

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 791 190**

51 Int. Cl.:

A61K 35/64	(2015.01)
A23L 21/25	(2006.01)
A61K 133/00	(2006.01)
A61P 17/02	(2006.01)
A61P 17/10	(2006.01)
A61P 31/22	(2006.01)
A61P 31/04	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.08.2014 PCT/NZ2014/000175**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.03.2015 WO15030605**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2014 E 14839302 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020 EP 3041488**

54 Título: **Composiciones de miel**

30 Prioridad:

02.09.2013 US 201361872799 P

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

03.11.2020

73 Titular/es:

**HONEYLAB LIMITED (100.0%)
305 Karaka Bay Road Karaka Bays
Wellington 6022, NZ**

72 Inventor/es:

**HOLT, SHAUN LISTER y
GREIG, LAURENCE**

74 Agente/Representante:

VIDAL GONZÁLEZ, Maria Ester

ES 2 791 190 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones de miel

CAMPO DE LA INVENCION

5 Esta invención se refiere generalmente a composiciones que comprenden miel y glicerina, métodos para preparar dichas composiciones y sus usos.

ANTECEDENTES

La miel se ha utilizado durante siglos para tratar afecciones de la piel y es conocida históricamente por su eficacia en el tratamiento de heridas y quemaduras.

10 En tiempos recientes, la miel de manuka, en particular, ha recibido atención por su indicada actividad antibacteriana. Esta miel es producida por abejas que recolectan el néctar de *Leptospermum scoparium*. La actividad antibacteriana de la miel de manuka ha sido etiquetada como "Factor Único de Manuka" (UMF) y se ha dado a conocer que el UMF proviene de la presencia de metilglioxal en la miel.

WO 2007/137369 describe composiciones medicinales que contienen miel derivada de *Leptospermum scoparium* y su uso en el tratamiento de afecciones oftálmicas, respiratorias u óticas causadas por infecciones microbianas.

15 WO2007/045931 describe una composición adecuada para su uso como apósito para heridas, comprendiendo la composición de 30 a 99,5% p/p de miel y de 0,5 a 15% p/p de un extracto vegetal de origen natural que tiene propiedades antibacterianas.

20 La miel de kanuka, por otro lado, es miel bioactiva que es menos conocida que la miel de manuka. Es producida por abejas que recolectan el néctar de la kanuka (*Kunzea ericoides*) y se ha encontrado que tiene actividad antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus*. Además, se ha dado a conocer que la miel kanuka cruda tiene niveles de metilglioxal de 1024 mg/kg y que la miel kanuka para uso médico tiene niveles de metilglioxal de 1154 mg/kg (S Holt et al., The Journal of Complementary and Alternative Medicine (2012) 18(3), 203-204).

25 Existen dificultades asociadas con el uso de miel como tratamiento para la piel. La miel en sí es pegajosa y tiene un fuerte olor. La consistencia de la miel varía con la temperatura. Por ejemplo, a temperatura ambiente la miel podría tener una consistencia adecuada para su aplicación a la piel, pero a temperaturas más bajas, como una temperatura normal de refrigeración doméstica de 4 °C, la miel puede endurecerse y cristalizarse, lo que reduce su facilidad de uso y su atractivo para los usuarios. En condiciones más cálidas, su viscosidad disminuye y la miel puede volverse demasiado "líquida" para su aplicación a la piel.

30 Se han realizado algunos esfuerzos en la formulación de mieles, por ejemplo, para el tratamiento de heridas. NZ 542258 describe una composición de miel de manuka para tratar heridas. La composición incluye un agente de aumento de viscosidad que aumenta, o al menos mantiene, la viscosidad de la composición después de su aplicación a una herida. NZ501687 describe una composición de apósitos para heridas que incluye miel y uno o más agentes gelificantes, tales como sustancias a base de alginato.

35 Sin embargo, si bien la formulación de la miel con otros aditivos podría abordar algunas de las dificultades asociadas con el uso de miel como tratamiento para la piel, la dilución de la miel puede dar como resultado la pérdida de su actividad biológica particular (por ejemplo, véase S Holt et al., The Journal of Complementary and Alternative Medicine (2012) 18(3), 203-204).

Por lo tanto, hay una necesidad de composiciones de miel que sean estables a una variedad de temperaturas, y donde la miel conserve su actividad biológica.

40 Es un objeto de la invención proporcionar una composición que comprenda miel y glicerina, y métodos para preparar dichas composiciones que superen algunos de estos problemas, o al menos proporcione una alternativa útil.

EXPLICACIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la invención proporciona una composición de miel de kanuka que comprende:

del 85% p/p de miel al 95% p/p de miel; y

del 5% p/p de glicerina al 15% p/p de glicerina.

En un segundo aspecto, la invención proporciona un método para preparar una composición de miel que incluye la etapa de mezclar miel con glicerina, en una relación de miel a glicerina de 85% de miel : 15% de glicerina a 95% de miel : 5% de glicerina (p/p).

- 5 Preferiblemente, la miel es miel de kanuka bioactiva. Aún más preferiblemente la miel es miel de kanuka para uso médico.

Preferiblemente, la composición de miel comprende un 90% p/p de miel y un 10% p/p de glicerina.

Preferiblemente, la composición de miel está sustancialmente libre de otros componentes. Alternativamente, la composición de miel puede comprender además uno o más componentes adicionales.

- 10 En otro aspecto, la invención proporciona una composición de miel que comprende:

miel y glicerina en una relación de 85 : 15 a 95 : 5 de miel a glicerina; y uno o más componentes adicionales.

- 15 Preferiblemente, la relación de miel a glicerina es 90 : 10 de miel a glicerina. El uno o más componentes adicionales pueden ser, por ejemplo, uno o más compuestos bioactivos, por ejemplo, uno o más compuestos farmacológicos. El uno o más componentes adicionales pueden ser, por ejemplo, uno o más medicamentos útiles para tratar un trastorno de la piel.

- 20 Se prefiere además que la composición de miel sea estable cuando se almacene a temperaturas por debajo de la temperatura ambiente, por ejemplo entre 4 °C y 10 °C, por ejemplo a una temperatura de 4 °C, durante hasta 8 días. También se prefiere que los azúcares presentes en la composición de miel no se cristalicen cuando la composición de miel se almacene a temperaturas por debajo de la temperatura ambiente, por ejemplo entre 4 °C y 10 °C, por ejemplo a una temperatura de 4 °C, durante hasta 8 días.

Se prefiere además que la composición de miel sea estable cuando se almacene a temperaturas por encima de la temperatura ambiente, por ejemplo entre 20 °C y 35 °C, por ejemplo a temperaturas de 35 °C, durante hasta 15 días.

- 25 Se prefiere además que la composición de miel tenga una actividad total contra *Staphylococcus aureus* NZRM 87 (ATCC 9144), y se exprese como % de fenol equivalente, de al menos 18% de fenol, preferiblemente al menos 21% de fenol, más preferiblemente 21-22% de fenol, y con máxima preferencia 21,8% de fenol.

En un tercer aspecto, la invención proporciona un método para mejorar la estabilidad ante las variaciones de temperatura de una miel, incluida la etapa de mezclar miel de kanuka con glicerina, en una relación de miel a glicerina de 85% de miel : 15% de glicerina a 95% de miel : 5% de glicerina (p/p).

- 30 Preferiblemente, la miel es miel de kanuka bioactiva. Aún más preferiblemente la miel es miel de kanuka para uso médico.

Preferiblemente, la relación de miel a glicerina es 90% de miel : 10% de glicerina (p/p).

- 35 La invención también proporciona una composición de miel estable producida según el método del tercer aspecto de la invención. Se prefiere que la composición de miel estable sea estable cuando se almacene a temperaturas por debajo de la temperatura ambiente, por ejemplo entre 4 °C y 10 °C, por ejemplo a una temperatura de 4 °C, durante hasta 8 días. También se prefiere que los azúcares presentes en la composición de miel estable no se cristalicen cuando la composición de miel se almacene a temperaturas entre 4 °C y 10 °C, por ejemplo a una temperatura de 4 °C, durante hasta 8 días. Se prefiere además que la composición de miel estable sea estable cuando se almacene a temperaturas entre 20 °C y 35 °C, por ejemplo a temperaturas de 35 °C, durante hasta 15 días.

- 40 Se prefiere además que la composición de miel tenga una actividad total contra *Staphylococcus aureus* NZRM 87 (ATCC 9144), y se exprese como % de fenol equivalente, de al menos 19% de fenol, preferiblemente al menos 21% de fenol, más preferiblemente 21-22% de fenol, y el más preferible 21,8% de fenol.

En otro aspecto, la invención proporciona una preparación tópica que comprende una composición de miel como se define anteriormente.

- 45 También se describe un tubo que contiene una composición de miel como se define anteriormente.

También se describe un frasco que contiene una composición de miel como se define anteriormente.

