

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 025**

51 Int. Cl.:

**A61K 36/35** (2006.01)  
**A61K 36/23** (2006.01)  
**A61K 36/28** (2006.01)  
**A61K 31/4425** (2006.01)  
**A61K 9/70** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 47/18** (2007.01)  
**A61P 17/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2009** E 15164503 (3)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.07.2018** EP 2937093

54 Título: **Combinación antiinflamatoria tópica**

30 Prioridad:

**22.07.2008 US 82613 P**

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

**30.10.2018**

73 Titular/es:

**IZUN PHARMACEUTICALS CORPORATION**  
**(100.0%)**  
**Rockefeller Plaza Center - 7th Floor 1230 Avenue**  
**of the Americas**  
**New York, NY 10020, US**

72 Inventor/es:

**LEVINE, WILLIAM;**  
**SAFFER, ARON y**  
**NUSSBAUM, GABRIEL**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques**  
**o Bemerkungen) en el folleto original publicado**  
**por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 688 025 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**

Combinación antiinflamatoria tópica

La presente invención está relacionada con un tratamiento antiinflamatorio tópico que se aplica, por ejemplo, como una crema, un ungüento, una espuma o mediante un parche, o mediante un tejido impregnado con la composición, o similares.

Se ha mostrado clínicamente que ciertos extractos de hierbas son eficaces para tratar o mejorar ciertas afecciones de la boca. En los documentos WO 02/094300 y US 7.285.295 se describe un número de combinaciones útiles de extractos de hierbas para tratar o mejorar enfermedades de la mucosa, y formas farmacéuticas para aportar los extractos a regiones individuales de la boca. Por ejemplo, tales combinaciones, en la forma de aporte descrita en la patente US 7.285.295, han logrado en un ensayo con 80 pacientes, una reducción promedio del dolor de 50% en la primera ½ hora. En el mismo ensayo, se lograron reducciones promedio de lesiones de 40% en 4 horas.

Se cree que los principios activos de hierbas de este tipo no han alcanzado una aplicación sustancial como agentes tópicos para el tratamiento de lesiones tópicas u otras indicaciones que tienen aspectos inflamatorios. De modo similar, los tensioactivos de amonio cuaternario, tales como, particularmente, cloruro de cetilpiridinio, se han empleado ampliamente en enjuagues bucales como antimicrobianos. No obstante, los solicitantes han descubierto que un enjuague bucal que comprende una cantidad eficaz de principios activos de hierbas apropiados y una cantidad antimicrobianamente eficaz de un compuesto de amonio cuaternario que es tensioactivo es sorprendentemente eficaz para aliviar la gingivitis. Los principios activos de hierbas sin el compuesto de amonio cuaternario son, en este formato, marginalmente eficaces para disminuir la gingivitis experimental creada por sujetos que no se cepillaron durante dos o tres semanas. El compuesto de amonio cuaternario solo es marginalmente eficaz. Las dos clases de agentes juntos, no obstante, son marcadamente más eficaces que el componente de amonio cuaternario solo. Frente al contexto de la eficacia de los principios activos de hierbas solos, el marcado aumento de la eficacia para aliviar la gingivitis es más que aditivo. Dado este resultado, los solicitantes concluyen que se pueden tratar otras indicaciones tópicas con la combinación, tales como las que implican etiologías inflamatorias y microbianas mixtas.

En la presente se proporcionan tratamientos tópicos en varios formatos composicionales que mejoran las indicaciones tópicas.

El documento WO 2008/011556 divulga un método para tratar o mejorar una indicación del tejido de la mucosa o adyacente que comprende aplicar periódicamente a la mucosa en el tejido afectado por la enfermedad o en sus adyacencias un enjuague que comprende una cantidad eficaz de una composición apropiada de bioactivo de hierbas que comprende ingrediente(s) activo(s) de una o varias entre Sambucus nigra, Centella asiática o Echinacea purpurea, y una cantidad antimicrobianamente eficaz de un tensioactivo de amonio cuaternario.

**Compendio de la invención**

La materia objeto de la presente solicitud es una composición para usar en un método para tratar o mejorar una herida según se define en la reivindicación 1. La composición comprende una cantidad eficaz de una composición apropiada de bioactivo de hierbas que comprende ingredientes activos de Sambucus nigra, Centella asiática y Echinacea purpurea, y una cantidad eficaz de un tensioactivo de amonio cuaternario. La composición es para ser aplicada periódicamente en el tejido tópico no mucoso de la herida.

