

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 487**

51 Int. Cl.:

A61K 8/34	(2006.01)
A61K 8/46	(2006.01)
A61K 31/045	(2006.01)
A61K 31/10	(2006.01)
A61Q 19/00	(2006.01)
A61P 17/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.06.2013 PCT/IB2013/054608**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.12.2013 WO13182998**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.06.2013 E 13739807 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 2854748**

54 Título: **Composición farmacéutica para el tratamiento de inflamación de la piel y síndromes relacionados**

30 Prioridad:
04.06.2012 IT BS20120093

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.12.2017

73 Titular/es:
**GENERAL TOPICS S.R.L. (100.0%)
Via Lungolago Zanardelli 32
25087 Salo (Brescia), IT**

72 Inventor/es:
DE PAOLI AMBROSI, GIANFRANCO

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 645 487 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

Composición farmacéutica para el tratamiento de inflamación de la piel y síndromes relacionados

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una composición para uso cosmético o farmacéutico; particularmente, la presente invención se refiere a una composición para uso farmacéutico que está dirigida a un uso externo y para ser aplicada a o bien una piel intacta o herida o a membranas mucosas para el tratamiento de rosácea y, más generalmente, de síndromes de la piel basados en inflamación, y para el tratamiento del eritema inducido por radiaciones ultravioletas y, más generalmente, por el efecto de radiaciones ultravioletas sobre una piel ya afectada por un proceso inflamatorio.

10 **Estado de la técnica**

Hay diversas afecciones inflamatorias conocidas de la piel que conducen a una sobre-expresión de citoquinas, angioquinas y mediadores químicos inflamatorios en general, y que implican una activación específica de receptores específicos de membrana que pueden alterar los intercambios iónicos.

15 La rosácea, una de estas afecciones inflamatorias, es una patología crónica que afecta principalmente a la cara, incluyendo mejillas, barbilla, nariz y frente, y con frecuencia se caracteriza por la remisión y exacerbación y comprende una serie de síntomas tales como eritema intermitente, eritema permanente, formación de telangiectasias, edema, pápulas, pústulas y lesiones oculares.

La Rosácea afecta a individuos de tanto género masculino como femenino, y normalmente aparece a una edad de más de 30 años.

20 Aún no se ha establecido la nosología exacta de la rosácea. El Comité Científico de la “National Rosacea Society” americana definió 4 subtipos de Rosácea.

Subtipo 1 – rosácea eritematotelangiectásica:

25 Principalmente se caracteriza por eritema intermitente o permanente en la parte central de la cara. La presencia de telangiectasias, es decir, dilataciones de vasos sanguíneos pequeños, es común pero no imprescindible para el diagnóstico de este subtipo. También se pueden observar edema, descamación, aspereza y sensaciones de escozor y picor. Un historial de eritema intermitente es común para individuos con rosácea eritematotelangiectásica.

Subtipo 2 – rosácea papulopustular:

30 Este subtipo se caracteriza por la presencia de eritema persistente con pápulas y pústulas que son transitorias en la naturaleza y generalmente, pero no exclusivamente, están restringidas a la parte central de la cara. En muchos aspectos, se puede confundir con acné vulgar, excepto solamente por la falta de espinillas, también conocidas como puntos negros. La rosácea y el acné se pueden dar simultáneamente. El subtipo 2 con frecuencia está asociado con el subtipo 1.

Subtipo 3 – rosácea fimatosa:

35 Este subtipo de rosácea incluye síntomas tales como piel engrosada, superficie de la piel irregular con la presencia de elementos nodulares y aumento de la nariz (rinofima), aunque la rosácea fimatosa se puede dar en diferentes áreas tales como mejillas, frente, barbilla y orejas.

El subtipo 3 con frecuencia también aparece en asociación con los subtipos 1 y 2, con presencia de eritema persistente y telangiectasias.

Subtipo 4 – rosácea ocular:

40 Un sujeto se debería diagnosticar con rosácea ocular cuando el/ella muestra uno cualquiera de los siguientes síntomas: hiperemia conjuntiva interpalpebral, escozor, picor, sequedad, ligera sensibilidad, telangiectasias de la conjuntiva y márgenes del párpado, y eritema periocular. Un individuo con frecuencia es diagnosticado con rosácea ocular cuando hay síntomas de rosácea.