En otro aspecto más, la invención proporciona una composición de miel como se ha definido anteriormente para su uso como medicamento.

5 También se describe un método para tratar o prevenir un trastorno de la piel que comprende la administración a un paciente que necesite una cantidad eficaz de miel de kanuka bioactiva. Preferiblemente, la miel de kanuka bioactiva se administra por vía tópica. Preferiblemente, la miel de kanuka es miel de kanuka para uso médico. Preferiblemente, el trastorno de la piel se selecciona del grupo que consiste en acné, dermatitis del pañal y rosácea. Preferiblemente, de forma alternativa el trastorno de la piel es causado por el virus del herpes simple 1 o 2. Aún más preferiblemente, el trastorno de la piel es rosácea. Preferiblemente, como alternativa, el trastorno de la piel es herpes genital o herpes oral.

También se describe un método para tratar o prevenir un trastorno de la piel que comprende la administración a un paciente que necesite una cantidad eficaz de una composición de miel como se ha definido anteriormente. Preferiblemente, la miel se administra por vía tópica. También se prefiere que la composición de miel se administre de 1 a 5 veces al día, por ejemplo dos veces al día.

15 En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de una composición de miel como se ha definido anteriormente para tratar o prevenir un trastorno de la piel.

También se describe el uso de una composición de miel como se ha definido anteriormente para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir un trastorno de la piel.

20 En otro aspecto más, la invención proporciona una composición de miel como se ha definido anteriormente para tratar o prevenir un trastorno de la piel.

También se describe un kit para tratar o prevenir un trastorno de la piel, comprendiendo el kit miel y glicerina junto con instrucciones para tratar o prevenir el trastorno de la piel.

25 Preferiblemente, el trastorno de la piel se selecciona del grupo que consiste en acné, dermatitis del pañal y rosácea. Preferiblemente, como alternativa, el trastorno de la piel es causado por el virus del herpes simple 1 o 2. Aún más preferiblemente, el trastorno de la piel es rosácea. Preferiblemente, como alternativa, el trastorno de la piel es herpes genital o herpes oral.

En la presente memoria, a una composición de miel como se ha definido anteriormente se la denomina "composición de la invención".

DESCRIPCIÓN DETALLADA

30 La presente invención proporciona composiciones de miel de kanuka novedosas que comprenden miel y glicerina. Las composiciones de miel de la invención son sorprendentemente estables incluso cuando se almacenan a temperaturas más bajas o más altas que la temperatura ambiente (por ejemplo, incluso a temperaturas normales de refrigeración doméstica). Ventajosamente, como se muestra en el Ejemplo 2, las composiciones de la invención que comprenden miel de kanuka conservan sus actividades medidas contra *Staphylococcus aureus* NZRM 87 (ATCC 9144) y se expresan como % de fenol equivalente.

35 Las composiciones de la invención se preparan fácilmente mezclando miel producida por abejas que recolectan el néctar de *Kunzea ericoides* con glicerina. Las cantidades relativas preferidas de los componentes de miel y glicerina varían de 85% p/p de miel : 15% p/p de glicerina a 95% p/p de miel : 5% p/p de glicerina, preferiblemente 90% p/p de miel : 10% p/p de glicerina, basado en la cantidad total de ingredientes. Sin embargo, la invención también incluye composiciones que comprenden 85% p/p de miel : 15% p/p de glicerina, 86% p/p de miel : 14% p/p de glicerina, 87% p/p de miel : 13% p/p de glicerina, 88% p/p de miel : 12% p/p de glicerina, 89% p/p de miel : 11% p/p de glicerina, 91% p/p de miel : 9% p/p de glicerina, 92% p/p de miel : 8% p/p de glicerina, 93% p/p de miel : 7% p/p de glicerina, 94% p/p de miel : 6% p/p de glicerina o 95% p/p de miel : 5% p/p de glicerina, basado en la cantidad total de ingredientes. Preferiblemente, la composición está sustancialmente libre de otros componentes.

45 Las composiciones de la invención proporcionan la ventaja de que la actividad biológica de la miel se conserva aunque la miel se diluya mezclándola con glicerina. En algunas formas de realización preferidas de la invención, la actividad biológica de una composición de la invención (por ejemplo, una composición que comprenda 90% p/p de miel de kanuka para uso médico : 10% p/p de glicerina) tiene al menos un 75%, más preferiblemente al menos un 80% y aún más preferiblemente al menos un 85%, por ejemplo un 86-87% de la actividad biológica del 100% de la miel kanuka para uso médico.