Las reivindicaciones dependientes están relacionadas con realizaciones particulares de la composición para usar según la reivindicación 1.

En la presente memoria se divulga además un método para tratar o mejorar una indicación de tejido tópico no mucoso que comprende aplicar periódicamente a dicho tejido afectado por la enfermedad una composición que comprende: una cantidad eficaz de una composición apropiada de bioactivo de hierbas que comprende ingrediente(s) activo(s) de una o varias entre Sambucus nigra, Centella asiática o Echinacea purpurea, y una cantidad eficaz de un tensioactivo de amonio cuaternario. Por ejemplo, el tensioactivo de amonio cuaternario puede comprender una sal de 1-alkuilpiridinio en donde el alquilo es C8-C36 (tal como una sal de cetilpiridinio). La composición se puede aplicar, por ejemplo, como una película, un parche. El o los ingredientes activos de una o varias entre Sambucus nigra, Centella asiática y Echinacea purpurea pueden comprender, por ejemplo, una cantidad de antiinflamatorio.

En la presente memoria se divulga además una loción, un gel, una crema, un ungüento o un supositorio que comprende: una cantidad eficaz de la composición apropiada de bioactivo de hierbas que comprende ingrediente(s) activo(s) de una o varias entre Sambucus nigra, Centella asiática o Echinacea purpurea; y una cantidad eficaz de un tensioactivo de amonio cuaternario. El bioactivo de hierbas puede comprender, por ejemplo ingrediente(s) activo(s) de Sambucus nigra que comprenden 20 a 100% en peso de sólidos activos vegetales en la composición. El bioactivo de hierbas puede comprender, por ejemplo, ingrediente(s) activo(s) de un segundo extracto vegetal desde 1 a 50% en peso de sólidos activos vegetales en la composición.

También se divulga en la presente memoria un método para tratar o mejorar acné; dermatitis de contacto o atópica, eczema impetiginoso; eczema numular; dermatitis por infección crónica endógena; dermatitis por estasis; pioderma;

5 eczema de la nuca y otitis externa eczematosa crónica; acné urticata; neurodermatitis localizada o diseminada; liquen simple crónico; prurito anogenital (vulva, escroto, ano); folliculitis; dermatosis bacteriana; dermatosis micótica tal como tinea (capitis, cruris, corporis, pedis, versicolor); moniliasis; intertrigo; infecciones por pseudomonas; ectima; candidiasis; lesiones por herpes simple; dermatofitosis; infecciones por estafilococo (p. ej. síndrome de piel escaldada por estafilococo); proctitis; hidradenitis supurativa; intertrigo; rininitis; sinusitis; sarna; larva migratoria cutánea (anquilostoma); tinea (gusano anillado); infecciones del tracto urinario; o lesiones cutáneas del pene, que comprenden aplicar periódicamente a dicho tejido afectado por la enfermedad una composición que comprende: una cantidad eficaz de una composición apropiada de bioactivo de hierbas que comprende ingrediente(s) activo(s) de una o varias entre Sambucus nigra, Centella asiática o Echinacea purpurea, y una cantidad eficaz de un tensioactivo de amonio cuaternario.

10 En la presente memoria se divulga además un método para tratar o mejorar una herida que comprende aplicar periódicamente a la herida una composición que comprende: una cantidad eficaz de una composición apropiada de bioactivo de hierbas que comprende ingrediente(s) activo(s) de una o varias entre Sambucus nigra, Centella asiática o Echinacea purpurea, y una cantidad eficaz de un tensioactivo de amonio cuaternario.

