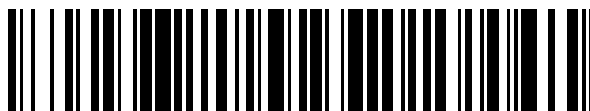


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 684 519**

51 Int. Cl.:

A61K 31/05 (2006.01)
A61K 36/63 (2006.01)
A61K 38/10 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 35/748 (2015.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.12.2013 PCT/EP2013/077944**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.07.2015 WO15096856**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2013 E 13814561 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.05.2018 EP 3086797**

54 Título: **Composición dermatológica basada en extractos de algas y de hoja de olivo**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.10.2018

73 Titular/es:
**MEDICAL BRANDS RESEARCH B.V. (100.0%)
Piet Heinkade 199
1019 HC Amsterdam, NL**

72 Inventor/es:
**HENDRIKS, MAIKEL;
BOUTER, PIETERNELLA ANNA MARIA y
VAN DEN ENDE, MAARTEN CASPARUS**

74 Agente/Representante:
CARBONELL CALLICÓ, Josep

ES 2 684 519 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 dermatológica basada en extractos de algas y de hoja de olivo

5 Campo de la invención

La invención se refiere a una composición dermatológica. Además, la invención se refiere también a un método para preparar dicha composición. La invención se refiere también a una aplicación que comprende una composición dermatológica.

10

Antecedentes de la invención

Se conocen en la técnica las composiciones para el tratamiento de infecciones fúngicas etc. u otras enfermedades dermatológicas. El documento US2013210770, por ejemplo, describe compuestos útiles para tratar infecciones fúngicas, más específicamente, el tratamiento tópico de onicomicosis y/o de infecciones fúngicas cutáneas. El documento US2013210770 describe compuestos que son activos contra hongos y tienen propiedades que permiten que el compuesto, cuando se pone en contacto con un paciente, alcance la parte particular de la piel, uña, cabello, garra o pezuña infectadas por el hongo. Se estima que estos compuestos tienen propiedades fisicoquímicas que facilitan la penetración de la lámina ungueal. Por ejemplo, el presente documento describe una formulación farmacéutica que comprende: a) un excipiente farmacéuticamente aceptable que es alcohol; b) un compuesto que penetra en la lámina ungueal y viaja a través de la lámina ungueal hasta un lecho ungueal subyacente a dicha lámina ungueal; c) un emoliente que es un polidimetilsiloxano cíclico que contiene desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 9 átomos de silicona; y que tiene un coeficiente de eficacia contra *Trichophyton rubrum* o *Trichophyton mentagrophytes* por encima de 10; en la que el compuesto está presente en dicha formulación farmacéutica en una concentración de desde aproximadamente 0,5 % hasta aproximadamente 15 %; y en la que dicha formulación farmacéutica es para administración ungueal a un ser humano que padece onicomicosis mediada al menos en parte por dichos *Trichophyton rubrum* o *Trichophyton mentagrophytes*.

15

20

25

Sumario de la invención

30

Se conocen varias composiciones para su uso en el tratamiento de enfermedades dermatológicas como la dermatofitosis del pie, el hongo de las uñas, la varicela, el acné, etc. Muchos de estos no tienen o solo tienen un efecto moderado y/o tienen efectos secundarios indeseados. Además, muchas de estas composiciones incluyen componentes no naturales, que pueden ser menos deseados. Por lo tanto, un aspecto de la invención es proporcionar una composición dermatológica alternativa, que además evite preferentemente al menos parcialmente uno o más de estos inconvenientes.

35

En un primer aspecto, la invención proporciona una composición (dermatológica) que comprende materiales de procedentes de las algas y de la hoja de olivo, comprendiendo la composición al menos uno o más de un polipéptido e hidroxitirosol. Se descubrió sorprendentemente que la combinación del material procedente de las algas (especialmente incluyendo entre otros polipéptidos beneficiosos) y el material procedente de la hoja de olivo (especialmente incluyendo el hidroxitirosol que tiene propiedades beneficiosas) proporciona un efecto sinérgico y resultó ser eficaz contra los microorganismos, tales como bacterias u hongos, que no se pudieron tratar (bien) con una composición de algas o una composición de hoja de olivo sola.

40

45

En el presente documento, las expresiones "material procedente de las algas", material "procedente de la hoja de olivo" indican especialmente que un extracto de un alga o un extracto de una hoja de olivo, respectivamente, están comprendidos por la composición. Por lo tanto, especialmente, la invención proporciona una composición dermatológica basada en extractos de algas y de hoja de olivo.

50

La frase "material procedente de las algas" se puede referir a un material basado en uno o más tipos diferentes de algas. El término "algas" puede referirse también a Cianobacterias. Como se indica a continuación, el material procedente de las algas, especialmente el extracto de algas, puede ser especialmente un material procedente de *Arthrospira platensis*, especialmente, un extracto de *Arthrospira platensis* (o un extracto de *Arthrospira platensis*).

55

El extracto de hoja de olivo usado en el presente documento especialmente comprende hidroxitirosol, y adicionalmente, también especialmente ácidos grasos, que demuestran propiedades únicas de barrera cutánea así como efectos antimicrobianos. La frase "material procedente de hoja de olivo" se puede referir a un material basado en las hojas de uno o más tipos diferentes de olivos. La expresión "extracto de hoja de olivo" especialmente se refiere a un extracto de hojas de *Olea Europaea* (véase también a continuación).

60

La piel es el protector más importante del cuerpo humano. Lo protege contra patógenos externos innumerables. Las glándulas sebáceas se localizan en la piel que secreta múltiples lípidos, denominados sebo. Estos lípidos epidérmicos contribuyen a las funciones esenciales de la piel como la función de barrera y el mantenimiento de una piel sana. Por consiguiente, contribuyen al envejecimiento y al acondicionamiento y defensa de este órgano. Los lípidos epidérmicos proporcionan una barrera contra el movimiento del agua y contra una invasión de

65

microorganismos. A veces, la piel tiene un defecto en su función de barrera y requiere cierta ayuda. Los ácidos grasos pueden ayudar a restaurar esta barrera.

Los ácidos grasos en las olivas, tales como especialmente los ácidos linoleicos y oleicos, pueden tener las mejores propiedades de barrera cutánea. Además, los ácidos linoleicos y oleicos pueden crear una capa física para proteger la piel. Estos ácidos grasos también resultan tener capacidad de cicatrización de heridas. Además, parece que los ácidos oleicos inducen una cicatrización de heridas más rápida que el ácido linoleico. Por lo tanto, la composición descrita en el presente documento puede comprender especialmente también ácido linoleico y/o ácido oleico, especialmente, ambos. Además de las propiedades de barrera protectora de los ácidos grasos, la composición basada en la hoja de olivo contiene otro compuesto activo, el antioxidante y el polifenol hidroxitirosol. El hidroxitirosol parece ser más citotóxico que la oleuropeína, y, por lo tanto, más eficaz contra las bacterias y parece estar (sustancialmente) libre de toxicidad contra las células mamíferas. Las pruebas de exposición (véase también a continuación) para la acción antibacteriana han demostrado que el extracto inactiva, entre otros, las bacterias *Staphylococcus aureus* y la enterotoxina A estafilocócica.

El modo de acción del extracto basado en la hoja de olivo parece tener un modo de acción físico al centrarse en bacterias indeseadas y no afecta a las células mamíferas, tales como las células humanas. Los polifenoles de oliva muestran claramente que el hidroxitirosol penetra en las diferentes membranas celulares, tanto de las bacterias gramnegativas como grampositivas. Los compuestos fenólicos y antioxidantes pueden provocar la ruptura de los peptidoglicanos de la célula o dañar la membrana celular bacteriana o ambos. Finalmente, las bacterias quedarán inactivadas y abandonadas del cuerpo. El extracto de hoja de olivo puede tener una o más de una función antimicrobiana, antivírica y antifúngica.

Especialmente, tal como se ha indicado anteriormente, como fuente de hojas de olivo, se aplican las hojas de olivo de *Olea Europaea*. Aunque también se pueden aplicar otras variedades, se obtienen muy buenos resultados con la *Olea Europaea*. Se puede aplicar un extracto muy concentrado (véase también a continuación para el material de algas).

Por ejemplo, se puede obtener el extracto mediante un método que incluye el tratamiento de la hoja de olivo con un líquido acuoso, especialmente un líquido acuoso que comprende un alcohol, y que proporciona un extracto de hoja de olivo. El alcohol puede comprender especialmente un alcohol C2-C8, especialmente, un alcohol C2-C6, incluso más especialmente, etanol. La extracción puede realizarse a una temperatura elevada, tal como en el intervalo de 20-100 °C, tal como 40-100 °C. Por lo tanto, en una realización adicional, la invención proporciona dicha composición (dermatológica) en la que los materiales procedentes de la hoja de olivo se pueden obtener especialmente mediante dicho método que incluye el tratamiento de la hoja de olivo con un líquido acuoso, especialmente un líquido acuoso que comprende un alcohol, y que proporciona un extracto de hoja de olivo.

También parece sorprendentemente ventajoso cuando la oleuropeína, que está disponible en (el extracto de) la hoja de olivo, se convierte, especialmente mediante la hidrólisis del hidroxitirosol (3,4-dihidroxifeniletanol o 3,4-dihidroxifenil etanol). Como se conoce en la técnica, la hidrólisis se puede realizar usando un ácido o líquido alcalino. En este caso, se aplica especialmente un líquido alcalino (es decir, pH>7, especialmente >8). Mientras que las solicitudes del estado de la técnica en general se centran en la oleuropeína y sus supuestas propiedades beneficiosas, se descubrió sorprendentemente que la reducción del contenido de oleuropeína y el aumento del contenido de hidroxitirosol conducía a unos resultados de tratamiento (y/o prevención) sustancialmente mejores (especialmente de las enfermedades indicadas en el presente documento). La hidrólisis se puede realizar durante la extracción o en un proceso posterior a la extracción. Especialmente, la relación en peso de la oleuropeína a hidroxitirosol es <1, incluso más especialmente <0,1 (en la composición (dermatológica)). Por lo tanto, se puede obtener el extracto, por ejemplo, mediante un método que incluye el tratamiento de la hoja de olivo con un líquido acuoso y la hidrolización de la oleuropeína en el extracto hasta obtener una relación en peso de oleuropeína a hidroxitirosol de <1 (o incluso inferior), especialmente, hasta que la relación en peso sea <0,1 o inferior.

Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención también proporciona un método para preparar una composición (dermatológica) que comprende materiales procedentes de la hoja de olivo, comprendiendo el método tratar la hoja de olivo con un líquido acuoso comprendiendo un alcohol y proporcionando un extracto de hoja de olivo, y opcionalmente la hidrólisis del extracto (de la hoja de olivo) (o más precisamente la hidrólisis de la oleuropeína en el extracto en hidroxitirosol), y opcionalmente combinando el extracto de hoja de olivo (hidrolizado) con compuestos adicionales, para proporcionar la composición (dermatológica). El extracto puede procesarse adicionalmente con las etapas conocidas en la técnica como filtración, concentración, purificación, pasteurización, secado, trituración, etc. Como se ha indicado anteriormente, el procesamiento adicional puede incluir especialmente también la hidrólisis de la oleuropeína (en el extracto).

El extracto basado en algas en el presente documento es especialmente un extracto de *Arthrospira platensis* (*Arthrospira platensis* se conocía anteriormente como *spirulina platensis*). Esta alga está indicada como alga azul o alga verdeazulada, y, de hecho, es una Cianobacteria. En el presente documento, las cianobacterias, y especialmente la *Arthrospira platensis*, se indican adicionalmente como algas. Incluso más especialmente, el extracto basado en algas es un extracto total muy concentración de la especie de alga *Arthrospira platensis* (véase

también a continuación). La *Arthrospira Platensis* excreta varios compuestos activos biológicos durante su crecimiento. Estos compuestos se denominan sustancias poliméricas extracelulares (EPS) y resultan tener actividad antibacteriana contra *E.coli*, *S. aureus*, *S.epidermis*, *S.typhi*, *P.aeruginosa*, *K. pneumonia*. La *Arthrospira Platensis* secreta sus sustancias en la forma de vainas, limos o cápsulas, pero se sabe muy poco acerca de su diversidad, modo de síntesis, estructura o propiedades. Estas evitan que los patógenos indeseados se unan a las células humanas, lo que reduce la infección causada por las bacterias. EPS, lipopéptidos y tridecapéptidos, resultan tener actividad antifúngica moderada contra *Cándida*. Estos compuestos evitan que la *Cándida* se una a las células humanas en el área afectada donde se ha aplicado la formulación. Los tridecapéptidos mostraron una actividad antifúngica contra *C. Albicans* y lipopéptidos contra *C. Albicans*, *C. Glabrata* y *C. Krusei* (véase también a continuación las pruebas de exposición que muestran la actividad antifúngica y antibacteriana del extracto basado en algas). La *Arthrospira platensis* parece tener actividad antivírica. Un polisacárido sulfatado, llamado espirulano de calcio, se descubrió que inhibía la replicación de varios virus con envoltura, incluyendo el virus Herpes simplex de tipo I, el virus del sarampión, el citomegalovirus, el virus de las paperas, el virus de la influenza A y el VIH-I. Por lo tanto, el extracto basado en algas o material de algas puede comprender un polipéptido. El término "polipéptido" se puede referir también a una pluralidad de diferentes polipéptidos, tales como, por ejemplo, lipopéptidos y tridecapéptidos. Especialmente, el material procedente de las algas o el extracto de algas comprende uno o más de un polipéptido y EPS (sustancias poliméricas extracelulares). El polipéptido puede incluir uno o más de un lipopéptido y un tridecapéptido. El término "polipéptidos" se puede referir también a un oligopéptido. En vez del término "polipéptido" también se puede usar la expresión compuesto polipéptido.

Ejemplos no exhaustivos de polipéptidos, especialmente, lipopéptidos, son, por ejemplo, glicopeptidolípidos, surfactina(s), iturina(s), engicina(s), polimixinas, daptomicina(s), siringomicina(s), anabaenolisina(s), espiroidesina(s), malingamida(s), puwainaficina(s), mitsoamida(s), lobociclamicina(s), etc. Un lipopéptido puede referirse a un compuesto orgánico de lípidos y péptidos. Ejemplos no exhaustivos de tridecapéptido son, por ejemplo, tolisisidina(s), tales como tolisisidina A, tolisisidina B, etc. Un tridecapéptido es un oligopéptido que tiene trece restos de aminoácidos. Como alternativa, o adicionalmente, en el material procedente de las algas pueden haber también tetradecapéptidos, otro ejemplo de polipéptidos. Por lo tanto, el polipéptido puede incluir uno o más de un lipopéptido, tridecapéptido. Especialmente, el polipéptido incluye polipéptidos con al menos 10 péptidos de tipo tridecapéptido. Los polipéptidos, especialmente, lipopéptidos, pueden ser circulares o no circulares, o combinaciones de circulares y no circulares. El material procedente de las algas, especialmente el extracto de algas, y por lo tanto también la composición que comprende el material procedente de las algas y de la hoja de olivo, puede comprender especialmente al menos una lobociclamicina y una tolisisidina.

Especialmente, tal como se ha indicado anteriormente, como fuente de algas, se aplican las algas *Arthrospira platensis*.

El extracto muy concentrado anteriormente mencionado puede incluir un extracto de 10:1 o superior, tal como un extracto de 15:1 o superior, o incluso 20:1 o superior. Esto indica que la concentración de uno o más de EPS y polipéptidos es al menos 10 veces (o 15 o 20, respectivamente) superior que en las especies originales.

El extracto puede obtenerse, por ejemplo, por un método que incluye tratar las algas con un líquido acuoso, y proporcionar un extracto de alga. Por lo tanto, En una realización adicional, la invención proporciona dicha composición (dermatológica) en la que los materiales procedentes de las algas se pueden obtener especialmente mediante dicho método que incluye tratar las algas con un líquido acuoso y proporcionar un extracto de alga. También el líquido acuoso usado para la extracción de las algas puede incluir un alcohol. El alcohol puede comprender especialmente un alcohol C2-C8, especialmente, un alcohol C2-C6, incluso más especialmente, etanol. La extracción puede realizarse a una temperatura elevada, tal como en el intervalo de 20-100 °C, especialmente, 40-100 °C.

Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención proporciona un método para preparar una composición (dermatológica) que comprende materiales procedentes de las algas, comprendiendo el método tratar las algas con un líquido acuoso y proporcionar un extracto de alga, especialmente, comprendiendo al menos el polipéptido, y, opcionalmente, combinando el extracto de algas con compuestos adicionales, para proporcionar la composición dermatológica. El extracto puede procesarse adicionalmente con las etapas conocidas en la técnica como filtración, concentración, purificación, pasteurización, secado, trituración, etc.

En general, los extractos se preparan por separado, aunque opcionalmente también la hoja de olivo y las algas se combinan y después se puede ejecutar la extracción. En vista de la etapa de hidrólisis preferida de la oleuropeína de hoja de olivo, se puede realizar, en general, una extracción separada de las algas y de la hoja de olivo.

Se puede combinar el material procedente de las algas, especialmente, el extracto de algas, y el material procedente de la hoja de olivo, especialmente, el extracto de algas. La composición (dermatológica) obtenida de esta manera puede comprender otros componentes (véase también a continuación), que se pueden añadir durante la extracción (o las extracciones), y/o durante la combinación, y/o después de la combinación de los materiales procedentes de las algas y de la hoja de olivo.

Por lo tanto, la invención proporciona en un aspecto adicional, un método para preparar una composición dermatológica que comprende materiales procedentes de las algas y de la hoja de olivo, comprendiendo la composición especialmente al menos un polipéptido e hidroxitirosol, en la que el método comprende (i) tratar las algas con el líquido acuoso y proporcionar un extracto de algas que comprende el polipéptido, (ii) tratar la hoja de olivo con un líquido acuoso, comprendiendo el líquido acuoso especialmente también un alcohol, y proporcionando un extracto de hoja de olivo, (iii) combinar los extractos y opcionalmente combinar los extractos con otros compuestos, para proporcionar la composición dermatológica. Tal como se ha indicado anteriormente, el método puede incluir una hidrólisis del extracto de hoja de olivo (u opcionalmente, de la composición que comprende el extracto de hoja de olivo).

Por lo tanto, la invención especialmente proporciona una composición que comprende al menos (i) un polipéptido, especialmente, un decapeptido, e (ii) hidroxitirosol. Incluso más especialmente, la invención proporciona una composición dermatológica que comprende materiales procedentes de las algas y de la hoja de olivo, comprendiendo la composición al menos un polipéptido e hidroxitirosol. Tal como se ha indicado anteriormente, especialmente, la composición (dermatológica) comprende un extracto de algas y un extracto de hoja de olivo.

Más especialmente, el extracto de hoja de olivo es un extracto de hoja de *Olea europaea*, que se puede obtener mediante la extracción con una mezcla de un alcohol y agua, y la hidrólisis del extracto, y en la que el extracto de algas comprende un extracto de *Arthrospira platensis*, que se puede obtener mediante la extracción con un líquido acuoso. En aún otra realización, la composición (dermatológica) comprende una relación en peso de oleuropeína a hidroxitirosol de <0,1. Especialmente, la composición (dermatológica) (cuando comprende el material procedente de la hoja de olivo) comprende hidroxitirosol en una cantidad en el intervalo de 0,01-1 % en peso respecto al peso total de la composición. Además, especialmente, la composición (dermatológica) comprende además ácido oleico, ácido linoleico, ácido palmítico, un polipéptido (especialmente uno o más de un lipopéptido y un tridecapeptido), ficocianina y lípidos.

Especialmente, la composición (dermatológica) es una composición dermatológica para su uso en el tratamiento y/o prevención de una infección microbiológica dermatológica. Por ejemplo, la composición (dermatológica) puede ser especialmente una composición dermatológica para su uso en el tratamiento y/o prevención de una infección cutánea o una infección ungueal seleccionada del grupo que consiste en hongo de las uñas y dermatofitosis del pie. Sin embargo, la composición (dermatológica) puede ser también una composición dermatológica para su uso en el tratamiento de una herida (tal como una pulverización para heridas). En aún otra realización, la composición (dermatológica) es una composición dermatológica para su uso en el tratamiento de la varicela (y/o) del acné. Como será evidente para una persona experta en la materia, se puede usar la (misma) composición dermatológica para diferentes aplicaciones y puede (por lo tanto) estar indicada para diferentes aplicaciones.