45 Un tratamiento temprano de la rosácea es imprescindible para ser capaz de impedir su progresión. Cuando la rosácea se deja sin tratar, con mucha frecuencia empeora y las oportunidades de éxito terapéutico disminuye.

El solicitante ha indicado que, a pesar de la disponibilidad de diversos medios terapéuticos para controlar las lesiones inflamatorias tales como pápulas y pústulas, no quiere decir que exista control del eritema el cual es muy probable que represente la fase inicial del síndrome, como se vio anteriormente.

50 El solicitante también ha indicado que otro aspecto que hay que considerar como factor que agrava es el inducido por radiaciones ultravioletas en la determinación de la intensidad del eritema y su transición desde eritema

intermitente a permanente; de hecho, la rosácea se puede considerar como una dermatitis foto-inducida o al menos foto-agravada.

Los "canales de cationes de potencial receptor transitorio de la subfamilia V número 1" (TrpV1), también conocidos como los receptores vaniloideos de capsaicina, son proteínas codificadas por el gen TRPV1 en humanos.

- 5 Durante la progresión de un progreso inflamatorio, los receptores TRPV1 se activan mediante una diversidad de mediadores químicos inflamatorios tales como citoquinas, factores de crecimiento, prostaglandinas, bradiquininas, etc.

10 Entre estos, se encuentra que TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4 están activados en rosácea; particularmente, en la fase temprana de rosácea eritematotelangiectásica, se encuentran características que son típicas de una inflamación tipo neurogénica caracterizada por la activación de los receptores TRPV1.

15 El documento WO 2005/115546 describe una composición cosmética, farmacéutica o médica basada en dimetil sulfona para ser aplicada sobre la piel, tanto integral como dañada, para el tratamiento de rosácea, acné, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica y eritema, entendiéndose por eritema también enrojecimiento cutáneo como se denomina en el campo de la cosmética; y el uso de dimetil sulfona en combinación con sustancias que tienen actividad antibacteriana y/o antibiótica, y metronidazol, flavonoides, vitaminas, agentes de cortisona, tacrolimus para dicho tratamiento.

20 El documento de no patente de Kueper Thomas y col: "Inhibition of TRPV1 for the treatment of sensitive skin.", *Experimental Dermatology* Nov. 2010, vol. 19, n.º 11, noviembre 2010 (2010-11), páginas 980-986, XP002692505, ISSN: 1600-0625, describe la actividad de inhibición de TRPV1 de trans-4-terc-butilciclohexanol en el tratamiento de piel sensible, y se describe que el cis-4-terc-butilciclohexanol no muestra actividad antagonista de TRPV.

Sumario de la invención

Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es hacer frente a los procesos inflamatorios de la piel en los que una producción incrementada de los mediadores inflamatorios químicos y una regulación al alza de los receptores de membrana TRPV se dan simultáneamente.

- 25 Particularmente, el objetivo de la presente invención es actuar para impedir simultáneamente tanto la liberación de los mediadores químicos que se regulan al alza en rosácea como su acción de causar la activación de los receptores TRPV:

Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica tal como la expuesta en la reivindicación 1.

- 30 Particularmente, la composición farmacéutica de la presente invención comprende una mezcla que consiste en metil sulfonil metano (también conocido como dimetil sulfona) y al menos un compuesto que pertenece a la clase de los 4-alquil-ciclohexanoles, y es útil en el tratamiento de diversas afecciones inflamatorias tales como rosácea.

35 De hecho, la composición de la presente invención se usa por un lado por su capacidad de inhibir la liberación de mediadores químicos inflamatorios, impidiendo de ese modo la activación de los receptores TRPV, y por el otro lado por su capacidad de impedir la activación de los propios receptores TRPV, disminuyendo de ese modo significativamente la intensidad de múltiples sensaciones de malestar tales como, por ejemplo, escozor y picor.

Además, la composición de la presente invención se usa por su capacidad de reducir el efecto de las radiaciones ultravioletas sobre una piel ya afectada por un proceso inflamatorio y, particularmente, por su capacidad de reducir el eritema inducido por las radiaciones ultravioletas sobre una piel ya afectada por un proceso inflamatorio.