15 **Descripción detallada de la invención**

1. Bioactivos de hierbas

20 Las composiciones bioactivas de hierbas apropiadas tal como se divulgan en la presente memoria incluyen extracto de Sambucus nigra (SN), y/o extractos vegetales de Allium sativum (AS), Calendula officinalis (CO), Camellia sinensis (CS), Centella asiática (CA, también conocida como Gotu Kola), Commiphora molmol (CM), Echinacea purpurea (EP), Gaultheria procumbens (GP), Hypericum perforatum (HP), Krameria triandra (KT), Ligusticum porterii-osha (LP), Matricaria recutita, Melissa officinalis, Salix alba, Thymus vulgaris, Uncaria tomentosa, Usnea barbata o Vaccinium myrtillus. Las composiciones de bioactivos de hierbas pueden incluir, por ejemplo, extracto de Sambucus nigra en una cantidad desde uno de los porcentajes más bajos (en peso) mencionados en la siguiente oración hasta 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100%. Estos porcentajes más bajos son 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 o 95%. Si está presente un segundo o tercer bioactivo de hierbas, este puede estar presente, por ejemplo, en una cantidad desde uno de los porcentajes más bajos hasta uno de los porcentajes más altos mencionados en las siguientes oraciones. Los porcentajes más bajos del segundo o del tercer extracto pueden ser, por ejemplo, 0,5; 1, 2, 5, 10 o 20%. Los porcentajes más altos pueden ser, por ejemplo, 1, 2, 5, 10, 20, 30, 40 o 50%. Estos rangos y cualquier otro rango descrito en esta solicitud, pueden incluir o excluir uno o ambos de los valores extremos del rango.

35 El bioactivo de hierbas puede ser un extracto de hierbas. El término “extracto” se usa en la presente memoria para incluir todos los numerosos tipos de preparaciones que contienen una cantidad eficaz de ingredientes activos. Por lo tanto, los extractos se pueden producir mediante técnicas de extracción en frío empleando una variedad de diferentes disolventes de extracción inclusive, entre otros, agua, disolventes grasos (tales como aceite de oliva), y disolventes alcohólicos (p. ej. etanol 70%). Las técnicas de extracción en frío se aplican generalmente a partes blandas de la planta tales como hojas y flores, o en casos en los que los componentes activos deseados de la planta son lábiles al calor. Por otra parte, se pueden usar técnicas de extracción con calor, en donde dichos disolventes se calientan hasta una temperatura superior a la temperatura ambiente, dependiendo el valor preciso de dicha temperatura de factores tales como las propiedades del disolvente elegido y la eficacia de la extracción. Las técnicas de extracción con calor se aplican más comúnmente a las partes más duras, resistentes de la planta, tales como corteza, ramas leñosas y raíces más grandes. En algunos casos es necesario realizar extracciones secuenciales en más de un disolvente, y con diferentes temperaturas. Los procedimientos convencionales para producir extractos vegetales (inclusive la extracción con calor, la extracción en frío y otras técnicas) están descritos en numerosas publicaciones, inclusive “*Medicinal plants: a field guide to the medicinal plants of the Land of Israel*” (en hebreo), autor: N. Krispil, Har Gilo, Israel, 1986 y “*Making plant medicine*”, autor: R. Cech, publicado por Horizon Herbs, 2000.

45 En la tabla que aparece a continuación, las composiciones C23, C35 y C98 a C102 representan composiciones para usar de acuerdo con la presente invención.

Los ejemplos de composiciones bioactivas de hierbas en porcentaje en peso incluyen:

Composición	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12
<b>Extracto vegetal</b>												
SN	70	80	90	70	80	90						
AS	30	20	10									
CO				30	20	10						

ES 2 688 025 T3

CA							30	20	10			
CM										30	20	10

	C13	C14	C15	C16	C17	C18	C19	C20	C21	C22	C23	C24
SN	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
AS	20	20	20	20	20							
CO	10					20	20	20	20			
CA		10				10				20	20	20
CM			10				10			10		
EP				10				10			10	
GP					10				10			10

	C25	C26	C27	C28	C29	C30	C31	C32	C33	C34	C35	C36
SN	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
AS	10	10	10	10	10							
CO	10					10	10	10	10			
CA		10				10				10	10	10
CM			10				10			10		
EP				10				10			10	
GP					10				10			10

	C37	C38	C39	C40	C41	C42		C44	C45	C46	C47	C48
SN	90	90	90	90	90	90		90	90	90	90	90
AS	10	9	8	7	6	5		9	8	7	6	5
CO		1	2	3	4	5						
CA								1	2	3	4	5

	C49	C50	C51	C52	C53	C54		C56	C57	C58	C59	C60
SN	90	90	90	90	90	90		90	90	90	90	90
AS	10	9	8	7	6	5		9	8	7	6	5
CM		1	2	3	4	5						
EP								1	2	3	4	5