En el presente documento, el término "dermatológica" y términos similares se refieren especialmente al cabello, a las uñas, a la piel, incluso más especialmente, a la uña y a la piel. Una composición dermatológica es una composición que es adecuada para ser aplicada en la piel o en las uñas. Este término es conocido por una persona experta en la materia. La composición (dermatológica) en el presente documento puede ser especialmente aplicada para (su uso en) el tratamiento y/o prevención de las enfermedades indicadas en el presente documento tales como el hongo de las uñas, la dermatofitosis del pie, el acné, la varicela, etc. La composición (dermatológica) en el presente documento puede por lo tanto usarse también en un tratamiento profiláctico.

La dermatofitosis del pie es una infección cutánea muy común de la planta del pie y entre los dedos de los pies causada por una infección fúngica. La dermatofitosis del pie se llama también tiña del pie. Los hongos que pueden provocar de manera más común la dermatofitosis del pie son *Trichophyton* y *Candida*. Cuando los pies u otras áreas del cuerpo quedan con humedad, cálidas y se vuelven irritadas, los hongos pueden crecer e infectar las capas superiores de la piel. El dermatofito (denominado tiña) provoca la dermatofitosis del pie. La tiña se puede encontrar en muchas localizaciones, incluyendo suelos en gimnasios, vestuarios, piscinas, salones de uñas, filas de seguridad de los aeropuertos, y en calcetines y en la ropa. Los hongos también pueden propagarse directamente de persona a persona o por contacto con esos objetos. La mayoría de las personas adquieren los hongos en los pies por andar descalzas sobre áreas donde ha caminado alguien con dermatofitosis del pie. Algunas personas son simplemente propensas a esta afección mientras que otras parecen ser relativamente resistentes a contraerla. Sin embargo, son esenciales las condiciones de crecimiento apropiadas (un ambiente cálido y húmedo) para que el hongo infecte la piel. Hasta un 70 % de la población puede tener dermatofitosis del pie en algún momento durante sus vidas. Algunos individuos son propensos de manera inherente a recaídas durante sus vidas. La mayoría de los individuos con dermatofitosis del pie no tienen ningún síntoma e incluso no saben que tienen una infección. Muchos pueden pensar que simplemente tienen la piel seca en las plantas de sus pies. Los síntomas comunes de dermatofitosis del pie típicamente incluyen varios grados de prurito y quemazón. La piel puede pelarse frecuentemente, y en casos particularmente severos, puede haber alguna grieta, dolor y sangrado igualmente. En raras ocasiones, la dermatofitosis del pie puede formar ampollas (denominada tiña del pie ampollosa). La mayoría de los casos de dermatofitosis del pie son apenas notables con síntomas tales como solo una piel ligeramente seca, escamosa. La dermatofitosis del pie más extensa puede parecer roja, con exfoliación y áreas de la piel secas sobre una o ambas plantas de los pies. A veces las escamas secas pueden extenderse sobre los lados y las partes superiores de los pies. De la manera más común, la erupción se localiza hasta solo las partes inferiores de los pies. El espacio entre

los cuartos y quintos dedos de los pies puede tener también algo de humedad, exfoliación y escamas secas. Existen tres tipos comunes de dermatofitosis del pie: 1. De tipo "en mocasín" (planta de los pies); 2. De tipo "interdigital" (entre los dedos de los pies); 3. De tipo inflamatorio o ampolloso.

- 5 La onicomycosis (OM) se refiere a una infección fúngica que afecta a las uñas de los pies y a las uñas de las manos. La onicomycosis puede implicar cualquier componente de la unidad ungueal, incluyendo la matriz ungueal, el lecho ungueal o la lámina ungueal. Los hongos primarios que causan la onicomycosis son *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes*. Son dermatofitos (hongos que infectan el cabello, piel y uñas) se alimentan de tejido (ungueal) queratinizado. Las infecciones que provocan se limitan normalmente a las uñas, pero ocasionalmente se
- 10 extienden a la piel circundante. Se informó que la incidencia de onicomycosis era del 2-13 % en América del Norte. La onicomycosis representa la mitad de los trastornos ungueales y es la enfermedad más común en los adultos. Las uñas de los pies son mucho más propensas a ser infectadas que las uñas de las manos. El treinta por ciento de los pacientes con una infección fúngica cutánea también tiene onicomycosis. La incidencia de onicomycosis ha estado aumentando, debido a factores tales como la diabetes, la inmunosupresión y el aumento de edad. Estudios en Reino
- 15 Unido, España y Finlandia encuentran que las tasas de prevalencia de onicomycosis son 3-8 %. La prevalencia de onicomycosis es superior (25 %) en pacientes con VIH. Varios estudios muestran que la prevalencia de onicomycosis aumenta con la edad, razones por las cuales pueden incluir mala circulación periférica, diabetes, traumatismo ungueal repetido, exposición más larga a los hongos patógenos, función inmunitaria subóptima, inactividad o incapacidad de cortar las uñas de los pies o mantener un buen cuidado del pie. La onicomycosis se clasifica
- 20 clínicamente como onicomycosis subungueal distal y lateral (DLSO por sus siglas en inglés), onicomycosis superficial blanca (SWO por sus siglas en inglés), onicomycosis subungueal proximal (PSO por sus siglas en inglés), onicomycosis candidiásica y onicomycosis distrófica total. El examen de la piel circundante casi siempre revelará la evidencia de tiña del pie. La infección de las uñas de los pies es un precursor casi inevitable de dermatofitosis de la
- 25 uña de la mano, que tiene una apariencia clínica similar aunque el grosor de la uña no es el habitual. La PSO, sin evidencia de paroniquia, es una variedad no habitual de infección por dermatofitos a menudo relacionada con la enfermedad intercurrente. Los pacientes inmunodeprimidos, en particular, aquellos que son positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana, pueden presentar con esta variedad de infección por dermatofitos; afecciones tales como la enfermedad vascular periférica y la diabetes también pueden estar presentes de este modo. La evidencia de
- 30 enfermedad intercurrente debería por lo tanto considerarse en un paciente con PSO. La infección del aparato ungueal con levaduras *Candida* se puede presentar en una de cuatro maneras: (i) paroniquia crónica con distrofia ungueal secundaria; (ii) infección ungueal distal; (iii) candidiasis mucocutánea crónica; y (iv) candidiasis secundaria. La paroniquia crónica de las uñas de la mano generalmente se produce solamente en pacientes con profesiones en entornos húmedos. La inflamación del pliegue ungueal posterior ocurre secundariamente a la inmersión crónica en
- 35 agua o posiblemente debido a las reacciones alérgicas a algunos alimentos, y la cutícula se vuelve separada de la lámina ungueal perdiendo de esta manera sus propiedades de estanqueidad. Los microorganismos, tanto bacterias como hongos, penetran en el espacio subcuticular provocando la inflamación adicional del pliegue ungueal posterior y la separación cuticular adicional, es decir, un círculo vicioso. La infección e inflamación en el área de la matriz ungueal finalmente conduce a una distrofia ungueal proximal. La infección ungueal distal con levaduras *Candida* no es habitual y prácticamente todos los pacientes tienen el fenómeno de Raynaud o alguna otra forma de insuficiencia vascular. No está claro si el problema vascular subyacente da lugar a la onicolisis como el evento inicial o si la
- 40 infección por levadura provoca la onicolisis. Aunque la onicomycosis candidiásica no se puede diferenciar clínicamente de DLSO con seguridad, la ausencia de implicación de la uña del pie y normalmente un grado inferior de hiperqueratosis subungueal son rasgos de diagnóstico útiles. La candidiasis mucocutánea crónica tiene una etiología multifactorial que conduce a una inmunidad mediada por células reducida. Los signos clínicos pueden variar con la severidad de la inmunodepresión, pero en los casos más graves ocurre un engrosamiento notable de las uñas, que equivale a un granuloma por *Candida*. Las membranas mucosas están casi siempre implicadas en estos casos. La onicomycosis candidiásica secundaria ocurre en otras enfermedades del aparato ungueal, de la
- 45 manera más notable la psoriasis. La onicomycosis no es potencialmente mortal, pero puede provocar dolor, incomodidad y desfiguración, y puede producir serias limitaciones físicas y profesionales. Los efectos psicosociales y emocionales resultantes de la onicomycosis están difundidos y pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida.
- 50
- 55
- 60 La varicela es una infección vírica en la que una persona desarrolla ampollas extremadamente pruriginosas por todo el cuerpo. Esto está provocado por el virus varicela-zóster, un miembro de la familia del herpes virus. El virus de la varicela puede extenderse muy fácilmente de una persona a otra. Una persona se puede contagiar de varicela tocando los fluidos de una ampolla de varicela, o si alguien con la enfermedad tose o estornuda cerca de ella. Los
- 65 pacientes con síntomas leves de la enfermedad también pueden ser igualmente contagiosos. Una persona con varicela se vuelve contagiosa 1 a 2 días antes de que aparezcan las ampollas y sigue siendo contagiosa hasta que todas las ampollas se hayan transformado en costra. La mayoría de los casos de varicela ocurren en niños menores

de 10 años de edad, en climas templados del hemisferio norte, la varicela ocurre principalmente en el periodo desde finales de invierno hasta principios de primavera. Las tasas de ataque secundario alcanzan cerca del 90 % en contactos domésticos susceptibles. Una vez que ha ocurrido un caso en una población susceptible, es muy difícil de evitar un brote. Casi todos los seres humanos sufren la enfermedad. La mayoría de los niños con varicela tienen los siguientes síntomas antes de que aparezca la erupción: (1) fiebre; (2) dolor de cabeza; y (3) dolor de estómago. La erupción de la varicela ocurre aproximadamente 10 a 21 días después de haber entrado en contacto con alguien que tenga la enfermedad. El promedio de los niños desarrolla de 250 a 500 pequeñas ampollas rellenas de líquido, pruriginosas y/o puntos rojos en la piel. La localización más propensa de las ampollas es la cara, la parte central del cuerpo o el cuero cabelludo. La mayoría de las ampollas no dejan cicatrices a menos que se vuelvan infectadas por bacterias. Esto puede ser inducido por el rascado debido al prurito. El tratamiento actual se basa en un desinfectante tópico o polvo antipruriginoso basado en mentol. El desinfectante tópico tiene como objetivo erradicar las bacterias usando un ingrediente biocida. Por lo tanto, este tratamiento está clasificado como fármaco/biocida. El polvo antipruriginoso no proporciona tratamiento contra las bacterias ni promueve la cicatrización de las heridas. Solo se basa en el alivio de los síntomas y en reducir el prurito. Estos tipos de tratamiento están clasificados sea como fármaco o como producto sanitario.