Los expertos en la técnica comprenderán que a veces es preferible purificar miel cruda, por ejemplo cuando la miel se vaya a utilizar en formulaciones tópicas, de modo que esté libre de impurezas que puedan causar reacciones inflamatorias no deseables en los usuarios. Así, la miel de kanuka se purifica preferiblemente mediante filtración, por ejemplo a través de un filtro de 50 micrómetros, y o bien mediante pasteurización o irradiación gamma antes de mezclarse con glicerina para formar una composición de la invención. El Ejemplo preparativo 1 describe cómo se puede recolectar y purificar miel de kanuka cruda.

Los expertos en la técnica también entenderán que la glicerina utilizada en las composiciones de la invención puede ser cualquier glicerina adecuada, tal como la glicerina para uso alimentario (por ejemplo 99,7+ % de glicerina pura para uso alimentario).

Las composiciones de miel de la invención son estables cuando se almacenan a temperaturas por debajo de la temperatura ambiente, por ejemplo, entre 4 °C y 10 °C, por ejemplo entre 5 °C y 9 °C, por ejemplo entre 6 °C y 8 °C, durante hasta 8 días, por ejemplo hasta 7 días, hasta 6 días, hasta 5 días o hasta 4 días. Por ejemplo, las composiciones de miel de la invención se pueden almacenar a una temperatura de 4 °C durante hasta 8 días, por ejemplo hasta 7 días, hasta 6 días, hasta 5 días o hasta 4 días. También se prefiere que los azúcares presentes en la composición de miel no se cristalicen cuando la composición de miel se almacene a temperaturas por debajo de la temperatura ambiente, por ejemplo entre 4 °C y 10 °C, por ejemplo a una temperatura de 4 °C, durante hasta 8 días, por ejemplo hasta 7 días, hasta 6 días, hasta 5 días o hasta 4 días.

Se prefiere además que la composición de miel sea estable cuando se almacene a temperaturas por encima de la temperatura ambiente, por ejemplo entre 20 °C y 35 °C, por ejemplo entre 21 °C y 34 °C, por ejemplo entre 22 °C y 33 °C, por ejemplo entre 23 °C y 32 °C, por ejemplo entre 24 °C y 31 °C, por ejemplo entre 25 °C y 30 °C, por ejemplo entre 26 °C y 29 °C, por ejemplo entre 27 °C y 28 °C, por ejemplo durante hasta 13 días, hasta 10 días, hasta 8 días o hasta 5 días. Por ejemplo, las composiciones de miel de la invención se pueden almacenar a una temperatura de 35 °C durante hasta 15 días, por ejemplo hasta 13 días, hasta 10 días, hasta 8 días o hasta 5 días.

Las composiciones de miel de la invención son útiles para el tratamiento de afecciones de la piel tales como acné, dermatitis del pañal, rosácea y aquellas causadas por el virus del herpes simple 1 o el virus del herpes simple 2 (por ejemplo, herpes genital u oral). Por ejemplo, el Ejemplo 3 describe un ensayo clínico de una composición de la invención (que comprende un 90% p/p de miel de kanuka para uso médico y un 10% p/p de glicerina) para el tratamiento de la rosácea. La medición principal del resultado del ensayo es la proporción de sujetos que tienen una mejoría ≥ 2 en una Puntuación de Gravedad de Rosácea (RSS, por sus siglas en inglés) de 7 puntos evaluada por el investigador en la semana 8 del ensayo en comparación con la situación inicial. Los resultados muestran que el 17,4% de los pacientes en el grupo de control tienen un cambio mayor o igual a dos puntos en la RSS en la semana 8 a partir de la situación inicial. Por el contrario, el 34,3% de los pacientes en el grupo que recibe una composición de la invención tienen un cambio mayor o igual a dos puntos en la RSS en la semana 8 a partir de la situación inicial. (Riesgo relativo de la composición de la invención versus control: 2,03 (IC 95% 1,11 a 3,72), P=0,020). Así, la composición de la invención proporciona una mejoría clínica y estadísticamente significativa en la RSS versus el control.