ES 2 688 025 T3

	<b>C61</b>	<b>C62</b>	<b>C63</b>	<b>C64</b>	<b>C65</b>	<b>C66</b>						
SN	90	90	90	90	90	90						
AS	10	9	8	7	6	5						
GP		1	2	3	4	5						

	<b>C67</b>	<b>C68</b>	<b>C69</b>	<b>C70</b>	<b>C71</b>	<b>C72</b>		<b>C74</b>	<b>C75</b>	<b>C76</b>	<b>C77</b>	<b>C78</b>
SN	90	90	90	90	90	90		90	90	90	90	90
CO	10	9	8	7	6	5		9	8	7	6	5
CA		1	2	3	4	5						
CM								1	2	3	4	5

	<b>C79</b>	<b>C80</b>	<b>C81</b>	<b>C82</b>	<b>C83</b>	<b>C84</b>		<b>C86</b>	<b>C87</b>	<b>C88</b>	<b>C89</b>	<b>C90</b>
SN	90	90	90	90	90	90		90	90	90	90	90
CM	10	9	8	7	6	5		9	8	7	6	5
EP		1	2	3	4	5						
GP								1	2	3	4	5

	<b>C91</b>	<b>C92</b>	<b>C93</b>	<b>C94</b>	<b>C95</b>	<b>C96</b>		<b>C98</b>	<b>C99</b>	<b>C100</b>	<b>C101</b>	<b>C102</b>
SN	90	90	90	90	90	90		90	90	90	90	90
CA	10	9	8	7	6	5		9	8	7	6	5
CM		1	2	3	4	5						
EP								1	2	3	4	5

	<b>C103</b>	<b>C104</b>	<b>C105</b>	<b>C106</b>	<b>C107</b>	<b>C108</b>		<b>C110</b>	<b>C111</b>	<b>C112</b>	<b>C113</b>	<b>C114</b>
SN	90	90	90	90	90	90		90	90	90	90	90
EP	10	9	8	7	6	5		9	8	7	6	5
GP		1	2	3	4	5						
HP								1	2	3	4	5

	<b>C115</b>	<b>C116</b>	<b>C117</b>	<b>C118</b>	<b>C119</b>	<b>C120</b>		<b>C122</b>	<b>C123</b>	<b>C124</b>	<b>C125</b>	<b>C126</b>
SN	90	90	90	90	90	90		90	90	90	90	90
EP	10	9	8	7	6	5		9	8	7	6	5
KT		1	2	3	4	5						
LP								1	2	3	4	5

Las cantidades precedentes proporcionan cantidades útiles ilustrativas  $\pm 0,5\%$  para cantidades entre 1 – 22%,  $\pm 0,5$  o 1% para cantidades entre 3 – 5%,  $\pm 0,5$ , 1 o 2% para cantidades entre 6 – 10%,  $\pm 1$ , 2, 3, 4 o 5% para cantidades entre 70 – 90% (siendo los rangos porcentuales mencionados de la cantidad de extracto total en peso).

5 En algunos ejemplos, los sólidos del/de los bioactivo(s) de hierbas generalmente aportan a las composiciones cantidades comprendidas entre uno de los siguientes valores mínimos del rango y uno de los siguientes valores máximos del rango. Los valores mínimos del rango son 0,01; 0,02; 0,05; 0,1; 0,2; 0,5; 1, 2, 3, 4 o 5, 10, 15, 20, 25 o 30 por ciento en peso. Los valores máximos del rango son 0,05; 0,1; 0,2; 0,5; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 o 45 por ciento en peso.

10 En algunos ejemplos, el bioactivo de hierbas puede ser uno o más flavonoides, isoflavonoides, tocoferoles, polifenoles, o agentes similares hallados frecuentemente en extractos de hierbas.

