omega-3 a ácido hialurónico a sulfato de dermatano a nucleótido a óxido de cinc comprendida entre 100:0,50:0,10:20:1 y 100:5:2:200:10. Preferentemente comprendida entre 100:0,50:0,10:20:1 y 100:2,50:1:100:5. Especialmente preferida es la relación en peso 100:1,13:0,23:52,44:2,42.

En otra realización igualmente preferida, la composición además comprende al menos un ácido graso omega-6.

El ácido graso omega-3 y el ácido graso omega-6 están presentes en una relación en peso ácido graso omega-3 a ácido graso omega-6 comprendida entre 1:0,05 y 1:1, preferentemente la relación en peso es de 1:0,13.

Preferentemente, el ácido graso omega-3, el ácido hialurónico, el sulfato de dermatano, el nucleótido, el óxido de cinc y el ácido graso omega-6 están presentes en una relación en peso ácido graso omega-3 a ácido hialurónico a sulfato de dermatano a nucleótido a óxido de cinc a ácido graso omega-6 comprendida entre 100:0,50:0,10:20:1:5 y 100:5:2:200:10:100. Especialmente preferida es la relación en peso 100:1,13:0,23:52,44:2,42:13.

En otra realización preferida, el ácido graso omega-3 se selecciona entre el grupo que consiste en ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, ácido alfa-linolénico, ácido estearidónico, ácido eicosatetraenoico, ácido heneicosapentaenoico, ácido docosapentaenoico y mezclas de los mismos. El más preferido es el ácido eicosapentaenoico.

En otra realización igualmente preferida, el ácido graso omega 6 se selecciona entre el grupo que consiste en ácido gamma-linolénico, ácido linoleico y mezclas de los mismos. El más preferido es el ácido gamma-linolénico.

Preferentemente la relación en peso ácido eicosapentaenoico a ácido gamma-linolénico es 1:0,075.

Preferentemente, la concentración del ácido eicosapentaenoico está comprendida entre un 50% y un 90% en peso, respecto al peso total de los ácidos grasos omega-3 presentes en la composición. Más preferentemente es del 70%.

Preferentemente, la concentración del ácido gamma-linolénico está comprendida entre un

20% y un 60% en peso, respecto al peso total de los ácidos grasos omega-6 presentes en la composición. Más preferentemente es del 40%.

Preferentemente, el nucleótido se obtiene de una levadura. Más preferentemente de
5 *Saccharomices cerevisiae*.

En otra realización igualmente preferida la composición además comprende hidrolizado de colágeno.

10 El hidrolizado de colágeno contiene aminoácidos y péptidos de bajo peso molecular.

En otra realización igualmente preferida la composición además comprende vitamina E.

La presente invención también se refiere a un complemento alimenticio, un alimento funcional
15 o un alimento médico que comprende la composición, definida anteriormente, y al menos un aditivo nutricional.

Igualmente, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende la composición, definida anteriormente, y al menos un excipiente
20 farmacéuticamente aceptable.

Igualmente, la presente invención también se refiere a una composición, definida anteriormente, para su uso como medicamento o alimento médico.

25 La presente invención también se refiere a una composición, definida anteriormente, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o lesión de la piel seleccionada de entre el grupo que consiste en dermatitis atópica, dermatitis alérgica, demodicosis, psoriasis, herida, úlcera y quemadura en un mamífero.

30 Igualmente, la presente invención también se refiere a un alimento médico que contiene una composición, definida anteriormente, para su uso en restaurar la integridad de la piel durante o después de una dermatitis o de una demodicosis, prevenir o revertir una lesión psoriásica, aumentar la hidratación y flexibilidad de la piel, prevenir la formación de una herida o de una úlcera o mejorar la calidad de cicatrización de una herida, de una úlcera o de una quemadura
35 en un mamífero.

Igualmente, la presente invención también se refiere a un complemento alimenticio, alimento funcional o alimento médico, para su uso en restaurar la integridad de la piel durante o después de una dermatitis o de una demodicosis, prevenir o revertir una lesión psoriásica, aumentar la hidratación y flexibilidad de la piel, prevenir la formación de una herida o de una
 5 úlcera o mejorar la calidad de cicatrización de una herida, de una úlcera o de una quemadura en un mamífero.

La presente invención también se refiere al uso de una composición, definida anteriormente, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad
 10 o lesión de la piel seleccionada de entre el grupo que consiste en dermatitis atópica, dermatitis alérgica, demodicosis, psoriasis, herida, úlcera y quemadura en un mamífero.