El *Acne vulgaris* (acné) es una de las enfermedades de la piel humana más común en todo el mundo caracterizado por áreas de la piel con seborrea, comedones, pápulas, pústulas, nódulos y posiblemente cicatrices. Afecta en su mayoría al área de la cara, pero también puede aparecer en la parte superior del pecho y espalda. Las bacterias tienen una función en la agravación del acné, creciendo en los poros sebáceos aceitosos, obstruidos, y provocando respuestas inflamatorias. *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*, son las principales cepas colonizadoras. El tratamiento actual de formas leves de acné implica destruir *P. acnes* con agentes bactericidas tal como peróxido de benzoilo y antibióticos orales o tópicos, todos ellos destruyen indiscriminadamente muchas especies de bacterias y alteran el equilibrio normal de la microflora cutánea. El uso a largo plazo de los antibióticos también conduce a cepas resistentes de *P. acnes*. Un poro de la piel sano está compuesto por una glándula sebácea que secreta la cantidad adecuada de sebo, una sustancia aceitosa que lubrica el folículo capilar y la piel misma. La producción de sebo está regulada por las hormonas. Cuando hay un desequilibrio hormonal, el sebo excesivo puede obstruir el poro, y, las bacterias, que viven normalmente en la superficie cutánea, se pueden extender en el poro sebáceo y multiplicarse, provocando inflamación adicional. La expansión bacteriana resultante, y la respuesta inflamatoria activada en el poro, es la última responsable de la gravedad del acné.

El uso en el tratamiento de heridas puede estar relacionado especialmente con pequeñas heridas de tipo cortes (pequeños), quemaduras (pequeñas) y picaduras de insectos. La composición puede usarse también en el tratamiento de una (herida por) abrasión o pequeña (herida por) quemadura. Especialmente, la herida que se debe tratar ocupa menos del 5 %, especialmente, menos del 1 %, del área de la superficie corporal total (TBSA por sus siglas en inglés) (con referencia a una herida única o compacta). La composición de la invención puede evitar las cicatrices, puede proporcionar un efecto calmante tras el contacto, puede evitar infecciones bacterianas y/o puede aliviar el dolor y malestar (reduce los riesgos de infección).

De manera sorprendente, parece que la composición (dermatológica) puede ser especialmente una composición (dermatológica) para su uso en el tratamiento y/o prevención de una o más de *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *C. albicans*, *A. brasiliensis* y *E. hirae*. La composición efectivamente elimina dichas bacterias, o al menos reduce sustancialmente el recuento de dichas bacterias cuando se aplica en la piel (incluida una herida de la piel). Entre otras, por esta razón, la composición puede ser especialmente una composición dermatológica para (i) el uso en el tratamiento y/o prevención de uno o más hongos de las uñas y dermatofitosis del pie, y/o (ii) el tratamiento de uno o más de una herida, varicela y acné.

La composición puede estar disponible en la forma de, por ejemplo, un líquido, una espuma, una crema, pasta, polvo, etc. Por lo tanto, especialmente, la composición es una composición tópica, tal como una crema, una espuma, un gel, una loción y una pomada, etc. La composición se puede aplicar de distintas maneras, tal como, por ejemplo, como una pulverización, como una crema, como una barra, como un lápiz, etc. Además, la composición puede estar disponible también como un material de recubrimiento o impregnada en o sobre un vendaje, un parche, una tirita, como un vendaje adhesivo o un apósito de heridas, etc. Para información adicional sobre aplicadores véase también a continuación.

Además, las composiciones descritas en el presente documento, especialmente, la composición (dermatológica) que comprende materiales procedentes de las algas y de la hoja de olivo, pueden incluir otros ingredientes, no procedentes de algas y/o de la hoja de olivo.

Por ejemplo, la composición puede incluir además uno o más excipientes. Un excipiente es especialmente una sustancia inactiva formulada junto con el principio activo o los principios activos (que pueden encontrarse en el material procedente de las algas y/o de la hoja de olivo) de un producto o medicación, con el fin de desarrollar composiciones a granel que contengan dicho principio activo o dichos principios activos. Los excipientes pueden, por ejemplo, estar indicados también como carga o diluyente. Los excipientes pueden incluir, por ejemplo, uno o más de aglutinantes, recubrimientos, disgregantes, cargas, aromas, colorantes, lubricantes, emolientes, sorbentes, conservantes, edulcorantes, etc.

La composición puede comprender, además, por ejemplo, fibroína de seda. La fibroína de seda es una proteína derivada de las fibras de la seda, secretadas naturalmente por el gusano de seda *Bombyx mori*. La fibroína de seda tiene diversas aplicaciones en el campo biomédico, que se pueden atribuir a su alta resistencia a la tensión, biodegradabilidad controlable, ninguna citotoxicidad, baja antigenicidad y ninguna característica inflamatoria. El uso de extracto de fibroína de seda puede ayudar en el proceso curativo durante la regeneración y reparación del tejido ungueal normal y funcional. La composición puede además (también) comprender pentilenglicol. El pentilenglicol se usa como agente hidratante. Es un líquido incoloro, con muy poco olor, que es soluble tanto en agua como en aceite. Debido a sus propiedades moleculares únicas, incluyendo un patrón de distribución de la carga bien separado, el pentilenglicol realiza su actividad hidratante mucho mejor en comparación con los productos químicos, es decir, el propilenglicol. La composición puede además (también) comprender dimetil isosorbida. La dimetil isosorbida es un potenciador de la administración que puede colocar los principios activos donde se necesiten más y, por lo tanto, se usa como sistema penetrante de la capa ungueal queratinosa. La dimetil isosorbida es un líquido incoloro con propiedades disolventes excelentes. Potencia la administración de activos en las capas superiores de la epidermis sin propagar el producto en la circulación sanguínea. Además, la dimetil isosorbida mejora la estabilidad de las formulaciones, incluso aquellas que son susceptibles de hidrólisis y transesterificación. Uno o más de fibroína de seda, pentilenglicol y dimetil isosorbida se pueden aplicar especialmente en una composición para el tratamiento y/o la prevención del hongo de las uñas. Por ejemplo, pueden estar disponibles en un lápiz (fúngico) para uñas.

La composición puede comprender, además, por ejemplo, urea (o carbamida). La urea es un compuesto orgánico con la fórmula química $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$. Las cremas que contienen urea se conocen ampliamente y se usan como productos dermatológicos tópicos para promover la rehidratación de la piel. Además, la urea parece que puede estar indicada para la psoriasis, xerosis, onicomicosis, ictiosis, eccema, queratosis, queratoderma, callos y callosidades. Su uso, por ejemplo, en el tratamiento y/o la prevención de la dermatofitosis del pie, tal como en un lápiz para dermatofitosis del pie (y/o pulverización para dermatofitosis del pie) puede estar previsto como un agente hidratante para la piel seca afectada por la dermatofitosis del pie. La composición puede comprender, por ejemplo, alantoína. La alantoína es un compuesto químico con la fórmula $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3$. Se denomina también 5-ureidohidantoína o glioxildiureida. Es un diureído del ácido glioxílico. Se usa por sus propiedades hidratantes puesto que aumenta el contenido de agua de la matriz extracelular. También potencia la descamación de las capas superiores de las células muertas de la piel, favoreciendo un proceso curativo más rápido de la piel dañada. La composición puede comprender, por ejemplo, pantenol. El pantenol es el alcohol análogo del ácido pantoténico (vitamina B5), y es, por lo tanto, una provitamina de B5. En los organismos se oxida rápidamente a pantotenato. Por ejemplo, en el tratamiento y/o la prevención de la dermatofitosis del pie, tal como en un lápiz para la dermatofitosis del pie (y/o pulverización para la dermatofitosis del pie), el pantenol se puede usar como un humectante, emoliente e hidratante. Uno o más de urea, alantoína y pantenol se pueden aplicar especialmente en una composición para el tratamiento y/o prevención de la dermatofitosis del pie, tal como en un lápiz para la dermatofitosis del pie (y/o pulverización para la dermatofitosis del pie).

La composición puede comprender, además, por ejemplo, glicerina. La glicerina (o glicerol) es un compuesto de poliol. Es un líquido viscoso incoloro, inodoro, que se usa ampliamente en formulaciones farmacéuticas. El glicerol tiene tres grupos hidroxilo que son responsables de su solubilidad en el agua y su naturaleza higroscópica. La estructura del glicerol es central a todos los lípidos conocidos como triglicéridos. El glicerol es de sabor dulce y de baja toxicidad. El glicerol se usa (en preparaciones médicas y farmacéuticas y de cuidado personal), principalmente como un medio de mejora de la suavidad, proporcionando lubricación y como humectante. La glicerina se puede aplicar especialmente en una composición para el tratamiento y/o prevención de la dermatofitosis del pie, tal como en una pulverización para la dermatofitosis del pie (y/o lápiz para la dermatofitosis del pie).