15 Los flavonoides pueden incluir, por ejemplo, flavonoles o flavonoles [tales como, entre otros, un rutósido: rutina (quercetina 3-O-rutinósido), quercetrina (quercetina 3-O-ramnósido), isoquercitrina (quercetina 3-O-glucósido), diosmina (disometina 7, beta-rutinósido), astragalina (kaempferol 3-O-glucósido), kaempferol 3-O-rutinósido, miricitrina (o miricetina 3-O-ramnósido), robinina (o kaempferol 3-O-robinósido 7-ramnósido), kaempferitrina (o kaempferol 3,7-O-diramnósido), nobiletina, tangeretina]. Alternativamente, los flavonoides pueden incluir, por ejemplo, flavones [tales como, entre otros, roifolina (o apigenina 7-O-neohesperidósido), luteolina 7-O-glucósido, escutelarina (o escutelarina 5-O-glucósido), pectolarina (o pectolarigenina 7-O-rutósido), galuteolina (o luteolina 5-O-glucósido), acaciina (o acetina 7-O-ramnoglucósido)]. Alternativamente, los flavonoides pueden incluir, por ejemplo, flavanonas [tales como, entre otras, liquiritina (o liquiritina 4'-O-glucósido), naringina (o naringenina 7-O-neohesperidósido), hesperidina (o hesperetina 7-O-rutinósido), eriodictina (o eridictiol 7-O-ramnósido)].

20 Los isoflavonoides pueden incluir, por ejemplo: formononetina 7-O-glucósido (u ononina), afromosina 7-O-glucósido (o wistina), genisteína (o genisteína 7-O-glucósido), daidzina, glicitina, genisteína 6-O-malonilglucósido, diadzeína 6-O-malonilglucósido, genisteína 6-O-acetilglucósido, iridina (o irigenina 7-O-glucósido), irisolona, tectoridina (o tectorigenina 7-O-glucósido) o shekanina.

25 Si cualquiera de estos agentes bioactivos específicos se incluye en la composición, este se puede usar en una cantidad correspondiente a la cantidad hallada en uno de los extractos anteriormente descritos.

## 2. Agentes antimicrobianos

30 Los tensioactivos de amonio cuaternario antimicrobianos pueden incluir, por ejemplo, sales de 1-alquilpiridinio, en donde el alquilo es C8-C36 (o C8-C20, o C10-C20), y en donde los miembros del anillo de carbono pueden estar sustituidos con hasta dos grupos alquilo C1-C7. Por ejemplo, la composición puede incluir cloruro de cetilpiridinio.

En algunos ejemplos, el o los compuestos de amonio cuaternario generalmente aportan a la composición cantidades desde uno de los siguientes valores mínimos del rango o desde uno de los valores máximos del rango. Los valores mínimos del rango son 0,005; 0,01; 0,02; 0,03; 0,04 y 0,05 por ciento en peso. Los valores máximos del rango son 5, 4, 3, 2, 1, 0,9; 0,8; 0,7; 0,6; 0,5; 0,25; 0,15; 0,14; 0,13; 0,12; 0,11; 0,10; 0,09 y 0,08 por ciento en peso.

35 Dichas aminas cuaternarias se usan tradicionalmente por su acción antiséptica frente a bacterias y otros microorganismos. En los tratamientos descritos en la presente, dicha actividad antimicrobiana puede o no ser el principal modo de acción para una indicación dada. No obstante, se cree que una cantidad antimicrobiana proporciona un buen sustituto para determinar cuánto compuesto formular.

40 En alguna parte, y en algunos ejemplos, se considera que el efecto terapéutico se debe a la acción de limpieza de las aminas cuaternarias antimicrobianas. O, en alguna parte, y en algunos ejemplos, es posible que la mayor actividad inesperadamente observada sea un mejoramiento de la actividad antiinflamatoria de los componentes herbáceos producido por la amina cuaternaria antimicrobiana.

## 4. Indicaciones tópicas ilustrativas

45 Las composiciones divulgadas en la presente memoria se pueden usar para aliviar dermatosis e indicaciones tópicas similares que pueden estar complicadas por colonización fúngica, bacteriana o parasitaria, o por infección viral. Dicha infección microbiana, si está presente, puede ser la causa o la causa secundaria de la dermatosis. En el caso de las heridas (inclusive erosiones y escaras) se cree que las composiciones para usar de acuerdo con la invención aceleran la curación y proporcionan la limpieza de la herida. Se cree que las propiedades antiinflamatorias de las composiciones son muy adecuadas para mejorar las úlceras por presión (escaras).