- 40 Preferiblemente, dicha clase de los 4-alquil-ciclohexanoles comprende 4-alquil inferior-ciclohexanoles, en la que 4-alquil inferior-ciclohexanoles tiene la intención de significar 4-ciclohexanoles sustituidos con grupos alquilo que tienen desde 1 a 10 átomos de carbono, más preferiblemente desde 1 a 5 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, t-butilo, propilo.

45 Por lo tanto, preferiblemente, dicha composición farmacéutica de la presente invención comprende una mezcla que consiste en metil sulfonil metano y al menos un compuesto que pertenece a la clase de los 4-alquil inferior-ciclohexanoles.

Más preferiblemente, dicha composición farmacéutica de la presente invención comprende una mezcla que consiste en metil sulfonil metano y 4-t-butil-ciclohexanol.

- 50 Sorprendentemente, esta composición ha demostrado tener una particular excelente capacidad de actuar como un antagonista de los receptores epidérmicos TRPV que están activos en el síndrome eritematotelangiectásico de rosácea. De hecho, esta combinación es útil en conseguir la doble ventaja de tanto un mejoramiento general de las afecciones de la piel (señales claras tales como eritema, por ejemplo) y una disminución en sensaciones tales como escozor, picor, hormigueo, etc.

- Además, esta combinación de metil sulfonil metano y 4-t-butil-ciclohexanol sorprendentemente también ha proporcionado excelentes resultados en el tratamiento de procesos inflamatorios de la piel los cuales se caracterizan por la presencia de lesiones específicas tales como, por ejemplo, rosácea en la fase papulopustular, en la cual también están presentes específicamente lesiones inflamatorias tales como pápulas y pústulas. Estos resultados son atribuibles a la inhibición de los receptores TRPV.
- 5
- Preferiblemente, la composición de la presente invención comprende un vehículo adecuado para el uso tópico.
- Preferiblemente, la composición de la presente invención comprende metil sulfonil metano a una concentración en el intervalo entre 0,05 % y 90 % en peso, más preferiblemente entre 0,5 % y 15 %, incluso más preferiblemente entre 2 % y 7,5 %, basado en el peso total de la mezcla.
- 10
- Preferiblemente, la composición de la presente invención comprende un compuesto que pertenece a la clase de los 4-alkil inferior-ciclohexanoles a una concentración en el intervalo entre 0,05 % y 90 % en peso, más preferiblemente entre 0,1 % y 10,0 %, incluso más preferiblemente entre 0,5 y 5 %, basado en el peso total de la mezcla.
- 15
- Preferiblemente, la composición de la presente invención comprende además metronidazol. Preferiblemente, dicho metronidazol está presente a una concentración en el intervalo entre 0,05 % y 1 % en peso, más preferiblemente entre 0,20 % y 0,75 %, incluso más preferiblemente entre 0,4 % y 0,5 % en peso, basado en el peso total de la mezcla.
- 20
- De este modo, la composición de la presente invención es particularmente ventajosa cuando la acción terapéutica está dirigida a controlar una afección inflamatoria de la piel que se caracteriza por eritema y lesiones reales tales como pápulas y pústulas.
- Preferiblemente, la composición de la presente invención también comprende otros ingredientes que generalmente se encuentran en composiciones farmacéuticas tales como, por ejemplo, tensioactivos, emulsionantes, emolientes, conservantes, disolventes.
- 25
- Preferiblemente, la composición según la presente invención está en forma de una crema, un ungüento, una pomada, un gel, una leche, una loción, u otras formas usadas en la farmacología.
- Más preferiblemente, la composición según la presente invención está en forma de una crema no grasienta suave que es adecuada para todos los tipos de piel.
- En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a la composición anteriormente descrita para su uso como medicamento como se expone en la reivindicación 8.
- 30
- De hecho, el solicitante de la presente solicitud sorprendentemente ha encontrado que una composición farmacéutica como la anteriormente descrita se puede usar como medicamento para impedir simultáneamente tanto la liberación de mediadores químicos que se regulan al alza en rosácea como su acción de causar la activación de los receptores TRPV.
- En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a la composición anteriormente descrita para un uso como el expuesto en la reivindicación 9.
- 35
- De hecho, el solicitante de la presente solicitud sorprendentemente ha encontrado que una composición farmacéutica como la anteriormente descrita se puede usar para reducir el efecto de las radiaciones ultravioletas sobre una piel ya afectada por un proceso inflamatorio.
- 40
- En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a la composición anteriormente descrita para un uso como el expuesto en la reivindicación 10.
- De hecho, el solicitante de la presente solicitud sorprendentemente ha encontrado que una composición farmacéutica como la anteriormente descrita se puede usar para reducir un eritema inducido por radiaciones ultravioletas sobre una piel ya afectada por un proceso inflamatorio.
- 45
- Dicha composición tiene que aplicarse a la piel rociándola uniformemente y repitiendo la operación incluso varias veces al día.
- Características y ventajas adicionales de la presente invención llegarán a ser evidentes sobre la consideración de la siguiente descripción detallada de una realización preferida pero no exclusiva, que se muestra con fines ilustrativos y no limitantes
- Descripción detallada de la invención**
- 50
- La siguiente descripción detallada se refiere a una realización particular de una composición según la presente invención.