Los expertos en la técnica entenderán que las composiciones de miel de la invención también pueden comprender uno o más componentes adicionales, tales como uno o más componentes bioactivos, por ejemplo compuestos farmacológicos o componentes que son útiles para tratar un trastorno de la piel. Tales composiciones comprenden miel y glicerina en una relación de 85 : 15 a 95 : 5 de miel a glicerina; preferiblemente 90 : 10 de miel a glicerina. En otras palabras, una composición de miel de la invención puede ser una base con la que se combinen uno o más componentes adicionales. Estará claro para los expertos en la técnica que, en dichas composiciones la relación de miel a glicerina es de 85 : 15 a 95 : 5 de miel a glicerina. Por ejemplo, una composición de la invención que comprenda miel y glicerina en una relación de 90 : 10 de miel a glicerina puede comprender además uno o más compuestos farmacológicos.

Los expertos en la técnica también comprenderán que las composiciones de miel de la invención se pueden administrar a los pacientes de varias maneras. Por ejemplo, las composiciones se pueden administrar por vía tópica, por ejemplo, para el tratamiento de afecciones de la piel tales como acné, dermatitis del pañal, rosácea y aquellas causadas por el virus del herpes simple 1 o el virus del herpes simple 2 (por ejemplo, herpes genital u oral). Alternativamente, las composiciones se pueden administrar por vía oral.

Normalmente, para el tratamiento tópico de trastornos de la piel tales como acné, rosácea, dermatitis del pañal o aquellos causados por el virus del herpes simple 1 o el virus del herpes simple 2 (por ejemplo, herpes genital u oral) se aplica una composición de la invención directamente a la piel, en una cantidad suficiente para cubrir el área que tratar. Una composición de la invención se puede aplicar de esta manera hasta 10 veces al día, pero más preferiblemente de 1 a 5 veces al día, y con máxima preferencia dos veces al día.

Para el tratamiento tópico de la rosácea, la composición de la invención se aplica al área afectada hasta cinco veces al día, preferiblemente dos veces al día. Normalmente, la composición se aplica durante 30-60 minutos por aplicación.

5 Alternativamente, una miel de kanuka es útil para el tratamiento de afecciones de la piel y se puede administrar a pacientes por vía tópica, por ejemplo, para el tratamiento de afecciones de la piel tales como acné, dermatitis del pañal, rosácea o aquellas causadas por el virus del herpes simple 1 o el virus del herpes simple 2. Normalmente, para el tratamiento tópico de trastornos de la piel tales como acné, rosácea, dermatitis del pañal o aquellos causados por el virus del herpes simple 1 o el virus del herpes simple 2 (por ejemplo, herpes genital u oral) se aplica miel de kanuka directamente a la piel, en una cantidad suficiente para cubrir el área que tratar. Se puede aplicar miel de kanuka de esta manera hasta 10 veces al día, pero más preferiblemente de 1 a 5 veces al día, y con máxima preferencia dos veces al día. Para el tratamiento tópico de la rosácea, se aplica la miel de kanuka al área afectada hasta cinco veces al día, preferiblemente dos veces al día. Normalmente, se aplica la miel de kanuka durante 30-60 minutos por aplicación.

15 Las composiciones de la invención se pueden envasar convenientemente en cualquier receptáculo adecuado, tal como un tubo, frasco u otro recipiente para su uso por parte de los consumidores. Debido a su estabilidad, las composiciones son adecuadas para el almacenamiento en un intervalo de temperaturas en dichos receptáculos.

La presente invención se refiere también a dispositivos y kits para tratar trastornos de la piel. Los kits adecuados comprenden miel y glicerina suficiente para al menos un tratamiento de al menos un trastorno de la piel para uso separado, secuencial o simultáneo junto con instrucciones para realizar el tratamiento/la prevención. Preferiblemente, el trastorno de la piel se selecciona del grupo que consiste en acné, dermatitis del pañal, rosácea y aquellos causados por el virus del herpes simple 1 o el virus del herpes simple 2 (por ejemplo, herpes genital u oral).

25 Las instrucciones para el uso del kit y el tratamiento/la prevención del trastorno de la piel pueden estar en forma de etiquetado, que se refiere a cualquier material escrito o grabado que se adjunta o acompaña de otro modo a un kit en cualquier momento durante su fabricación, transporte, venta o uso. Por ejemplo, el término "etiquetado" abarca prospectos y folletos publicitarios, materiales de embalaje, instrucciones, casetes de audio o vídeo, disquetes de ordenador, así como escritura impresa directamente en los kits.

Definiciones

El término "miel de kanuka" se refiere a la miel producida por abejas que recolectan el néctar de *Kunzea ericoides*.

30 El término "miel de kanuka para uso médico" se refiere a la miel producida por abejas que recolectan el néctar de *Kunzea ericoides*, y esta miel ha sido purificada. La purificación puede llevarse a cabo mediante filtración, por ejemplo a través de un filtro de 50 micrómetros, y o bien mediante pasteurización o irradiación gamma.