Igualmente, la presente invención también se refiere al uso de una composición, definida anteriormente, para la preparación de un complemento alimenticio, un alimento funcional o un
 15 alimento médico, para restaurar la integridad de la piel durante o después de una dermatitis o de una demodicosis, prevenir o revertir una lesión psoriásica, aumentar la hidratación y flexibilidad de la piel, prevenir la formación de una herida o de una úlcera o mejorar la calidad de cicatrización de una herida, de una úlcera o de una quemadura en un mamífero.

Igualmente, la presente invención también se refiere al uso de una composición, definida anteriormente, como complemento alimenticio, alimento funcional o alimento médico, para restaurar la integridad de la piel durante o después de una dermatitis o de una demodicosis, prevenir o revertir una lesión psoriásica, aumentar la hidratación y flexibilidad de la piel, prevenir la formación de una herida o de una úlcera o mejorar la calidad de cicatrización de
 20 una herida, de una úlcera o de una quemadura en un mamífero.

Preferentemente, el mamífero es un perro o un humano.

En la presente invención, el término “comprende” debe interpretarse de forma que también
 30 incluye el caso de “consiste únicamente en” y el de “consiste esencialmente en”.

En la presente invención, cuando se habla de ácido hialurónico y de sulfato de dermatano se incluye cualquier sal de los mismos, por ejemplo la sal de sodio, de potasio o de calcio.

Preferentemente, el ácido hialurónico y el sulfato de dermatano de las composiciones de la presente invención están en forma de sal de sodio.

5 Los ácidos grasos omega-3 y omega-6 de las composiciones de la presente invención pueden estar en forma de ácidos o en forma de triglicéridos. Se incluyen ambas formas, aunque preferentemente están en forma de triglicéridos.

En la presente invención los siguientes términos tienen el significado indicado:

- 10 “Alimento funcional” se refiere a un alimento que, aparte de su papel nutritivo básico desde el punto de vista material y energético, es capaz de proporcionar un beneficio para la salud por contener uno o más componentes biológicamente activos o una combinación de componentes biológicamente activa. El alimento funcional forma parte de la dieta de un individuo.
- 15 “Complemento alimenticio” se refiere a un suplemento de la dieta que contiene en forma concentrada uno o más nutrientes u otros componentes biológicamente activos con efecto nutritivo o fisiológico beneficioso para la salud. Se administra en forma de comprimidos, cápsulas o en cualquier otra forma dosificada.
- 20 “Alimento médico” se refiere a un alimento administrado a un paciente bajo las instrucciones y la supervisión de un médico. Dicho alimento es específico para los requerimientos nutricionales de un paciente que tiene una determinada enfermedad, malestar o trastorno. Se utiliza en Estados Unidos y suele presentarse en forma de alimento, aunque también puede encontrarse en forma dosificada. En Europa el equivalente a “alimento médico” es “alimento
- 25 dietético para usos médicos especiales”, que es un alimento destinado a una alimentación especial, que ha sido elaborado o formulado especialmente para satisfacer total o parcialmente las necesidades alimenticias de los pacientes cuya capacidad para ingerir, digerir, absorber, metabolizar o excretar alimentos normales o determinados nutrientes de los mismos o metabolitos sea limitada o deficiente, o esté alterada, o bien que necesiten otros
- 30 nutrientes determinados clínicamente, cuyo tratamiento dietético no pueda efectuarse únicamente modificando la dieta normal, con otros alimentos destinados a una alimentación especial, o mediante ambas cosas. Puede estar en forma dosificada o no.

35 Los ácidos grasos omega-3 y omega-6 utilizados en las composiciones de la presente invención son productos comercialmente asequibles. Así, por ejemplo, para preparar las composiciones de la presente invención, se pueden emplear los ácidos grasos omega-3 de la

empresa KinOmega (código del producto: 7010EE) y los ácidos grasos omega-6 de la empresa De Wit Speciality Oils (código del producto: 41140).

5 El ácido hialurónico y el sulfato de dermatano de las composiciones de la presente invención se pueden obtener por procedimientos extractivos a partir de tejidos de aves o de mamíferos o bien por biotecnología.

10 Los pesos moleculares medios del ácido hialurónico y del sulfato de dermatano de las composiciones de la presente invención pueden variar dependiendo del procedimiento de obtención. Preferentemente, el peso molecular medio del ácido hialurónico está comprendido entre 300.000 y 2.000.000 daltons, más preferentemente entre 800.000 y 1.000.000 daltons y el del sulfato de dermatano está comprendido entre 10.000 y 50.000 daltons. En la presente invención, los pesos moleculares medios de ácido hialurónico y sulfato de dermatano se determinaron por cromatografía de permeación de gel (GPC).