Actividad de metil sulfonil metano

- Se realizó una comparación entre la inhibición de la liberación de TNF alfa a partir de queratinocitos humanos inducida por contacto con lauril sulfato de sodio (SLS) y obtenida con el uso de metil sulfonil metano (MSM), y la obtenida con el uso de hidrocortisona, un compuesto conocido por ser activo en la inhibición de la liberación de TNF alfa. Tal comparación mostró que, después de un periodo de 24 horas bajo condiciones de tratamiento idénticas, la disminución en porcentaje de la liberación de TNF alfa obtenida con el uso de MSM era de 12,33 %, mientras que la obtenida con el uso de hidrocortisona era de solamente 5,25 %. Por lo tanto, los estudios realizados señalaron que MSM puede disminuir tanto la liberación de TNF alfa (esta citoquina se expresa por queratinocitos en un proceso inflamatorio de la piel) como la intensidad total de eritema incluso cuando el TNF alfa se sobre-expresa por radiaciones ultravioletas. Este resultado muestra que el metil sulfonil metano puede dar como resultado una sub-expresión de tal proteína incluso en una inflamación aguda (exposición a SLS e inmediata valoración), con un alto potencial de metil sulfonil metano en el control del proceso inflamatorio de la piel. Además, se debería indicar que TNF alfa puede activar los receptores TRPV y, por lo tanto, una disminución en su producción puede impedir que ejerza un efecto agonista sobre los propios receptores.
- La actividad de los 4-alkil-ciclohexanoles. Esta clase de moléculas pueden actuar como un antagonista del receptor TRPV y, por lo tanto, puede ejercer un efecto de mejoramiento múltiple durante diversos procesos inflamatorios.

Con respecto a la piel, los receptores TRPV se han localizado en queratinocitos y sebocitos, y su activación desencadena procesos bioquímicos que conducen a la percepción de sensaciones desagradables, tales como escozor y picor.

- Los 4-alkil-ciclohexanoles son antagonistas de los receptores TRPV y, por consiguiente, representan una herramienta útil para contrarrestar las sensaciones que se dan en un proceso inflamatorio.

Por lo tanto, la composición basada en metil sulfonil metano y derivados de 4-alkil-ciclohexanol es innovadora en el control del proceso inflamatorio y las sensaciones resultantes del mismo.

- Se ha demostrado que esta composición es activa en el control del cuadro clínico de un proceso inflamatorio, tal como rosácea, en el cual el daño aparente es exacerbado por sensaciones que incluso pueden incluir el dolor.

Ejemplos de composición de la invención

Composición 1. Emulsión farmacéutica para uso tópico basada en metil sulfonil metano y 4-t-butil-ciclohexano, que comprende:

	% en Peso
- steareth 2	2,00
- steareth 21	3,00
- Ppg-15 estearil éter	10,00
- ácido esteárico	5,00
- butilhidroxitolueno (BHT)	0,01
- 4-t-butil-ciclohexanol	2,50
- metil sulfonil metano	5,00
- alcohol etílico	5,00
- conservantes	q.s
- agua	q.s

- Una mezcla (dicha fase A) que comprende 2 % en peso de Steareth 2, 3 % en peso de Steareth 21, 10 % en peso de Ppg-15 estearil éter, 5 % en peso de ácido esteárico, 0,01 % en peso de (BHT) y 2,50 % en peso de 4-t-butil ciclohexanol se calentó a 80 °C. Esta fase A se añadió con cantidades apropiadas de agua y conservantes calentados a 75 °C; por último, la mezcla resultante se añadió con una fase B de 5 % en peso de metil sulfonil metano y 5 % de alcohol etílico calentado a 40 °C, para obtener la composición 1.