El término "paciente" incluye animales humanos y no humanos. Los animales no humanos incluyen, pero no de forma limitativa, aves y mamíferos.

35 Los términos "tratamiento" y similares se refieren a prevenir, curar, retrasar el inicio o mejorar una enfermedad, trastorno o afección, y/o reducir al menos un síntoma de dicha enfermedad, trastorno o afección, por ejemplo, reducir el dolor y/o la irritación y/o la inflamación y/o la hinchazón y/o el enrojecimiento y/o las pápulas y/o las pústulas y/o la descamación.

40 Cualquier referencia o explicación en relación con las publicaciones del estado de la técnica dentro de esta memoria descriptiva no constituye una admisión de que dichas referencias formen parte del conocimiento general común en la técnica en cualquier país o jurisdicción.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones, se pretende que las palabras "comprende", "que comprende" y similares se interpreten en un sentido inclusivo y no en un sentido exclusivo o exhaustivo, es decir, "que incluye, pero no de forma limitativa".

EJEMPLOS

La invención se describe además con referencia a los siguientes ejemplos. Se apreciará que la invención tal como se reivindica no pretende estar limitada de ninguna manera por estos ejemplos.

Ejemplo preparativo 1: Miel para uso médico

- 5 La miel de Kanuka se obtiene de la kanuka (*Kunzea ericoides*) y se procesa para su uso médico de la siguiente manera:

Protocolo de la cosecha:

- Las colmenas se encuentran a un mínimo de 10 km de cualquier horticultura intensiva.
- Las colmenas tienen localización GPS registrada.
- 10 • Todos los lotes de miel se pueden rastrear hasta el lugar de origen.
- Todas las colmenas son inspeccionadas por un apicultor certificado.

Protocolo de extracción:

- Todas las abejas se retiran antes de la extracción.
- Las barras superior e inferior de los cuadros se raspan y retiran.
- 15 • Los tapones de cera de los cuadros se perforan para eliminar la contaminación por cera.
- Todos los cuadros se inspeccionan para garantizar la ausencia de celdas de polen.
- Todos los cuadros se inspeccionan para garantizar la ausencia de celdas de cría.
- El panal se pincha y se extrae la miel presionando.
- La miel es microfiltrada a 50 micrómetros.
- 20 • Las temperaturas se mantienen por debajo de 30 °C durante todo el ciclo de producción.
- Cumple con la evaluación de riesgos del proceso de cosecha y extracción de la Autoridad de Seguridad Alimentaria de Nueva Zelanda.

Protocolo de ensayo/contenido de miel:

- Pureza monofloral >55% - (el recuento de polen de kanuka supera el 55% en el análisis microscópico de compuestos).
- Materia extraña < 50 micrómetros.
- Cristalización < 50 micrómetros.
- Microbiología < 10 unidades formadoras de colonias/g.
- Hidroximetilfurfural < 10 mg/kg.
- 30 • Paradiclorobenceno: tolerancia cero.
- Contaminación por antibióticos: tolerancia cero.
- Contenido de agua < 17%.
- pH < 3.9.

Esterilización

- 35 • Toda la miel se esteriliza en el colmenar utilizando pasteurización a alta temperatura.

Ejemplo 1: Estabilidad ante variaciones de temperatura de la composición de miel/glicerina

Se analizan dos composiciones de miel:

Formulación 1: miel de kanuka para uso médico 100%

- 40 Formulación 2 (preparada mezclando miel de kanuka para uso médico con glicerina): 90% p/p de miel de kanuka para uso médico : 10% p/p de glicerina

Las muestras de la Formulación 1 y la Formulación 2 se almacenan a 4 °C durante hasta 8 días, 20 °C durante hasta 6 meses y 35 °C durante hasta 15 días, y luego se evalúan sus consistencias. Los resultados se muestran en la Tabla 1. La viscosidad de la Formulación 1 disminuye (con respecto a la viscosidad de la formulación a 20 °C) al

almacenarse a 35 °C y aumenta (con respecto a la viscosidad de la formulación a 20 °C) al almacenarse a 4 °C. La viscosidad de la Formulación 2 es sustancialmente similar al almacenarse a todas las temperaturas (4 °C, 20 °C, 35 °C).