15 El ácido hialurónico de las composiciones de la presente invención se puede obtener, mediante extracción, a partir de tejidos de aves o de mamíferos, por ejemplo a partir de humor vítreo, piel de mamífero, cordón umbilical o crestas de aves o bien por fermentación de microorganismos (por ejemplo *Streptococcus*), siguiendo procedimientos descritos en la literatura (D.A. Swann, *Biochim. Biophys. Acta* 156, 17-30 (1968); patente US 4,780,414).

20

Preferentemente, el ácido hialurónico de las composiciones de la presente invención es un producto comercial disponible en www.bioiberica.com. Se obtiene a partir de crestas de gallo, las cuales una vez picadas se digieren con un enzima proteolítico. Posteriormente se desactiva el enzima mediante calentamiento, se filtra, se elimina el sulfato de dermatano y se precipita el ácido hialurónico, el cual se anhidrifica, se seca y se moltura. Dicho ácido hialurónico en forma de sal de sodio presenta una riqueza mínima del 90%, determinada por contenido en ácido glucurónico, y un peso molecular medio comprendido entre 800.000 y 1.000.000 daltons.

25

30 El sulfato de dermatano de las composiciones de la presente invención se puede obtener a partir de tejidos de aves o de mamíferos, por ejemplo a partir de mucosa porcina o bovina, crestas de aves o piel de mamífero, siguiendo procedimientos descritos en la literatura (N. Volpi, *Anal. Biochem.* 218, 382-391 (1994); patente EP 238994).

35

Preferentemente, el sulfato de dermatano de las composiciones de la presente invención se obtiene a partir de crestas de gallo, en el procedimiento de obtención del ácido hialurónico. Una vez separado el sulfato de dermatano en forma de complejo, se rompe el complejo mediante fuerza iónica, se precipita, se anhidrifica, se seca y se moltura. También se puede emplear el sulfato de dermatano de mucosa porcina comercializado por la empresa Sigma-Aldrich Química (código del producto: C3788). El sulfato de dermatano en forma de sal de sodio que proviene de crestas de gallo presenta una riqueza mínima del 90%, determinada por valoración fotométrica, y un peso molecular medio comprendido entre 10.000 y 50.000 daltons.

Ejemplos de los nucleótidos de las composiciones de la presente invención son la adenosina 5'-monofosfato (AMP), guanosina 5'-monofosfato (GMP), uridina 5'-monofosfato (UMP), citidina 5'-monofosfato (CMP), desoxitimidina 5'-monofosfato (dTMP), desoxicitidina 5'-monofosfato (dCMP), inosina 5'-monofosfato (IMP), así como los difosfatos y trifosfatos correspondientes.

Preferentemente, los nucleótidos de la presente invención se obtienen de una levadura, más en concreto de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. Particularmente se obtienen de ARN de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. También se pueden obtener de ARN de la levadura *Torula utilis*. El procedimiento de obtención consiste en la extracción de ARN de la levadura, seguida de una purificación e hidrólisis del ARN. Los productos Nucleoforce®, Nucleoforce® Dogs, Nucleoforce® Piglets o Nucleoforce® Poultry®, que los comercializa la empresa Bioibérica S.A. (www.bioiberica.com), y que se pueden utilizar en la presente invención como fuente de nucleótidos, se obtienen de ARN de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. También se pueden utilizar otros nucleótidos disponibles en el comercio, por ejemplo Ascogen®, Vannagen®, Ascosan®, Bioracing® de Chemoforma (www.chemoforma.com), o Provesta® de Ohly (www.ohly.com), o Nupro de Alltech (www.alltech.com).

El óxido de cinc es un producto comercial. En las composiciones de la presente invención se puede utilizar el comercializado por Kirsch Pharma España (código del producto: 101217).

El hidrolizado de colágeno de las composiciones de la presente invención se puede obtener de piel de mamífero o de crestas de gallo, siguiendo procedimientos descritos en la literatura ("Final Report on the Safety Assessment of Hydrolyzed Collagen", *Journal of the American College of Toxicology* 4, nº5, 199-221, Mary Ann Liebert, Inc., Publishers, (1985)).

Las composiciones de la presente invención se pueden preparar mezclando sus componentes individuales en las proporciones deseadas.