Composición 2. Emulsión para uso tópico basada en dimetil sulfona, 4-t-butil-ciclohexanol y metronidazol:

	% en Peso	
- steareth 2	2,00	emulsionante
- steareth 21	3,00	tensioactivo
- Ppg-15 estearil éter	10,00	emoliente
- ácido esteárico	5,00	emulsionante
- butilhidroxitolueno (BHT)	0,01	conservante
- 4-t-butil-ciclohexanol	4,50	
- metronidazol	0,25	
- metil sulfonil metano	5,00	
- alcohol etílico	5,00	disolvente
- conservantes	q.s	

(continuación)

- agua % en Peso
q.s

La composición 2 se preparó de una manera similar a la composición 1, excepto que la fase B también comprendía 0,25 % en peso de metronidazol.

5 Valoraciones clínicas

A continuación, se llevaron a cabo algunas valoraciones clínicas para demostrar la capacidad de la combinación de metil sulfonil metano y 4-t-butil-ciclohexanol en el control de eritema y mejoramiento de la hidratación de la piel. A este respecto, se debería decir que una inhibición de la activación de los receptores TRPV causa un incremento en la capacidad de diferenciación de la epidermis y un mejoramiento sustancial de estas funciones barrera que aparecen finalmente como un incremento en la hidratación de superficie.

Primera valoración. Se llevó a cabo una primera valoración clínica aplicando repetida y continuamente la composición 1 anteriormente descrita de la invención a 12 individuos de ambos géneros afectados por rosácea, durante un periodo de 30 días. Considerando que las valoraciones de este tipo, que pretenden demostrar la eficacia de un producto frente a rosácea, requieren de al menos 90 días de terapia, este periodo de 30 días es bastante corto.

La Tabla 1 de a continuación en el presente documento muestra los valores de hidratación de la piel, expresados como unidades arbitrarias de un corneometro, a partir de 12 sujetos sin y con tratamiento con la composición 1 de la invención.

Tabla 1

individuo	hidratación de la piel	
	no tratado	tratado con composición 1
1	32	34
2	36	42
3	41	43
4	42	44
5	27	32
6	28	36
7	34	34
8	56	59
9	57	64
10	55	58
11	55	64
12	46	56
Promedio 1 a 12	42	47

A partir de la anterior Tabla 1, se aclara que los pacientes tratados con la composición 1 de la presente invención, que comprende la combinación de metil sulfonil metano y 4-t-butil-ciclohexanol, muestran un incremento significativo en hidratación de la piel.

Segunda valoración. A continuación, se llevó a cabo una segunda valoración clínica, de nuevo sobre 12 sujetos por espectrofotometría de reflectancia, para demostrar la eficacia de la composición 1 de la presente invención en la disminución del eritema en un paciente afectado por rosácea.

La Tabla 2 de a continuación en el presente documento muestra los valores de eritema, expresados como unidades arbitrarias, a partir de 12 sujetos sin y con tratamiento con la composición 1 de la invención.

Tabla 2

Individuo	eritema no tratado	eritema tratado con la composición 1
1	356	317
2	410	394
3	491	500
4	468	463
5	405	327
6	460	447
7	462	455
8	505	355

(continuación)

Individuo	eritema no tratado	eritema tratado con la composición 1
9	590	567
10	591	526
11	464	456
12	411	355
Promedio 1 a 12	468	430

5 Los resultados clínicos enumerados en la Tabla 2 son para ser considerados como una sorprendente consecuencia del mecanismo de acción sinérgica inducido por los dos compuestos, es decir, metil sulfonil metano y 4-t-butil-ciclohexanol, en el tratamiento de rosácea.

Por lo tanto, la combinación de metil sulfonil metano y 4-t-butil-ciclohexanol es para ser considerada como extremadamente útil en el control del cuadro general de diversos procesos inflamatorios, tales como rosácea, que se pueden dar en la piel y que se caracterizan por eritema y sensaciones desagradables tales como picor y escozor.