La composición puede comprender, además, por ejemplo, Pemulen®. La composición puede comprender, además, por ejemplo, uno o más de óxido de zinc, mentol, bisalol, parafina, lauromacrogol 400, pentilenglicol, diestearato de poligliceril-3 metilglucosa y ácido cítrico. Pemulen® un emulsionante polimérico que tiene la capacidad de absorber aceite y agua, formando una emulsión de aceite en agua muy estable. El óxido de zinc es un pigmento blanco opaco que evita el crecimiento bacteriano y ofrece protección contra los rayos UV. El mentol puede proporcionar un efecto refrescante, que desvía la atención de la persona del prurito. Debido al efecto refrescante, la composición, tal como cuando se usa como pulverización, puede también ser eficaz para el alivio de la quemadura solar igualmente. El bisalol se puede usar como un agente de acondicionamiento con propiedades calmantes y antiirritantes, acelerando la cicatrización de heridas. El lauromacrogol 400 es un emulsionante con propiedades antipruriginosas y la parafina líquida se puede usar como lubricante; ambos ingredientes calman, suavizan y protegen la piel. El pentilenglicol es un hidratante que facilita el proceso cicatrizante natural. El diestearato de poligliceril-3 metilglucosa puede usarse como un emulsionante que forma emulsiones estables con todos los aceites y grasas comunes. El ácido cítrico es un conservante natural y se usa para reducir el pH. Pemulen® y/o uno o más de óxido de zinc, mentol, bisalol, parafina, lauromacrogol 400, pentilenglicol, diestearato de poligliceril-3 metilglucosa y ácido cítrico se pueden aplicar especialmente en una composición para el tratamiento de una herida (y/) o de la varicela, tal como especialmente en una pulverización para heridas o una pulverización para la varicela.

En aún un aspecto adicional, la invención proporciona una composición (dermatológica) que comprende (al menos) materiales procedentes de (1) las algas azules (o cianobacterias), y (2) la hoja de olivo, comprendiendo la composición especialmente al menos un polipéptido e hidroxitiroso. Se descubrió sorprendentemente que la

combinación del material procedente de las algas azules (especialmente incluyendo entre otros polipéptidos beneficiosos) y el material procedente de la hoja de olivo (incluyendo el hidroxitirosol que tiene propiedades beneficiosas) proporciona un efecto sinérgico y resultó ser eficaz contra los microorganismos, tales como las bacterias, que no se pudieron tratar (bien) con una composición de algas o una composición de hoja de olivo sola.

5 Especialmente, las algas azules comprenden *Arthrospira platensis*. Por lo tanto, el material procedente de las algas o el extracto de algas puede comprender material procedente de *Arthrospira platensis* o extracto de *Arthrospira platensis*, respectivamente. Otras cianobacterias pueden ser también de interés.

La invención se refiere además a un dispositivo aplicador que comprende una composición como se define en el presente documento. Este dispositivo aplicador es especialmente un dispositivo con un recipiente que contiene la composición o las composiciones como se describe en el presente documento y se configura especialmente además para liberar parte de la composición tras la acción de un usuario, tal como el barrido o la presión de una parte de acceso a la composición del dispositivo aplicador a la piel, o la pulverización de la composición con un dispositivo aplicador de pulverización. Por lo tanto, en una realización específica, el dispositivo aplicador es un dispositivo aplicador de pulverización y la composición está en un estado acuoso en un recipiente compuesto por el dispositivo aplicador. En una realización, el dispositivo aplicador de pulverización puede incluir una pulverización de aerosol en polvo (dispositivo aplicador). Otros dispositivos aplicadores pueden incluir un aplicador de bola. En todavía otra realización específica, el dispositivo aplicador es un dispositivo aplicador de lápiz, y la composición es una composición tópica, tal como una crema, una espuma, un gel, una loción y una pomada. también pueden ser posibles otras opciones, como una pasta o polvo. El dispositivo aplicador de lápiz puede ser especialmente un lápiz para manchas (dispositivo aplicador). Además, la composición puede incluirse en un tubo. Por lo tanto, también se proporciona un tubo que incluye la composición tal como se describe en el presente documento.

El término "sustancialmente" en el presente documento, tal como en "sustancialmente libre" o en "consiste sustancialmente", lo entenderá la persona experta en la materia. El término "sustancialmente" puede incluir también realizaciones con "totalmente", "completamente", "todo", etc. Por lo tanto, en las realizaciones, también se puede eliminar el adjetivo sustancialmente. Cuando sea aplicable, el término "sustancialmente" también puede referirse al 90 % o superior, tal como el 95 % o superior, especialmente el 99 % o superior, incluso más especialmente el 99,5 % o superior, incluyendo el 100 %. El término "comprende" incluye también realizaciones en las que el término "comprende" significa "consiste en". La expresión "y/o" se refiere especialmente a uno o más de los elementos mencionados antes y después de "y/o". Por ejemplo, una frase "elemento 1 y/o elemento 2" y frases similares pueden referirse a uno o más del elemento 1 y el elemento 2. El término "comprendiendo" puede en una realización referirse a "consistiendo en" pero en otra realización puede referirse a "conteniendo al menos las especies definidas y opcionalmente una u más de otras especies".

Además, los términos primero, segundo, tercero y similares en la descripción y en las reivindicaciones, se usan para distinguir entre elementos similares y no necesariamente para describir un orden secuencial o cronológico. Se ha de entender que los términos usados de esta manera son intercambiables en las circunstancias apropiadas y que las realizaciones de la invención descrita en el presente documento son capaces de operación en otras secuencias distintas de las descritas o ilustradas en el presente documento. Los dispositivos del presente documento pueden describirse durante la operación entre otras cosas. Como será evidente para la persona experta en la materia, la invención no se limita a los métodos de operación o dispositivos en operación. Debe señalarse que las realizaciones anteriormente mencionadas ilustran más que limitan la invención, y los expertos en la materia podrán diseñar muchas realizaciones alternativas sin apartarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas. En las reivindicaciones, cualquier signo de referencia puesto entre paréntesis no debe interpretarse como limitante de la reivindicación. El uso del verbo "comprender" y sus conjugaciones no debe excluir la presencia de elementos o etapas aparte de las indicadas en una reivindicación. El artículo "un" o "una" antes de un elemento no excluye la presencia de una pluralidad de dichos elementos. El mero hecho de que algunas medidas se enumeren en las reivindicaciones dependientes mutuamente diferentes no indica que una combinación de estas medidas no pueda usarse ventajosamente. La invención pertenece además a un método o proceso que comprende uno o más de los rasgos caracterizantes descritos en la descripción. Los distintos aspectos discutidos en la presente patente se pueden combinar para proporcionar ventajas adicionales. Además, algunas de las características pueden formar la base de una o más solicitudes divisionales.

55 Descripción detallada de las realizaciones y experimentos

A continuación, se describen las primeras realizaciones y ejemplos respecto a un uso para el tratamiento de la dermatofitosis del pie. Sin embargo, las realizaciones y ejemplos a continuación no se limitan solo a la aplicación para la dermatofitosis del pie. Se describen especialmente las realizaciones y ejemplos respecto a un lápiz. Este es un dispositivo aplicador con una punta (la parte de acceso a la composición del dispositivo aplicador), que puede ponerse en contacto con la piel para liberar la composición. Esto puede deberse, por ejemplo, al hecho de que la composición se adhiere a la piel. Sin embargo, la invención no se limita a esta realización de dispositivo aplicador.

Por ejemplo, el lápiz para la dermatofitosis del pie es un producto que trata y evita la tiña del pie, sin los efectos secundarios de los productos farmacológicos, que pueden provocar irritación y dermatitis por contacto. El lápiz para la dermatofitosis del pie se prevé, entre otras cosas, para el tratamiento de una infección fúngica entre los dedos del

5 pie. El aplicador se ajusta para el fin del producto; la solución puede aplicarse con precisión sobre el área infectada entre los dedos de los pies. La formulación en el lápiz para la dermatofitosis del pie parece que forma una capa de película física sobre la piel que evita que el hongo se siga extendiendo entre los dedos de los pies. La capa física, que contiene la composición descrita en el presente documento puede crear un ambiente hostil para las especies fúngicas, que da como resultado la inhibición del crecimiento y la erradicación exitosa del hongo causante.

10 Se han completado un ensayo *in vivo* y dos ensayos *in vitro* para evaluar la eficacia del lápiz para la dermatofitosis del pie. La eficacia de la formulación para la dermatofitosis del pie se evaluó en un ensayo *in vivo*. El objetivo del estudio fue la evaluación del aspecto de la piel con tiña del pie después de un tratamiento de 4 semanas basado en la mejora visual de la piel en comparación con el punto de partida. Este estudio se realizó con la supervisión de un dermatólogo afiliado a uno de los centros dermatológicos más grandes de Europa. En total 23 sujetos con tiña del pie participaron en el estudio. Se realizó el tratamiento con la formulación sobre el área afectada. Se indicó a los sujetos que usaran la formulación para la dermatofitosis del pie dos veces al día durante un período de cuatro semanas, por la mañana y por la noche. Se les indicó que limpiaran y secaran cuidadosamente el área afectada antes de la aplicación de un producto para la dermatofitosis del pie sobre la piel y la secaran durante 1 minuto para asegurar una buena penetración por toda la epidermis afectada. Las áreas del ensayo se examinaron visualmente y los sujetos fueron entrevistados con relación a su percepción.

20 No sucedió ningún evento imprevisto. Todos los sujetos terminaron el estudio correcta y completamente. Los resultados contienen la opinión del dermatólogo y la evaluación de los pacientes. Después de una semana, los pacientes observaron una mejoría en la afección cutánea del pie: la piel estaba menos irritada, las regiones inflamadas entre los dedos de los pies se habían reducido significativamente y el pie tenía una apariencia general más saludable. Después de cuatro semanas de tratamiento, la piel tratada mostraba una mejoría significativa, en el 68 % de los voluntarios desaparecieron los síntomas asociados con la dermatofitosis del pie. Las bacterias y hongos fueron erradicados de la epidermis de los sujetos. En total, el 83 % de los sujetos indicó estar satisfecho con el producto. Los descubrimientos de este estudio indican que la formulación para la dermatofitosis del pie es eficaz y segura para tratar la tiña del pie de moderada a severa. La formulación para la dermatofitosis del pie proporciona una eficacia evidente para mejorar la apariencia visual de la piel tratada en todos los sujetos en comparación con el punto de partida. Los sujetos describieron un efecto positivo del producto. Los sujetos no experimentaron ningún efecto secundario durante el tratamiento. Estos descubrimientos esperanzadores sugieren que los productos para la dermatofitosis del pie son útiles para un régimen de tratamiento eficaz para la tiña del pie.