5 Varios de los componentes de las composiciones de la presente invención se pueden obtener conjuntamente. Así, la combinación ácido hialurónico, sulfato de dermatano e hidrolizado de colágeno se puede obtener directamente a partir de tejidos de aves o de mamíferos mediante un procedimiento extractivo. Así, por ejemplo, se puede partir de crestas de gallo congeladas, las cuales una vez picadas se digieren con un enzima proteolítico. Posteriormente se desactiva el enzima mediante calentamiento, se filtra y se precipita con solventes. Modificando
10 ligeramente este procedimiento se puede obtener la combinación ácido hialurónico y sulfato de dermatano.

La composición de la invención más preferida es la que comprende 57,97% de ácidos grasos omega-3 (O-3), 0,66% de ácido hialurónico (AH), 0,15% de sulfato de dermatano (SD),
15 30,40% de nucleótidos (N), 1,40% de óxido de cinc (ZnO) y 7,60% de ácidos grasos omega-6 (O-6) (relación en peso O-3:AH:SD:N:ZnO:O-6 100:1,13:0,23:52,44:2,42:13).

La composición también puede contener un 1,82% de vitamina E.

20 Para utilizar las composiciones de la presente invención en el tratamiento, profilaxis o prevención de dermatitis atópica, dermatitis alérgica, demodicosis, psoriasis, herida, úlcera o quemadura en un mamífero, se formulan en composiciones farmacéuticas adecuadas, recurriendo a técnicas y excipientes o vehículos convencionales, como los descritos en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy 2000, edited by Lippincott Williams and*
25 *Wilkins, 20th edition, Philadelphia*. Las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para la administración al paciente. Dichas composiciones farmacéuticas pueden administrarse al paciente en dosis requeridas. La administración de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse por diferentes vías, por
30 ejemplo, oral, intravenosa, subcutánea, intramuscular, sublingual, intradérmica, nasal o tópica. Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención, dependiendo dicha cantidad de muchos factores, como por ejemplo, el estado físico del paciente, edad, sexo, vía de administración, frecuencia de administración o gravedad de la enfermedad. Además, se
35 entenderá que dicha dosificación de la composición de la invención puede administrarse en unidades de dosis única o múltiple para proporcionar los efectos terapéuticos deseados.

Las composiciones farmacéuticas de la invención generalmente estarán en forma sólida, líquida o como gel. Entre las preparaciones farmacéuticas en forma sólida que pueden prepararse de acuerdo con la presente invención se incluyen polvos, minigránulos (pellets), comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos, tabletas, liofilizados y supositorios.

5 Entre las preparaciones en forma líquida se incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, viales bebibles y tisanas. Se contemplan también las preparaciones de formas sólidas que se desean convertir, inmediatamente antes de ser utilizadas, en preparaciones en forma líquida. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

10

Para utilizar las composiciones de la presente invención en restaurar la integridad de la piel durante o después de una dermatitis o de una demodicosis, prevenir o revertir una lesión psoriásica, aumentar la hidratación y flexibilidad de la piel, prevenir la formación de una herida o de una úlcera o mejorar la calidad de cicatrización de una herida, de una úlcera o de una quemadura en un mamífero, se preparan complementos alimenticios o alimentos dietéticos para usos médicos especiales en formas dosificadas que contienen una composición de la invención y aditivos empleados en nutrición, o bien se preparan alimentos funcionales, adicionando las composiciones de la invención a los alimentos que forman parte de la dieta, o bien se preparan alimentos médicos o alimentos dietéticos para usos médicos especiales

15 en formas no dosificadas que contienen una composición de la invención y nutrientes o alimentos. El complemento alimenticio puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, soluciones, suspensiones o sobres. El alimento funcional puede estar en forma de yogures, leche, leche fermentada, jugos de frutas, jugos de vegetales, sopas, cremas, alimentos deshidratados, galletas o alimentos infantiles. El alimento dietético para usos médicos

20 especiales puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, soluciones, suspensiones o sobres o también como alimento para la alimentación especial de pacientes. El alimento médico suele presentarse en forma de alimento para la alimentación de pacientes, aunque también puede encontrarse en forma dosificada.

30 Las composiciones farmacéuticas, los complementos alimenticios, los alimentos funcionales o los alimentos médicos de la presente invención pueden contener además al menos una vitamina, seleccionada de entre el grupo que consiste en vitamina C, vitamina E, vitamina A, ácido fólico, niacina, ácido pantoténico, vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12, vitamina D y biotina.