Tabla 1: Consistencias de las composiciones de miel

Formulación	Consistencia a 4 °C	Consistencia a 20 °C	Consistencia a 35 °C
Formulación 1	Dura, cristalizada (más viscosa)	Buena	Líquida (menos viscosa)
Formulación 2	Buena	Buena	Buena

5 Ejemplo 2: Actividad de la composición de miel/glicerina

Se analizan cuatro composiciones de miel:

Formulación 1: miel de kanuka para uso médico 100%

Formulación 2 (preparada mezclando miel de kanuka con glicerina): 90% p/p de miel de kanuka para uso médico : 10% p/p de glicerina

10 Formulación 3 (preparada mezclando miel de kanuka con gel Bio-Cert (polvo de goma deshidroxantana)): 40% p/p gel Bio-Cert (polvo de goma deshidroxantana): 60% p/p de miel de kanuka para uso médico

Formulación 4 (preparada mezclando miel de kanuka con glicerina): 40% p/p de glicerina : 60% p/p de miel de kanuka para uso médico.

15 Cada formulación se analiza para determinar la actividad total de la miel, es decir, la combinación del peróxido de hidrógeno (H₂O₂) que se encuentra en las mieles ordinarias. Esto se lleva a cabo con la aplicación de los métodos de análisis de Hills Labs y/o NZ Labs que analizan para determinar la actividad total (% de fenol) utilizando el Método de Ensayo de Miel de la Universidad de Waikato (K. L. Allen, P. C. Molan e G. M. Reid. A survey of the antibacterial activity of some New Zealand honeys. Journal of pharmacy and pharmacology 43.12 (1991): 817-822).
 20 La actividad total se mide utilizando *Staphylococcus aureus* NZRM 87 (ATCC 9144) y se expresa como % de fenol equivalente.

Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Actividades de las composiciones de miel

Formulación	Actividad total (% de fenol)
Formulación 1	25,2
Formulación 2	21,8
Formulación 3	<8,2
Formulación 4	<8,2

Ejemplo 3: Ensayo clínico para la rosácea

Diseño del estudio

25 Ensayo controlado aleatorizado de grupos paralelos desconocido para el evaluador.

Aleatorización y ocultación:

A los sujetos y parte del personal de los centros de estudio no se les oculta la asignación del tratamiento. Un investigador independiente en cada centro desconoce la asignación del tratamiento durante todo el estudio y realiza la evaluación de la RSS.

30 La asignación del tratamiento se aleatoriza usando una secuencia generada por ordenador. Los sujetos se aleatorizan en una relación de 1 : 1 a una de las siguientes pautas posológicas:

1. Aplicación de una composición que comprende una combinación de miel de kanuka tópica y glicerina para uso alimentario, dos veces al día.

2. Aplicación de una crema de control (emoliente tópico de parafina líquida y parafina blanda blanca, Ultrabase®), dos veces al día.

Producto en investigación:

5 El producto en investigación es miel de kanuka tópica para uso médico y glicerina para uso alimentario (90% p/p de miel : 10% p/p de glicerina; la composición de la invención) envasada en tubos sencillos de 100 ml. Se proporciona a los sujetos una cantidad suficiente del producto en investigación y se aplica una cantidad adecuada al área afectada dos veces al día durante 30-60 minutos por aplicación, durante ocho semanas. El tratamiento se puede retirar luego con agua tibia según se desee. Los sujetos pueden continuar usando su medicación habitual, sujeto a los criterios de exclusión. Los tubos sencillos de 100 ml están etiquetados según las directrices de Buenas Prácticas de Fabricación, solo para uso en ensayos clínicos.

Crema de control:

15 La crema de control es un emoliente tópico de parafina líquida y parafina blanda blanca (Ultrabase®). Los sujetos aplican crema de control tópica al área afectada dos veces al día durante 30-60 minutos por aplicación, durante ocho semanas. La crema de control está etiquetada según las directrices de Buenas Prácticas de Fabricación, solo para uso en ensayos clínicos.

Se utilizan diarios clínicos de los sujetos para registrar el uso individual del tratamiento de cada sujeto, desde la Visita 1 hasta la Visita 2. Hay cuatro centros de pruebas

Sujetos de estudio:

20 136 pacientes de 16 años de edad o más con un diagnóstico médico de rosácea facial. Los sujetos pueden ser identificados en el momento de la primera presentación o, con el consentimiento de su médico de atención primaria, de la base de datos del consultorio o mediante anuncio público.