35 Se ha sometido a ensayo el extracto de hoja de olivo y el extracto de algas, ambos por su actividad antimicrobiana sobre las bacterias *Staphylococcus aureus*, y los hongos *Candida albicans* y *Aspergillus brasiliensis* durante una prueba de exposición. La cantidad de patógenos se midió en el valor basal (0 horas). Después, se añaden el extracto de hoja de olivo y el extracto de algas a la unidad formadora de colonias. Finalmente, después de 24 horas, se mide una vez más la cantidad de patógenos en la unidad formadora de colonias. El extracto de hoja de olivo mostró una reducción de *S.aureus*. El extracto de algas mostró una reducción de *S.aureus*, *C.albicans* y *A.brasiliensis*. En otras palabras, el extracto de hoja de olivo mostró una actividad antibacteriana y el extracto de algas mostró una actividad antibacteriana y antifúngica. Estos resultados se muestran a continuación.

Resultados de pruebas de exposición de laboratorio:

Extracto de hoja de olivo			
Tiempo (horas)	0¹	0	24
S. aureus			
Recuento de UFC ² (¹⁰ log)	5,8	5,7	<1,0
Reducción (¹⁰ log)	-	0,1	4,8
P. aeruginosa			
Recuento de UFC ² (¹⁰ log)	5,2	4,9	4,1
Reducción (¹⁰ log)	-	0,4	1,2
C. albicans			
Recuento de UFC ² (¹⁰ log)	5,8	5,8	5,9
Extracto de hoja de olivo			
Tiempo (horas)	0¹	0	24
Reducción (¹⁰ log)	-	0	0
A. brasiliensis			
Recuento de UFC ² (¹⁰ log)	5,2	5,3	4,6
Reducción (¹⁰ log)	-	-0,1	0,6

¹ Recuento de inóculo; ² UFC: Unidad formadora de colonias

Extracto de algas			
Tiempo (horas)	0¹	0	24
S. aureus			
Recuento de UFC ² (¹⁰ log)	5,2	5,1	1,0
Reducción (¹⁰ log)	-	0,1	4,2
P. aeruginosa			
Recuento de UFC ² (¹⁰ log)	5,7	5,1	3,4
Reducción (¹⁰ log)	-	0,6	2,3
C. albicans			
Recuento de UFC ² (¹⁰ log)	5,7	5,9	1,0
Reducción (¹⁰ log)	-	-0,2	4,7
A. brasiliensis			
Recuento de UFC ² (¹⁰ log)	6,0	5,9	1,0
Reducción (¹⁰ log)	-	0,1	5,0

¹ Recuento de inóculo; ² UFC: Unidad formadora de colonias

La combinación de los dos productos demuestra una eficacia aumentada contra las bacterias y los hongos. La combinación es eficaz contra todas las bacterias y hongos sometidos a ensayo:

5

Composición que comprende ambos extractos				
Tiempo (horas)	0¹	0	24	96
ATCC 9027 de P. aeruginosa				
Recuento de UFC ² (¹⁰ log)	5,9	<1,3	<1,3	1,0
Reducción (¹⁰ log)	-	4,6	4,6	4,9
ATCC 6538 de S. aureus				
Recuento de UFC ² (¹⁰ log)	5,9	1,6	<1,3	1,0
Composición que comprende ambos extractos				
Tiempo (horas)	0¹	0	24	96
Reducción (¹⁰ log)	-	4,3	4,6	4,9
ATCC 10231 de C. albicans				
Recuento de UFC ² (¹⁰ log)	5,8	4,5	<1,3	1,0
Reducción (¹⁰ log)	-	1,3	4,5	4,8
ATCC 16404 de A. brasiliensis				
Recuento de UFC ² (¹⁰ log)	6,0	5,9	<1,3	1,0
Reducción (¹⁰ log)	-	0,1	4,7	5,0
ATCC 10541 de E. hirae				
Recuento de UFC ² (¹⁰ log)	6,1	5,7	<1,3	1,0
Reducción (¹⁰ log)	-	0,4	4,8	5,1

¹ Recuento de inóculo; ² UFC: Unidad formadora de colonias

Los tratamientos se toleraron bien en todos los estudios revisados. Se observó que el extracto de hoja de olivo y el extracto de algas no provocó ninguna irritación o queja de los pacientes. Otra área considerada en esta revisión fue la seguridad de los excipientes usados. La conclusión es que la composición de la composición (para la dermatofitosis del pie) con respecto a los contenidos de todos los demás ingredientes de la formulación es segura para su uso sobre la piel del pie afectada.

10

Los productos comparables disponibles en el mercado para el tratamiento y prevención de la dermatofitosis del pie tienen la fuerte desventaja de que contienen ingredientes que no actúan mecánicamente sobre la piel atacada por el hongo. La presente composición y dispositivo aplicador, tal como el lápiz para la dermatofitosis del pie, es el primer producto de este tipo que trata y evita eficazmente la dermatofitosis del pie sin ningún efecto secundario y ejerciendo su función sin medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos. Se puede concluir que los ingredientes en el lápiz para la dermatofitosis del pie se pueden usar eficazmente como un tratamiento tópico sobre los pies afectados por la tiña del pie (dermatofitosis del pie). La formulación del lápiz para la dermatofitosis del pie con extracto de hoja de olivo y extracto de algas es eficaz para inhibir el crecimiento y erradicar los dermatofitos responsables de la dermatofitosis del pie, como se ha demostrado por ambos estudios microbiológicos de laboratorio y en los datos

15

20

preliminares del estudio interno preclínico en curso en pacientes afectados por la tiña del pie.

A continuación, se describen las realizaciones y ejemplos respecto a un uso en el tratamiento del hongo de uñas. Sin embargo, las realizaciones y ejemplos a continuación no se limitan solo a la aplicación para el hongo de uñas.

- 5 Se describen especialmente las realizaciones y ejemplos respecto a un lápiz. Este es un dispositivo aplicador con una punta (la parte de acceso a la composición del dispositivo aplicador), que cuando se pone en contacto con la uña libera la composición. Esto puede deberse, por ejemplo, al hecho de que la composición se adhiere a la uña. Sin embargo, la invención no se limita a esta realización de dispositivo aplicador.
- 10 Especialmente, el lápiz para uñas es un lápiz duro de dos piezas con, por ejemplo, puntas de celulosa desechables que contienen una formulación líquida prevista para aplicarse sobre una uña atacada por hongos para tratar la onicomycosis y restaurar el tejido de la uña normal. La formulación líquida del lápiz para uñas está compuesta por extracto de hoja de olivo, extracto de algas, extracto de fibroína de seda, pentilenglicol y dimetil isosorbida. El volumen promedio de un lápiz lleno es 4 ml, y el peso total del lápiz es aproximadamente 19 g (Documento Adjunto-
- 15 B, Tabla 1-Composición cuantitativa y cualitativa de un lápiz para uñas). El lápiz para uñas está clasificado de riesgo como producto sanitario de acuerdo con la Directiva relativa a los Productos Sanitarios, Anexo IX, Norma 4, párrafo 3. Esta clasificación significa que el producto pertenece a todos los dispositivos no invasivos que entran en contacto con la piel dañada que pertenecen a la Clase IIa. El lápiz para uñas se aplica directamente solo sobre la uña infectada. El lápiz para uñas debería aplicarse especialmente sobre el área de la uña onicomycótica dos veces al día, durante un período de 30 días. En el caso de infección persistente, se recomienda consultar con un médico general para otras opciones de tratamiento. Si se administra de acuerdo con las instrucciones, la etiqueta reivindica que el lápiz para uñas está previsto especialmente para uno o más de los siguientes (i) tratar y evitar la onicomycosis; (ii) contrarrestar una infección por levaduras; y (iii) mantener las uñas saludables.
- 20
- 25 Un estudio clínico *in vivo* demuestra la eficacia del lápiz para uñas, que es un producto sanitario para la aplicación tópica para tratar o evitar la infección fúngica de las uñas, que contiene el extracto de hoja de olivo y el extracto de algas como principios activos sanitarios.

30 En total, se seleccionaron cincuenta voluntarios de ambos sexos y se incluyeron posteriormente en el estudio. La edad varió de 18 a 65 años y se presentaron con onicomycosis subungueal distal o lateral de al menos un dedo del pie. Solo se incluyeron las onicomycosis que afectaban entre el 50 y el 100 % de la lámina ungueal. Todos los voluntarios leyeron y firmaron el consentimiento informado libre y explicado, antes del comienzo del estudio. Todos los pacientes se sometieron a examen micológico directo y se tomaron muestras para determinar la causa de la onicomycosis, antes del inicio del estudio. Se limpió el área de la uña con pulverización de etanol y se recortó un fragmento de uña y se recogió en un tubo de Eppendorf estéril. Entremedias de cada muestra, los cortauñas se frotaron y limpiaron con etanol al 70 %. Se recogieron al menos dos fragmentos de cada uña.

35 Se usó un fragmento para el examen microscópico con preparación de KOH para identificar las estructuras fúngicas. Los otros fragmentos se usaron para cultivos en Agar Bacto (Becton Dickinson), Agar Mycosel (BBL). Se analizaron las cepas aisladas microscópicamente. Todos los análisis microbiológicos se hicieron por un laboratorio certificado. Solo cuando los ensayos fueron positivos para onicomycosis y se confirmó la elegibilidad de los voluntarios, se inscribieron en el estudio. Se rellenó un cuestionario de evaluación por el investigador principal para cada voluntario individual que serviría como el parámetro para la evaluación del tratamiento.

40 Los voluntarios recibieron el lápiz para uñas y las instrucciones de cómo usar el lápiz. Se indicó a los voluntarios de limar cuidadosamente la parte superior de la uña afectada, una vez por semana antes de la aplicación del lápiz para uñas. El lápiz para uñas, que contenía el extracto de hoja de olivo y el extracto de algas, se aplicó dos veces al día, por la mañana y por la noche, durante un período de seis semanas. El lápiz para uñas se tenía que aplicar sobre la lámina ungueal entera y dejar secar durante un minuto. Si los síntomas de la onicomycosis desaparecieron antes de la finalización del estudio, se pidió a los voluntarios que continuaran con el tratamiento una vez al día para evitar la reinfección.