35

Breve descripción de las Figuras

En la Figura 1 se muestra a la concentración de 0,156 mg/mL el efecto de una composición de la invención que contiene ácidos grasos omega-3, ácido hialurónico, sulfato de dermatano y nucleótidos (O-3+AH+SD+N) y el de una composición que contiene ácidos grasos omega-3, ácido hialurónico y sulfato de dermatano (O-3+AH+SD) sobre el porcentaje de proliferación de fibroblastos dérmicos humanos a 48 horas. También se incluyen el Control Positivo (cultivo de fibroblastos dérmicos humanos en presencia de TGF- β) y el Control Basal (cultivo de fibroblastos dérmicos humanos en medio de cultivo y en ausencia de las composiciones a estudiar).

En la Figura 2 se muestra a la concentración de 0,078 mg/mL el efecto de una composición de la invención que contiene ácidos grasos omega-3, ácido hialurónico, sulfato de dermatano, nucleótidos y óxido de cinc (O-3+AH+SD+N+ZnO) y el de una composición que contiene ácidos grasos omega-3, ácido hialurónico y sulfato de dermatano (O-3+AH+SD) sobre el porcentaje de proliferación de fibroblastos dérmicos humanos a 24 horas. También se incluyen el Control Positivo (cultivo de fibroblastos dérmicos humanos en presencia de TGF- β) y el Control Basal (cultivo de fibroblastos dérmicos humanos en medio de cultivo y en ausencia de las composiciones a estudiar).

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Los siguientes ejemplos son a título ilustrativo, y no representan una limitación del alcance de la presente invención.

Ejemplo 1: Cápsulas de gelatina blanda

Las cápsulas se prepararon siguiendo procedimientos convencionales.

Cada cápsula contenía:

ácidos grasos omega-3	572,00 mg
ácido hialurónico	6,50 mg
sulfato de dermatano	1,34 mg
nucleótidos	300,00 mg
óxido de cinc	13,88 mg
ácidos grasos omega-6	75,00 mg

Ejemplo 2: Cápsulas de gelatina blanda con vitamina E

Las cápsulas se prepararon siguiendo procedimientos convencionales.

Cada cápsula contenía:

ácidos grasos omega-3	572,00 mg
ácido hialurónico	6,50 mg
sulfato de dermatano	1,34 mg
5 nucleótidos	300,00 mg
óxido de cinc	13,88 mg
ácidos grasos omega-6	75,00 mg
vitamina E	18,00 mg

10 **Ejemplo 3: Actividad estimuladora de la proliferación de fibroblastos de una composición de la invención que contiene ácidos grasos omega-3, ácido hialurónico, sulfato de dermatano y nucleótidos. Comparación con una composición que no contiene nucleótidos**

15 Los fibroblastos son, junto con los queratinocitos, las células principales de la dermis y la epidermis. Su migración y proliferación están implicadas en el proceso de re-epitelización, muy necesario en patologías dérmicas en las que la barrera dérmica está alterada y los pacientes presentan lesiones causadas por la propia patología o por el auto-rascado debido al prurito. El objetivo del presente estudio era determinar la actividad estimuladora de la proliferación de fibroblastos dérmicos humanos de una composición de la presente invención
20 que contenía ácidos grasos omega-3, ácido hialurónico, sulfato de dermatano y nucleótidos, comparándola con una composición que contenía ácidos grasos omega-3, ácido hialurónico y sulfato de dermatano. Las dos composiciones se compararon a la misma concentración final de 0,156 mg/mL.

25 Se empleó una composición de la invención que contenía 65,38% de ácidos grasos omega-3 (O-3), 0,64% de ácido hialurónico (AH), 0,15% de sulfato de dermatano (SD) y 34,13% de nucleótidos (N) (relación en peso O-3:AH:SD:N 100:0,98:0,23:52,20).

Materiales y métodos

El grado de proliferación se cuantificó midiendo la incorporación de bromodeoxiuridina (BrdU) durante la síntesis de ADN en fibroblastos en proliferación.

30 Los fibroblastos dérmicos humanos fueron sembrados a 5.500 células/pocillo en placas de 96 pocillos y pasadas 6-7 horas se dejaron con medio de cultivo de privación de factores de crecimiento durante toda la noche. Al día siguiente, las células fueron tratadas con una composición de la presente invención, de concentración 0,156 mg/mL, que contenía ácidos
35 grasos omega-3, ácido hialurónico, sulfato de dermatano y nucleótidos (O-3+AH+SD+N) o

con una composición de concentración 0,156 mg/mL, que contenía ácidos grasos omega-3, ácido hialurónico y sulfato de dermatano (O-3+AH+SD). La cantidad de absorbancia se determinó mediante espectrofotometría después de 48 horas de exposición del cultivo a las composiciones a estudiar.

5

Como Control Basal, las células no fueron tratadas; y como Control Positivo, los fibroblastos fueron expuestos a TGF- β 1 (25 ng/mL).