50 Los ejemplos incluyen, acné; dermatitis atópica o de contacto; eczema impetiginoso, eczema numular; dermatitis por infección crónica endógena; dermatitis por estasis; pioderma; eczema de la nuca y otitis externa eczematosas crónicas; acné urticata; neurodermatitis localizada o diseminada; liquen simple crónico; prurito anogenital (vulva, escroto, ano); foliculitis; dermatosis bacteriana; dermatosis micótica tal como tinea (capitis, cruris, corporis, pedis, versicolor); moniliasis; intertrigo; infecciones por pseudomonas; ectima; candidiasis; lesiones por herpes simple; dermatofitosis; 55 infecciones por estafilococo (por ejemplo, síndrome de piel escaldada por estafilococo); proctitis; hidradenitis

supurativa; intertrigo; rininitis; sinusitis; sarna; larva migratoria cutánea (anquilostoma); tinea (gusano anillado); infecciones del tracto urinario; o lesiones cutáneas del pene (tales como balanitis xerotica obliterante, liquen plano en pene, o similares); y similares.

5 Al mejorar el acné, las composiciones divulgadas en la presente memoria pueden reducir el crecimiento de bacterias en el folículo (p. ej. *Propionibacterium acnes* o *Staphylococcus epidermidis*), o pueden actuar para mantener limpios los poros de la piel, o pueden actuar para reducir la inflamación. A los fines de esta memoria descriptiva, acné incluye todos los tipos de acné conocidos. Los tipos de acné incluyen, por ejemplo, acné vulgaris, acné quístico, acné atrófico, acné por bromuros, acné clorado, acné conglobata, acné por cosméticos, acné detergentes, acné epidémico, acné estival, acné fulminans, acné halógeno, acné indurado, acné por yodo, acné queloideo, acné mecánico, acné papuloso, acné por pomadas, acné premenstrual, acné pustuloso, acné por escorbuto, acné escrofuloso, acné urticata, acné varioliforme, acné venenata, acné producido por *Propionibacterium acnes*, acné excoriado, acné por gram-negativos, acné por esteroides, acné nódulo quístico y acné rosácea.

Los tratamientos se pueden aplicar en todas las superficies tópicas. En ciertos ejemplos, los tratamientos son adecuados para usar en superficies no mucosas.

15 Sin quedar ligados a la teoría, los Solicitantes observan que se cree que los microbios, incluso los microbios simbióticos liberan mediadores microbianos de inflamación o activan la liberación de citoquina. Por lo tanto, al reducir este estrés en un tejido afectado, el componente antimicrobiano de las composiciones puede tener un efecto mejorador inclusive cuando la indicación en cuestión no tenga un fuerte componente microbiano.

#### 5. Ejemplos de formatos de formulación

20 Las composiciones se pueden formular en cualquiera de las numerosas composiciones usadas en tratamientos tópicos o de mucosa. Por ejemplo, las composiciones pueden formularse como baños o compresas, soluciones, lociones, geles, cremas, ungüentos, supositorios, vendajes adaptados para liberar las composiciones, instilar las soluciones, espumas o similares. En ciertos ejemplos, las composiciones se aplican en parches de reserva o adhesivos, o en películas (tal como se describe en US2007/149902).

25 En ciertos ejemplos, la combinación está formulada en una loción, un gel, una crema, un ungüento o un supositorio.

#### 6. Otras formas farmacéuticas

30 En ciertos ejemplos, la composición se administra junto con otra forma de administración, tal como una forma farmacéutica de película, parche o sólido mucoadhesivo. Esta forma farmacéutica sólida se puede aplicar antes, conjuntamente o después de la administración de la composición. Las formas sólidas pueden ayudar a aportar el medicamento en el tejido más gravemente afectado o mecánicamente accesible, mientras que la composición aporta el medicamento en otra parte. El medicamento en la forma sólida puede ser igual o distinto al de las composiciones de la invención. Sin embargo, el empleo de los extractos de hierbas y las mezclas de extractos como se describieron anteriormente resulta útil. Por ejemplo, se pueden emplear las formas farmacéuticas descritas en WO 02/094300 y US 7.285.295. Alternativamente, se puede emplear la película descrita en la solicitud US 2007/0292487 A1, presentada el 20 de junio de 2007, titulada "*Anti-Inflammatory Dissolvable Film*" ("Película antiinflamatoria disoluble").

35 En ciertos ejemplos, la otra forma farmacéutica se adapta para administración sistémica, tal como mediante una forma de dosificación oral o por vía intravenosa. Por ejemplo, la otra forma farmacéutica puede ser un antibiótico administrado sistémicamente.