10 Por consiguiente, el mecanismo por el cual la combinación muestra su acción es un doble mecanismo sincronizado: por un lado, debido a la acción de metil sulfonil metano, presenta la liberación de mediadores químicos inflamatorios (TNF alfa), impidiendo de ese modo la activación de los receptores TRPV; y, por otro lado, debido a la acción antagonista de 4-t-butil-ciclohexanol, conduce a una intensidad significativamente reducida de sensaciones tales como picor, escozor e incluso dolor, las cuales son características comunes del cuadro clínico general de un proceso inflamatorio.

15 En otra valoración, examinamos la actividad frente a un eritema inducido por radiaciones ultravioletas a una dosis de dos veces la DEM (Dosis eritematosa mínima). Este ensayo se llevó a cabo sobre sujetos sanos, y se evaluó por espectrometría de reflectancia. Cuando la composición 1 de la presente invención se usó para el tratamiento, la reducción de eritema inducida por radiaciones ultravioletas era mayor que 60 %.

20 Tercera valoración. A continuación, se llevó a cabo una tercera valoración clínica, usando el mismo procedimiento seguido en la segunda valoración clínica anteriormente descrita, para demostrar la eficacia de la composición 2 de la presente invención en la disminución del eritema en un paciente afectado por rosácea en la fase papulopustular.

25 Esta valoración todavía está en curso, pero resultados preliminares ya han demostrado que, después de unos pocos días de tratamiento, los pacientes administrados con la composición 2 de la presente invención, que comprende una combinación de metil sulfonil metano, 4-t-butil-ciclohexanol y metronidazol, mostraron mejoramientos significativos en la inflamación, principalmente en términos de eritema, en lesiones específicamente inflamatorias tales como pápulas y pústulas, y en señales subjetivas de malestar tales como hormigueo, escozor y picor.

30 Muchas modificaciones y variaciones de las realizaciones preferidas serán ciertamente obvias a los expertos en la técnica, sin apartarse del ámbito de la invención. Por lo tanto, la presente invención no está limitada a la realización preferida descrita, mostrada con fines ilustrativos solamente y sin limitación, pero está definida por las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende una mezcla que consiste en metil sulfonil metano y al menos un compuesto que pertenece a la clase de los 4-alquil-ciclohexanoles, en la que dicho al menos un compuesto que pertenece a la clase de los 4-alquil-ciclohexanoles es 4-t-butil-ciclohexanol.
- 5 2. Composición según la reivindicación 1, que comprende metil sulfonil metano a una concentración de entre 0,05 % y 90 % y 4-t-butil-ciclohexanol a una concentración de entre 0,05 % y 90 % en peso, en base al peso total de la mezcla.
3. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, la cual comprende metil sulfonil metano a una concentración de entre 0,5 % y 15 % en base al peso total de la mezcla.
- 10 4. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, la cual comprende 4-t-butil-ciclohexanol a una concentración de entre 0,1 % y 10,0 % en base al peso total de la mezcla.
5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, comprendiendo además metronidazol.
6. Composición farmacéutica que comprende una mezcla que consiste en metil sulfonil metano y al menos un compuesto que pertenece a la clase de los 4-alquil-ciclohexanoles, en la que dicho al menos un compuesto que pertenece a la clase de los 4-alquil-ciclohexanoles es 4-t-butil-ciclohexanol, para su uso como medicamento en el tratamiento de un afección inflamatoria de la piel **caracterizada por** una liberación al alza de mediadores químicos de la inflamación debido a rosácea y por la regulación al alza simultánea de los receptores de membrana TRPV.
- 15 7. Composición farmacéutica que comprende una mezcla que consiste en metil sulfonil metano y al menos un compuesto que pertenece a la clase de los 4-alquil-ciclohexanoles, en la que dicho al menos un compuesto que pertenece a la clase de los 4-alquil-ciclohexanoles es 4-t-butil-ciclohexanol, para su uso como medicamento en el tratamiento de piel afectada por un proceso inflamatorio, para reducir el efecto de las radiaciones ultravioletas.
- 20 8. Composición farmacéutica que comprende una mezcla que consiste en metil sulfonil metano y al menos un compuesto que pertenece a la clase de los 4-alquil-ciclohexanoles, en la que dicho al menos un compuesto que pertenece a la clase de los 4-alquil-ciclohexanoles es 4-t-butil-ciclohexanol, para su uso como medicamento en el tratamiento de piel afectada por un proceso inflamatorio, para reducir un eritema inducido por radiaciones ultravioletas.
- 25