Resultados

10 Como se puede observar en la Figura 1, la composición de la presente invención (O-3+AH+SD+N) a la dosis de 0,156 mg/mL y a 48 horas mostró un efecto estimulador estadísticamente significativo ($p = 0,0297$) de la proliferación de fibroblastos, si lo comparamos con el Control Basal. Concretamente, se incrementó la proliferación en un 40,70%. Sin embargo, a la misma dosis de 0,156 mg/mL, la composición que contenía ácidos grasos omega-3, ácido hialurónico y sulfato de dermatano (O-3+AH+SD), pero no contenía nucleótidos, no mostró eficacia (se observó una tendencia a estimular la proliferación de fibroblastos, pero no fue estadísticamente significativa al compararla con el Control Basal). La Figura 1 también muestra la diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,0263$) entre las dos composiciones.

20

Ejemplo 4: Actividad estimuladora de la proliferación de fibroblastos de una composición de la invención que contiene ácidos grasos omega-3, ácido hialurónico, sulfato de dermatano, nucleótidos y ZnO. Comparación con una composición que no contiene ni nucleótidos ni ZnO

25 El objetivo del estudio era determinar la actividad estimuladora de la proliferación de fibroblastos dérmicos humanos de una composición de la presenta invención que contenía ácidos grasos omega-3, ácido hialurónico, sulfato de dermatano, nucleótidos y ZnO, comparándola con una composición que contenía ácidos grasos omega-3, ácido hialurónico y sulfato de dermatano. Las dos composiciones se compararon a la misma concentración final de 0,078 mg/mL.

30

Se empleó una composición de la invención que contenía 64,10% de ácidos grasos omega-3 (O-3), 0,76% de ácido hialurónico (AH), 0,12% de sulfato de dermatano (SD), 33,33% de nucleótidos (N) y 1,28% de ZnO (relación en peso O-3:AH:SD:N:ZnO 100:1,20:0,20:52:2).

Materiales y métodos

Se aplicó la misma metodología del Ejemplo 3, pero en este caso se dejó 24 horas de exposición del cultivo a las composiciones a estudiar, las cuales se prepararon a una concentración final de 0,078 mg/mL.

5

Resultados

En la Figura 2 se puede observar a la dosis de 0,078 mg/mL y a 24 horas la diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,0001$) entre la composición de la presente invención (O-3+AH+SD+N+ZnO) y la composición que contenía ácidos grasos omega-3, ácido hialurónico y sulfato de dermatano (O-3+AH+SD), pero no contenía ni nucleótidos, ni óxido de cinc.

10

REIVINDICACIONES

- 1.- Una composición que comprende ácido hialurónico, sulfato de dermatano, al menos un ácido graso omega-3 y al menos un nucleótido.
- 5
- 2.- La composición según la reivindicación 1, en la que el ácido graso omega-3 y el ácido hialurónico están presentes en una relación en peso ácido graso omega-3 a ácido hialurónico comprendida entre 100:0,50 y 100:5.
- 10
- 3.- La composición según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el ácido graso omega-3 y el sulfato de dermatano están presentes en una relación en peso ácido graso omega-3 a sulfato de dermatano comprendida entre 100:0,10 y 100:2.
- 4.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el ácido graso omega-3 y el nucleótido están presentes en una relación en peso ácido graso omega-3 a nucleótido comprendida entre 100:20 y 100:200.
- 15
- 5.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que además comprende óxido de cinc.
- 20
- 6.- La composición según la reivindicación 5, en la que el ácido graso omega-3 y el óxido de cinc están presentes en una relación en peso ácido graso omega-3 a óxido de cinc comprendida entre 100:1 y 100:10.
- 25
- 7.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que además comprende al menos un ácido graso omega-6.
- 8.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el ácido graso omega-3 se selecciona entre el grupo que consiste en ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, ácido alfa-linolénico, ácido estearidónico, ácido eicosatetraenoico, ácido heneicosapentaenoico, ácido docosapentaenoico y mezclas de los mismos.
- 30
- 9.- La composición según la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en la que el ácido graso omega 6 se selecciona entre el grupo que consiste en ácido gamma-linolénico, ácido linoleico y mezclas de los mismos.
- 35

10.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el nucleótido se obtiene de una levadura.