#### 7. Agentes antiinflamatorios

40 En ciertos ejemplos, la composición además comprende uno o varios agentes antiinflamatorios, tales como agentes antiinflamatorios esteroides o no esteroides. Los agentes antiinflamatorios esteroides incluyen, entre otros, corticosteroides tales como hidrocortisona, hidroxiltriamicinolona, alfa metil dexametasona, fosfato de dexametasona, dipropionatos de beclometasona, valerato de clobetasol, desonida, desoximetasona, acetato de desoxicorticosterona, dexametasona, diclorisona, diacetato de diflorasona, valerato de diflucortolona, fluadrenolona, acetonida de flucortolona, fludrocortisona, pivalato de flumetasona, acetonida de fluosinolona, fluocinonida, butilésteres de flucortina, fluocortolona, acetato de fluprednido (fluprednilideno), flurandrenolona, halcinonida, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, metilprednisolona, acetonida de triamicinolona, cortisona, cortodoxona, flucetonida, fludrocortisona, diacetato de difluorasona, fluradrenolona, fludrocortisona, diacetato de difluorasona, acetonida de fluradrenolona, medrisona, amcinafel, amcinafida, betametasona y el resto de sus ésteres, cloroprednisona, acetato de cloroprednisona, clocortelona, clescinnolona, diclorisona, difluprednato, fluclorónido, flunisólido, fluorometalona, fluperolona, fluprednisolona, valerato de hidrocortisona, ciclopentilpropionato de hidrocortisona, hidrocortamato, meprednisona, parametasona, prednisolona, prednisona, dipropionato de beclometasona, triamicinolona, y sus mezclas.

55 Otros agentes antiinflamatorios útiles en las composiciones incluyen los agentes antiinflamatorios no esteroides. La variedad de compuestos que abarca este grupo es bien conocida por el experto en la técnica. Para una divulgación detallada de la estructura química, la síntesis, los efectos secundarios, etc. de los agentes antiinflamatorios no

esteroides, se puede hacer referencia a textos clásicos, que incluyen *Anti-inflammatory and Anti-Rheumatic Drugs*, K. D. Rainsford, Vol. I-III, CRC Press, Boca Raton, (1985), y *Anti-inflammatory Agents, Chemistry and Pharmacology 1*, R. A. Scherrer, *et al.*, Academic Press, Nueva York (1974).

- Los agentes antiinflamatorios no esteroides específicos útiles en la composición de la invención incluyen, entre otros:
- 5 1) los oxicamos, tales como piroxicam, isoxicam, tenoxicam, sudoxicam y CP-14.304; 2) los salicilatos, tales como aspirina, disálcido, benorilato, trilisato, safaprina, solprina, diflunisal y fendosal; 3) los derivados de ácido acético, tales como diclofenac, fenclofenac, indometacina, sulindac, tolmetina, isoxepac, furofenac, tiopinac, zidometacina, acematacina, fentiazac, zomepirac, clindanac, oxepinac, felbinac y ketorolaco; 4) los fenamatos, tales como ácidos mefenámico, meclofenámico, flufenámico, niflúmico y tolfenámico; 5) los derivados de ácido propiónico, tal como
  - 10 ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, indoprofeno, pirprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, mioprofeno, tioxaprofeno, suprofeno, alminoprofeno y tiaprofénico; 6) los pirazoles, tales como fenilbutazona, oxifenbutazona, feprazona, azapropazona y trimetazona; y sus mezclas.

Se pueden emplear mezclas de estos agentes antiinflamatorios esteroides y/o no esteroides, como así también las sales y ésteres farmacológicamente aceptables de estos agentes. Por ejemplo, etofenamato, un derivado del ácido

15 flufenámico, es particularmente útil para la aplicación tópica.

#### 8. Mucoadhesivos

En ciertos ejemplos, se añade(n) polímero(s) a las composiciones de un tipo, en una cantidad relativa y con una concentración que es mucoadhesiva. El término mucoadhesivo, como se emplea en esta memoria, es un material que se adhiere a la superficie del tejido mucoso *in vivo* y/o *in vitro*. Dicha adhesión se localizará de forma adherente la

20 forma farmacéutica sobre la membrana mucosa y en ciertos ejemplos requiere la aplicación de una fuerza de al menos aproximadamente 50 dinas/cm<sup>2</sup> para separar el material mucoadhesivo de la membrana mucosa. Para lograr tal mucoadhesión se pueden usar polímeros que contienen restos de ácido poliacrílico reticulado y/o gomas polisacáridas (p. ej. quitosano).