45 Después de 28 días, se realizó una evaluación del efecto terapéutico por examen y cultivo micológico para determinar la reducción de los organismos causantes. Al final del estudio, se evaluaron las uñas de los voluntarios y se sometieron a una medición final. La variable primaria de la eficacia fue el éxito terapéutico, definido como la mejoría clínica de la salud completa de la uña y la curación micológica (cultivo negativo).

50 En total, cincuenta pacientes completaron el estudio con éxito. De estos cincuenta pacientes, 21 fueron hombres (42 %) y 27 fueron mujeres (54 %), dos no especificaron su género (4 %). Todos los voluntarios tenían una edad entre 18 y 65 años. El material de la uña se recogió al principio (t=0), a mitad (t=28 días) y al final del estudio (t= 42 días). La prueba inicial reveló que los principales organismos causantes fueron *Candida*, y 7 pacientes (14 %) tuvieron paroniquia acompañante (provocada por infección por estafilococos y estreptococos). En el caso de 5 pacientes (10 %) el tipo de cepa de hongos no se identificó y se sospechó que fue uno de los dermatofitos más comunes que provocan la onicomycosis.

65

Durante todo el tratamiento se pidió a los pacientes que mantuvieran un diario relacionado con el tratamiento y las mejorías. Los pacientes observaron una mejoría significativa en la afección de la uña: el área de la lúnula estaba menos irritada, las regiones inflamadas en la lámina ungueal y los pliegues ungueales proximales y laterales se redujeron significativamente. En general, los voluntarios fueron muy positivos acerca del rendimiento del producto y no informaron de efectos secundarios. En la evaluación, 41 pacientes (82 %) declararon una satisfacción elevada con el producto. La mayoría de los voluntarios experimentó un alivio y observó una mejoría de la estructura de la uña después de una semana de tratamiento.

Después de seis semanas, se completó el estudio. Se recortaron las uñas y se enviaron para el análisis microbiológico. Las uñas estaban mejor formadas, no se observó rojez ni irritación alrededor del eponiquio. Los pacientes observaron una dureza y resistencia mejoradas de sus uñas. Además, 43 pacientes (86 %) mostraron que la onicomycosis se eliminó de sus uñas. Los resultados microbiológicos de los siete pacientes restantes (14 %) todavía tuvieron niveles moderados de infección por *Candida*. En el caso de los dos pacientes con paroniquia acompañante, la infección bacteriana se eliminó completamente. El área de la lúnula y del eponiquio volvió a su color natural, los pliegues proximales y laterales fueron menos dolorosos y mostraron niveles inflamatorios reducidos.

Se pidió a los cincuenta voluntarios que completaran un cuestionario. Para cuarenta de los cincuenta voluntarios no fue la primera incidencia de onicomycosis. La padecieron antes del estudio y buscaron recomendación médica. Algunos de ellos fueron tratados con éxito con otros tratamientos, que fueron duraderos, a veces con efectos adversos asociados. Por lo tanto, esos pacientes estaban impacientes por intentar un tratamiento alternativo. La mayoría: treinta de cincuenta pacientes tuvo un historial de la enfermedad- hasta un máximo de dos años. Veinte pacientes (40 %) tuvo un historial de la enfermedad superior a dos años y cinco de ellos (10 %) durante casi cinco años. Casi todos los voluntarios declararon una satisfacción general con el producto. La mayoría de ellos recomendaría este producto. No se informó de ningún efecto adverso.

En total cincuenta voluntarios con onicomycosis acompañada en siete casos (14 %) por paroniquia (infección bacteriana) y cinco pacientes (10 %) por infección fúngica desconocida trataron sus uñas durante seis semanas con el lápiz para uñas que contenía extracto de hoja de olivo y extracto de algas. En el plazo de una semana, la mayoría de los voluntarios observó una diferencia notable en la afección de la uña. Al final del estudio, se había eliminado la onicomycosis en el 86 % de los pacientes, y se descubrió que todos los (7) pacientes con paroniquia ya no tenían más signos de infección bacteriana. Los siete pacientes (14 %) restantes mostraron una reducción en el nivel de organismos causantes. Sin embargo, la onicomycosis no estaba totalmente curada. Se concluyó que la razón de ello es el historial de la enfermedad prolongada y que se habría requerido un tiempo de tratamiento más largo para eliminar la onicomycosis. Todos los voluntarios mostraron una satisfacción elevada en general con el producto y volverían a usar el lápiz para uñas si se les diera esta oportunidad. No se informó de ningún efecto adverso. Para concluir, este estudio de eficacia *in vivo* muestra que el lápiz para uñas que contiene extracto de hoja de olivo y extracto de algas es eficaz contra un amplio espectro de hongos y bacterias. Los pacientes observaron mejoría en el aspecto de la uña en el plazo de la primera semana de tratamiento. Por lo tanto, el lápiz para uñas ofrece un tratamiento rápido y seguro para la onicomycosis, en comparación con otros productos que están ya en el mercado.

En ensayos de laboratorio, se evaluó la eficacia de la formulación del lápiz para uñas en el crecimiento de diferentes levaduras y bacterias. Las diferentes cepas que se sometieron a ensayo fueron: *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus hirae*. Se preparó un cultivo de cada cepa y se determinó el número de células/ml. Se ajustó la concentración de 10² a 10³ ufc/ml. Después, se suspendió la cepa en agua de peptona tamponada. De cada cepa, se añadieron 9 ml a 8 tubos estériles. A cada tubo, se añadió 1 ml de fórmula. Se esterilizó por filtración la fórmula con filtros con un tamaño previo de 0,22 μ m antes de que se añadiera a cada cepa. Las muestras se almacenaron durante 96 horas a 25 °C. Como control negativo, se usó la fórmula sin microorganismos. Después de una incubación de 96 horas, se tomó una muestra para determinar la cantidad de células, se analizó por recuento de aerobios en placa conforme a ISO 4833. Los resultados mostraron que la formulación de lápiz para uñas que contenía 0,4 % de extracto de hoja de olivo fue capaz de inhibir y destruir todos los microorganismos considerados, demostrando de esta manera su eficacia como agente antifúngico y antibacteriano.

Los tratamientos se toleraron bien en todos los estudios revisados. Se observó que el extracto de hoja de olivo no provocó ninguna irritación ni queja de los pacientes. Asimismo, siendo un producto totalmente natural, en la opinión del revisor no se ha descubierto ningún efecto desconocido o serio.

Otra área considerada en esta revisión fue la seguridad de los excipientes usados. La conclusión es que la composición de lápiz para uñas con respecto a los contenidos de dimetil isosorbida y pentilenglicol es segura para su uso sobre la uña.

La eficacia clínica del lápiz para uñas se ha sometido a ensayo para su actividad *in vitro* sobre diferentes cepas de hongos y bacterias en comparación con otros productos disponibles. El efecto de la fórmula de lápiz de uñas contra los productos competidores se evaluó en cultivos de: (i) *Candida albicans*; (ii) *Pseudomonas aeruginosa*; (iii) *Enterococcus hirae*; y (iv) *Staphylococcus aureus*.

El experimento sobre la eficacia se diseñó de la siguiente manera: (1) Control positivo: bacterias que crecen sin la adición de ninguna fórmula; (2) Control negativo: muestra del lápiz para uñas (de la invención), Ref. M1, Ref. DS1 y Ref. N1 crecieron en el medio (para posible contaminación); (3) de cada cepa, se usaron 9 ml y se sometió a ensayo 1 ml de la fórmula; (4) se añadió 1 ml de fórmula a cada tubo. Se almacenaron las muestras durante 96 horas, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* y *Enterococcus hirae* a 37 °C, *Candida* a 25 °C. Después de 96 horas se tomó una muestra para determinar la cantidad de células. Esto se analizó por recuento de aerobios en placa conforme a ISO 4833 (contando las colonias = ufc/ml).

A partir de los datos obtenidos de esta manera, se concluyó que el lápiz para uñas, Ref. N1 y Ref. DS1 fueron eficaces contra todas las especies microbianas sometidas a ensayo en el plazo de 96 horas. El lápiz para uñas fue ligeramente más eficaz que Ref. N1 en inhibir el crecimiento de *C.albicans*. Ref. M1 no tuvo ningún efecto antimicrobiano en el plazo de 96 horas. Aunque tanto el lápiz para uñas y Ref. N1 inhibieron ambos eficazmente el crecimiento microbiano y fúngico, Ref. N1 contiene aceite de árbol de té y aceite de lavanda, los cuales se ha informado que tienen efectos sistémicos. Por lo tanto, Ref. N1 no se debería usar en niños, mujeres embarazadas o lactantes. El estudio también muestra que Ref. DS1 es eficaz en inhibir el crecimiento de hongos y bacterias que pueden infectar la uña. Se esperaron estos resultados puesto que Ref. DS1 se formula con productos químicos fuertes, que podrían provocar efectos secundarios serios como ampollas severas de la piel o irritación. El lápiz para uñas no tiene efectos secundarios informados, haciéndolo muy eficaz y un producto más seguro para tratar o prevenir la onicomicosis.

A continuación, se describen realizaciones y ejemplos respecto al uso en el tratamiento de la varicela. Sin embargo, las realizaciones y ejemplos no se limitan solo a la aplicación para la varicela. Se describen especialmente las realizaciones y ejemplos respecto a una pulverización. Sin embargo, la invención no se limita a esta realización de dispositivo aplicador.

La pulverización para la varicela (una pulverización al vacío) se clasifica como producto sanitario. Un producto sanitario es un producto, que se usa para fines sanitarios en pacientes, en el diagnóstico, terapia o cirugía. Si se aplica en el cuerpo, el efecto del producto sanitario es en primer lugar físico, a diferencia de los fármacos, que ejercen un efecto farmacológico, inmunológico o metabólico. El aplicador de pulverización al vacío permite una amplia distribución de microgotículas de la fórmula líquida a través de la superficie cutánea afectada sin tocar las ampollas infectadas. La pulverización para varicela se diseña como un producto sanitario tópico que forma una capa física protectora sobre la piel que actúa como barrera proporcionando un efecto refrescante que reduce el prurito. La capa física permite que las pequeñas heridas permanezcan húmedas, lo que promueve la cicatrización de las heridas. La formulación contiene los principios activos extracto de hoja de olivo y extracto de algas que inhiben el crecimiento bacteriano creando un ambiente hostil para las bacterias que pueden crecer fácilmente en heridas rascadas debido al prurito. Evitando la infección bacteriana, se evitan las cicatrices provocadas por las pequeñas heridas infectadas.