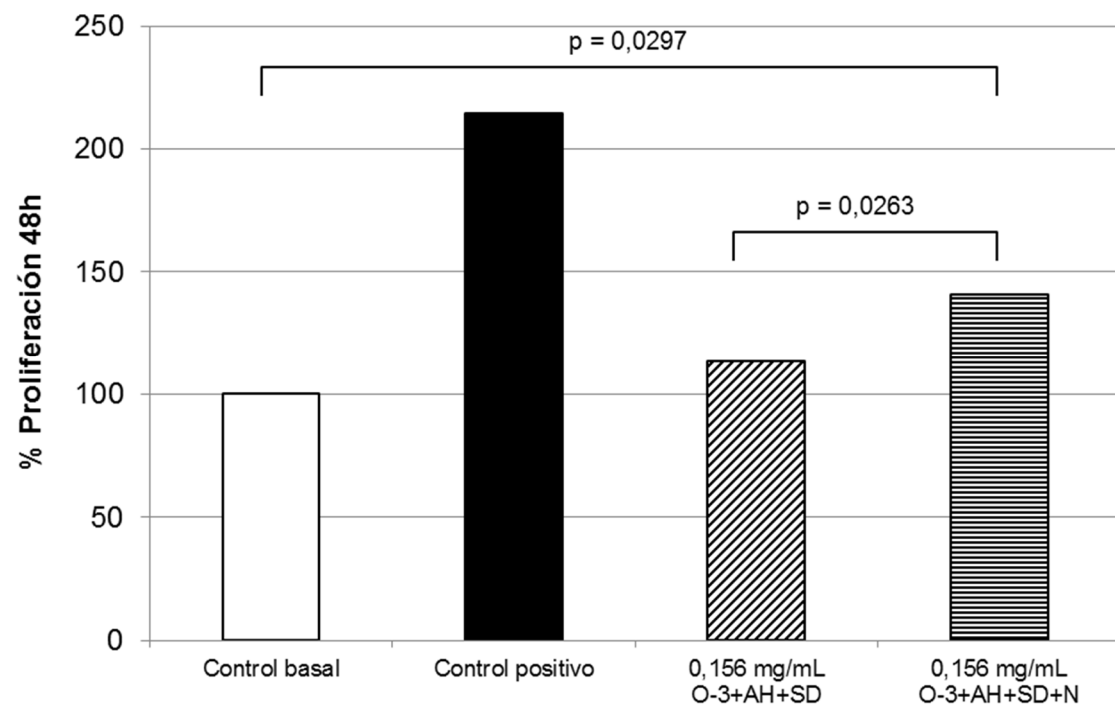
5 11.- Un complemento alimenticio, un alimento funcional o un alimento médico que comprende la composición definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y al menos un aditivo nutricional.

10 12.- Una composición farmacéutica que comprende la composición definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

13.- Uso de una composición definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o lesión de la piel seleccionada de entre el grupo que consiste en dermatitis atópica, dermatitis alérgica, demodicosis, psoriasis, herida, úlcera y quemadura en un mamífero.

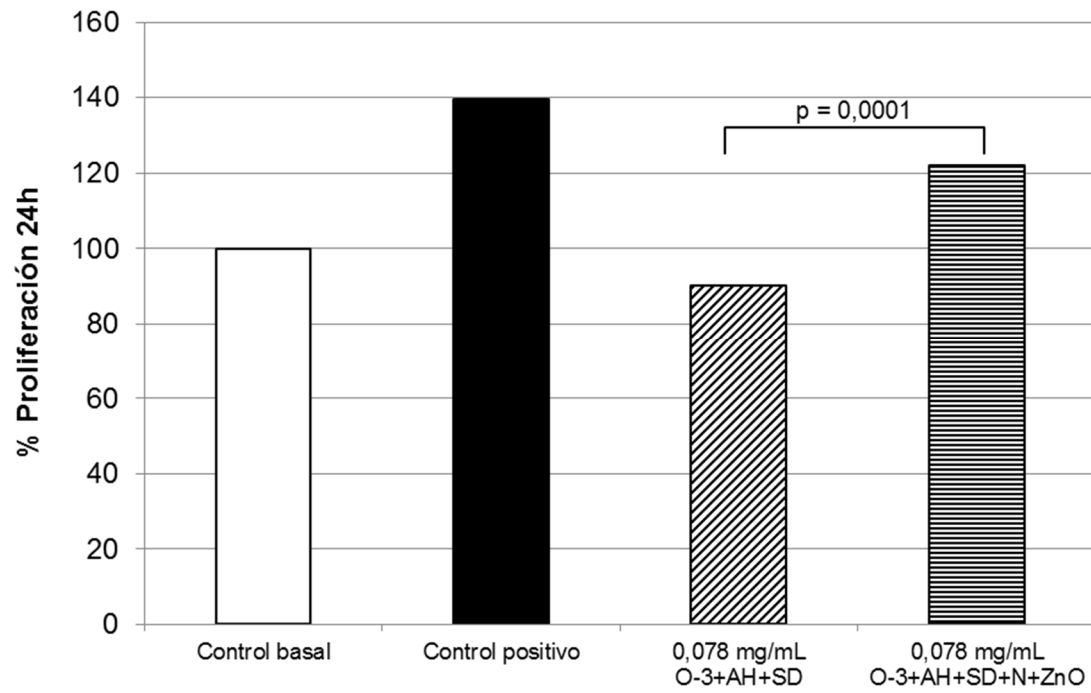
15 14.- Uso de una composición definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la preparación de un complemento alimenticio, un alimento funcional o un alimento médico, para restaurar la integridad de la piel durante o después de una dermatitis o de una demodicosis, prevenir o revertir una lesión psoriásica, aumentar la hidratación y flexibilidad de la piel, prevenir la formación de una herida o de una úlcera o mejorar la calidad de cicatrización de una herida, de una úlcera o de una quemadura en un mamífero.