#### 9. Definiciones

25 Las expresiones que siguen tendrán, a los fines de esta solicitud, los respectivos significados que se establecen a continuación.

- cantidad eficaz

Para tratar las indicaciones de la invención, una cantidad eficaz de un compuesto farmacéutico será reconocida por los profesionales, pero incluye una cantidad eficaz para tratar, reducir, aliviar, mejorar, eliminar o prevenir uno o varios

30 síntomas de la enfermedad que se busca tratar o la afección que se busca evitar o tratar, o de otro modo para producir un cambio favorable clínicamente reconocible en la patología de la enfermedad o la afección. Por lo tanto, una cantidad eficaz puede ser, por ejemplo, una cantidad que reduce la gravedad o la duración de lesiones orales, ulceraciones, sangrado, irritación, hinchazón, eritema o similares. Para la presente combinación, se reconocerá que una cantidad eficaz es una cantidad que, en la combinación es eficaz. A modo de ejemplo, si el componente A con la concentración

35 A1 no es eficaz, el componente B es eficaz con la concentración B1, y las concentraciones A1 + B1 son más eficaces, entonces A1 es una cantidad eficaz en la combinación. O, por ejemplo, si A1 y B1 no son eficaces, pero A1 + B1 son eficaces, entonces A1 y B1 son cantidades eficaces en la combinación.

- infecciones microbianas

Las infecciones microbianas incluyen, entre otras, infecciones bacterianas, micobacterianas, fúngicas y virales.

- 40 • tópica

“Tópica” significa cualquier superficie tópica de un sujeto (p. ej. paciente), tal como la piel (inclusive debajo del cuero cabelludo), superficies nasal, sinusal, vaginal, peneana, urinaria o anal.

- tratamiento

45 “Tratamiento” significa el manejo y cuidado de un paciente a los fines de combatir una enfermedad, un trastorno o una afección. Se considera que el término incluye el retardo del progreso de la enfermedad, el trastorno o la afección, el alivio o el mejoramiento de los síntomas y las complicaciones, y/o la cura o eliminación de la enfermedad, el trastorno o la afección. El animal a tratar puede ser un mamífero, en particular un ser humano.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición para usar en un método para tratar o mejorar una herida, dicho método comprende aplicar periódicamente al tejido tópico no mucoso de la herida una composición que comprende una cantidad eficaz de una composición apropiada de bioactivo de hierbas que comprende ingredientes activos de Sambucus nigra, Centella asiática y Echinacea purpurea, y una cantidad eficaz de un tensioactivo de amonio cuaternario.
2. Composición para uso según la reivindicación 1, en donde el tensioactivo de amonio cuaternario comprende una sal de 1-alkilpiridinio, en donde el alquilo es C8-C36, o en donde la sal de 1-alkilpiridinio es una sal de cetilpiridinio.
3. Composición para uso según la reivindicación 1 o 2, en donde dicho método además comprende aplicar a una porción del tejido una película, un parche o una formulación sólida adhesiva que comprende dicha composición.
- 10 4. Composición para uso según una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición es para tratar o mejorar una abrasión.
5. Composición para uso según una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición es para tratar o mejorar una escara.
- 15 6. Composición para uso según una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el/los ingrediente(s) activo(s) de una entre Sambucus nigra, Centella asiática y Echinacea purpurea están comprendidos en una cantidad antiinflamatoria.
- 20 7. Composición para uso según una de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición comprende extracto de Sambucus nigra en una cantidad de más de 10% en peso, extracto de Centella asiática en una cantidad de 0,5% a 50% en peso, extracto de Echinacea purpurea en una cantidad de 0,5% a 50% en peso, en donde los sólidos de el/los bioactivo(s) de hierbas aportan de 0,01% a 45% en peso de las composiciones, y en donde el tensioactivo es una sal de 1-alkilpiridinio, en donde el alquilo es C8-C36, el tensioactivo presente en una cantidad de 0,005 a 5% de la formulación en peso.
8. Composición para uso según una de las reivindicaciones 1 a 7, formulada como una loción, un gel, una crema o un ungüento.