Los resultados de la biocompatibilidad indican un excelente perfil de seguridad. Se tolera bien la pulverización para la varicela. Los estudios muestran la relación beneficio/riesgo de este producto y su componente como positivo. No se encontró ningún efecto secundario. La evaluación realizada indica que los productos son seguros y eficaces y cumplen su fin previsto como producto sanitario. El producto se lleva a cabo de acuerdo con sus reivindicaciones etiquetadas. Con base en la evidencia anterior, se reivindican las siguientes disposiciones por la pulverización para la varicela: (i) el tratamiento del prurito y heridas provocadas por la varicela; (ii) el tratamiento y prevención de la infección secundaria provocada por el rascado; y (iii) evita las cicatrices provocadas por infección secundaria.

A continuación, se describen realizaciones y ejemplos respecto al uso en el tratamiento del acné. Sin embargo, las realizaciones y ejemplos no se limitan solo a la aplicación para el acné. Se describen especialmente las realizaciones y ejemplos respecto a una crema.

La crema para el acné puede, por ejemplo, usarse en un tratamiento en combinación con un limpiador. La crema para el acné contiene la composición descrita en el presente documento. El producto es eficaz contra los efectos causantes del acné, evita las cicatrices y es un excelente acondicionador para la piel.

Para la crema para el acné se puede usar un dispositivo aplicador con una bomba para crema.

A continuación, se describen las primeras realizaciones y ejemplos respecto a un uso para el tratamiento de la pulverización para heridas. Sin embargo, las realizaciones y ejemplos no se limitan solo a la aplicación para heridas. Se describen especialmente las realizaciones y ejemplos respecto a una pulverización. Sin embargo, la invención no se limita a esta realización de dispositivo aplicador.

La pulverización para heridas se clasifica como un producto sanitario. Un producto sanitario es un producto, que se usa para fines sanitarios en pacientes, en el diagnóstico, terapia o cirugía. Si se aplica en el cuerpo, el efecto del producto sanitario es en primer lugar físico, a diferencia de los fármacos, que ejercen un efecto farmacológico, inmunológico o metabólico.

parece que la composición forma una capa física que proporciona una barrera flexible con un ambiente húmedo. El extracto de algas y el extracto de hoja de olivo en la capa crean un ambiente hostil para las bacterias. Los únicos aspectos de la pulverización para heridas son que no tiene efectos secundarios ni influye en el sistema inmunitario. El producto es seguro, eficaz y es la primera alternativa al enfoque farmacéutico tradicional usando fármacos antibacterianos y corticosteroides tópicos. Los vendajes con tecnología de hidrocoloides solo humedecen la herida y no tienen ningún efecto sobre la piel inflamada, mientras que la presente composición tiene un efecto sobre la inflamación. La efectividad y seguridad del producto está demostrada por las evaluaciones clínicas y ensayos *in vivo*.

5
10
15 El aplicador de pulverización al vacío permite una amplia distribución de microgotículas de la fórmula líquida a través de la superficie cutánea dañada. La pulverización para heridas se diseña como un producto sanitario que forma una capa física protectora sobre la piel que actúa como una barrera flexible que protege contra los contaminantes externos indeseados y la colonización bacteriana, manteniendo la herida protegida contra los efectos desfavorables. Además, los principios activos en la capa física crean un ambiente hostil para las bacterias. La formulación contiene los principios activos extracto de hoja de olivo y extracto de algas que inhiben el crecimiento bacteriano. Además, la pulverización para heridas evita las cicatrices, se ha determinado que alivia la irritación cutánea y trata pequeños cortes, quemaduras y picaduras de insectos.

20 Un buen uso puede incluir lo siguiente: en caso de una lesión cutánea, limpiar la piel cuidadosamente y en el caso de una herida por quemadura, limpiar la piel solo con agua tibia. Pulverizar desde una distancia sobre la piel dañada y/o irritada (5 a 10 cm). Si es necesario, masajear la solución sobre la piel lesionada. Aplicar dos a tres veces al día o cada vez que sea necesario. Repetir el tratamiento hasta que cicatrice la piel dañada y/o irritada. Si no hay ninguna mejora en siete días, se recomienda consultar a un profesional de la salud. La pulverización para heridas es solo para uso externo.

25 Una realización para generar un extracto de algas como se describe puede incluir ventajosamente: (1) proporcionar la materia prima de las algas, especialmente *Arthrospira platensis*; (2) una o más extracciones con agua; (3) combinar los filtrados en el caso de que se lleve a cabo más de una extracción; (4) precipitación del alcohol; (5) condensación; (6) filtración. Una realización para generar un extracto de hoja de olivo como se describe puede incluir ventajosamente: (1) proporcionar la hoja de olivo, especialmente la hoja de *Olea europaea*; (2) extracción con disolvente (etanol+agua); (3) Filtración; (4) concentración opcional; (5) hidrólisis; (6) purificación con disolvente orgánico; (7) pasteurización opcional durante al menos 2 minutos; (8) secado; y (9) triturado opcional.

El análisis de una realización de la composición mostró la presencia de al menos:

- 35
40
45
- Polifenoles: hidroxitirosol; tirosol
 - Ácidos grasos: ácido oleico; ácido linoleico; ácido palmítico; ácido elenólico
 - Péptidos: entre otros lipopéptidos y/o tridecapéptidos (cadenas de 10 péptidos); que contienen sustancialmente todos los aminoácidos esenciales;
 - Ficocianina (proteína de pigmento pero también propiedades antioxidantes y antiinflamatorias);
 - Actividad antivírica del espirulano de calcio (polisacárido sulfatado)
 - Lípidos

Se analizó una realización de un extracto de algas (*Arthrospira platensis*, anteriormente denominado *Spirulina Platensis* (*Arthrospira platensis*)): péptidos (que incluyen lipopéptido/tridecapéptido, cadenas de 10 péptidos); Ficocianina; actividad antivírica de espirulano de calcio (polisacárido sulfatado); lípidos.

Se analizó una realización de un extracto de hoja de olivo: Polifenoles (hidroxitirosol; tirosol); Ácidos grasos (ácido oleico; ácido linoleico; ácido palmítico; ácido elenólico).

REIVINDICACIONES

1. Una composición dermatológica que comprende un extracto de algas y un extracto de hoja de olivo, comprendiendo la composición dermatológica materiales procedentes de las algas y de la hoja de olivo, comprendiendo el extracto de algas un polipéptido, comprendiendo la composición al menos el polipéptido e hidroxitirosol, comprendiendo la composición dermatológica una relación en peso de oleuropeína a hidroxitirosol de <0,1 y comprendiendo hidroxitirosol en una cantidad en el intervalo de 0,01-1 % en peso respecto al peso total de la composición.
2. La composición dermatológica de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento y/o prevención de una infección microbiológica dermatológica.
3. La composición dermatológica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo un extracto de hoja de *Olea europaea* y un extracto de algasverdeazuladas (*Arthrospira platensis*).
4. La composición dermatológica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en el tratamiento y/o prevención de una infección cutánea o una infección ungueal seleccionada del grupo que consiste en hongo de las uñas y dermatofitosis del pie.
5. La composición dermatológica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento de una herida.
6. La composición dermatológica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento de la varicela o el acné.
7. La composición dermatológica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición comprende al menos un lipopéptido, un tridecapéptido e hidroxitirosol.
8. La composición dermatológica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el extracto de hoja de olivo es un extracto de hoja de *Olea europaea*, que se puede obtener mediante extracción con una mezcla de un alcohol y agua, e hidrólisis del extracto, y en la que el extracto de algas comprende un extracto de *Arthrospira platensis*, que se puede obtener mediante la extracción con un líquido acuoso.
9. La composición dermatológica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición comprende además ácido oleico, ácido linoleico, ácido palmítico, un lipopéptido, un tridecapéptido, ficocianina y lípidos.
10. La composición dermatológica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en el tratamiento y/o prevención de uno o más de *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *C. albicans*, *A. brasiliensis* y *E. hirae*.
11. Dispositivo aplicador que comprende la composición dermatológica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
12. Dispositivo aplicador de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el dispositivo aplicador es un dispositivo aplicador de pulverización y en el que la composición dermatológica está en un estado acuoso en un recipiente compuesto por el dispositivo aplicador; o en el que el dispositivo aplicador es un dispositivo aplicador de tipo lápiz, y en el que la composición dermatológica es una composición tópica, tal como una crema, una espuma, un gel, una loción y una pomada, polvo.
13. Aplicador de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11-12, en el que la composición dermatológica comprende un extracto de hoja de *Olea europaea* y un extracto de *Arthrospira platensis*.
14. Un método para preparar una composición dermatológica que comprende materiales procedentes de las algas, comprendiendo la composición al menos un polipéptido, en el que el método comprende tratar las algas con un líquido acuoso y proporcionar un extracto de algas que comprende al menos el polipéptido, y opcionalmente combinar el extracto de algas con compuestos adicionales, para proporcionar la composición dermatológica, en el que la composición dermatológica comprende materiales procedentes de las algas y de la hoja de olivo, y en el que la composición al menos comprende el polipéptido e hidroxitirosol, y en el que el método comprende (i) tratar las algas con el líquido acuoso y proporcionar un extracto de algas que comprende el polipéptido, (ii) tratar la hoja de olivo con un líquido acuoso que comprende un alcohol y proporciona un extracto de hoja de olivo, (iii) combinar los extractos y opcionalmente combinar los extractos con otros compuestos, para proporcionar la composición dermatológica, en el que la composición dermatológica comprende una relación en peso de oleuropeína a hidroxitirosol de <0,1 y comprende hidroxitirosol en una cantidad en el intervalo de 0,01-1 % en peso respecto al peso total de la composición.

15. El método de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la hoja de olivo comprende *Olea europaea* y en el que las algas comprenden *Arthrospira platensis*.