20



O-3 = ácidos grasos omega-3
 AH = ácido hialurónico
 SD = sulfato de dermatano
 N = nucleótidos

FIGURA 1



O-3 = ácidos grasos omega-3
 AH = ácido hialurónico
 SD = sulfato de dermatano
 N = nucleótidos
 ZnO = óxido de cinc

FIGURA 2



- ②① N.º solicitud: 201630479
②② Fecha de presentación de la solicitud: 18.04.2016
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
X	US 2014302171 A1 (TAKAHASHI et al.) 09.10.2014, (Todo el documento)	1-14
A	EP 1634599 A1 (NUTRICIA NV) 15.03.2006, (Todo el documento)	1-14
A	US 2004097404 A1 (KESSLER et al.) 20.05.2004, (Todo el documento)	1-14
A	US 2011256247 A1 (MILLER) 20.10.2011, (Todo el documento)	1-14

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
26.01.2017

Examinador
M. Cumbreño Galindo

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/737 (2006.01)

A61K31/728 (2006.01)

A61K31/201 (2006.01)

A61K31/7052 (2006.01)

A61K33/30 (2006.01)

A61P17/00 (2006.01)

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

A61K, A61P

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, MEDLINE, NPL, EMBASE, BIOSIS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 26.01.2017

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-14	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-14	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	US 2014302171 A1 (TAKAHASHI et al.)	09.10.2014
D02	EP 1634599 A1 (NUTRICIA NV)	15.03.2006
D03	US 2004097404 A1 (KESSLER et al.)	20.05.2004
D04	US 2011256247 A1 (MILLER)	20.10.2011

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

D01 divulga una composición para ser utilizada en bebidas, con el fin de retrasar el envejecimiento y aliviar el estrés, que comprende nucleoproteína, oligoRNA, zinc, colágeno, condroitina, hialurónico, una vitamina y glutatión. El oligoRNA es obtenido a partir de levaduras.

D02 anticipa una composición nutricional o farmacéutica que comprende ácidos grasos omega-3 y omega-6, nucleótidos y zinc destinada al tratamiento de dermatitis atópica y eczemas, entre otras afecciones.

D03 divulga un suplemento alimenticio que comprende nucleótidos, ácidos grasos omega-3, ácidos grasos omega-6 y zinc.

D04 anticipa una composición útil en el tratamiento de afecciones de la piel que comprende ácidos grasos omega-3 y omega-6 y, además, puede contener ácido hialurónico y condroitín sulfato.

NOVEDAD (ART. 6.1 LP 11/1986) Y ACTIVIDAD INVENTIVA (ART. 8.1 LP11/1986)

En la documentación y bases de datos que se han consultado no se ha encontrado una composición que comprenda todos los ingredientes comprendidos en la composición objeto de la presente invención y en las mismas proporciones, por lo que las reivindicaciones 1 a 14 se pueden considerar nuevas.

Sin embargo, en el estado de la técnica son perfectamente conocidas las composiciones nutricionales y/o farmacológicas que comprenden distintas combinaciones de los compuestos incluidos en la composición objeto de la presente invención, así como su uso con fines dermatológico. En el caso de D01, dicho documento anticipa una composición que comprende los mismos ingredientes, excepto los ácidos grasos omega-3, que sí aparecen formando parte de las composiciones divulgadas por el resto de los documentos mencionados, por lo que sería evidente para un experto en la materia incorporarlos. Por consiguiente, las reivindicaciones 1 a 14 carecen de actividad inventiva.