Criterios de inclusión:

- De 16 años de edad o más en el momento de la inscripción
- Situación inicial de la puntuación de gravedad de rosácea (RSS) facial de ≥ 2

25 Criterios de exclusión:

- Necesidad de corticosteroides tópicos o sistémicos, según el criterio del médico que le trata
- Necesidad de tratamiento antibiótico, según el criterio del médico que le trata
- Alergia conocida o sospecha de alergia a la miel o a la crema de control
- Cualquier otra condición que, según el criterio del investigador, se crea que puede presentar un riesgo de seguridad o afectar la viabilidad del estudio o los resultados del estudio

Métodos y tratamientos del estudio

Reclutamiento y consentimiento:

35 Los pacientes potencialmente elegibles se identifican en el momento de la presentación a su médico de atención primaria, o a través de la base de datos del consultorio o mediante anuncio público. A los pacientes que presenten rosácea de leve a moderada y que cumplan potencialmente los criterios de inclusión y exclusión se les ofrece la oportunidad de participar en el estudio.

Duración del tratamiento:

Los sujetos aplican su tratamiento aleatorizado dos veces al día durante ocho semanas. Asisten a 3 visitas en total; situación inicial, Visita 2 y Visita 3.

40 Visitas de estudio:

El consentimiento, el cribado, las mediciones de la situación inicial y la aleatorización se completan en la Visita 1 (Semana 0). La respuesta se evalúa en la Visita 2 (Semana 2) y Visita 3 (Semana 8).

Tabla 3: Calendario de evaluaciones

Número de visita	Visita 1	Visita 2	Visita 3
Momento	Semana 0 Día 1	Semana 2 Día 14	Semana 8 Día 56
Consentimiento comunicado	x		
Criterios de elegibilidad verificados	x		
Características demográficas e historia clínica	x		
Aleatorización	x		
Responder el DLQI	x	x	x
Responder la RSS	x	x	x
Indicación de la gravedad según la EVA por el sujeto	x	x	
Indicación de evaluación de la mejoría por el sujeto		x	x
Provisión del diario clínico del sujeto	x		
Recogida del diario clínico del sujeto		x	
Supervisión de la seguridad	x	x	x

^a La RSS es respondida por el investigador desconocedor del tratamiento

^b Se indica la gravedad según la EVA diariamente desde la Visita 1 hasta la Visita 2 en el diario clínico del sujeto.

5 DLQI (por sus siglas en inglés): Índice de Calidad de Vida Dermatológica
EVA: Escala Visual Analógica

Visita 1 (visita en situación inicial):

10 Se completan los trámites de reclutamiento y consentimiento. Un segundo investigador desconocedor de la asignación del tratamiento realiza la RSS de situación inicial. El sujeto indica un DLQI y la gravedad general de la rosácea según la EVA. El sujeto es aleatorizado dentro del estudio, y se explica al sujeto los trámites para solicitar el tratamiento asignado. Se proporciona un "diario clínico del sujeto" al sujeto y se le instruye sobre cómo cumplimentarlo. El sujeto introduce diariamente información sobre la aplicación del tratamiento e indica una evaluación subjetiva de la gravedad de la rosácea mediante la EVA, desde la visita en situación inicial hasta la visita de la semana 2.

15 Visita 2:

20 El diario clínico del sujeto se recoge en la Visita 2 (semana 2) y se revisa para verificar que esté cumplimentado. Se le pregunta al sujeto si ha experimentado algún efecto adverso, el cual se registrará y se dará a conocer según la sección "Supervisión de la seguridad". El sujeto indica la gravedad de la rosácea según la EVA e indica el DLQI. También se registra la descripción del paciente. El sujeto indica la evaluación de mejoría según la EVA. El segundo investigador, desconocedor de la asignación del tratamiento, realiza la RSS (este es el mismo investigador que realizó las evaluaciones iniciales).

Visita 3 (visita final):

25 Se le pregunta al sujeto si ha experimentado algún efecto adverso, el cual se registrará y se dará a conocer según la sección "Supervisión de la seguridad". El sujeto indica la gravedad de la rosácea según la EVA e indica el DLQI. También se registra la descripción del paciente. El sujeto indica la evaluación de la mejoría según la EVA. El segundo investigador, desconocedor de la asignación del tratamiento, realiza la RSS1 (este es el mismo investigador que realizó las evaluaciones iniciales).

Ventanas de las visitas de estudio:

30 Cada visita se realiza lo más cerca posible de la fecha programada. Si esto no es posible, entonces la Visita 2 se puede realizar el Día 14 \pm 3 días, y la Visita 3 se puede realizar el Día 56 \pm 7 días.

Atención posterior al ensayo:

Los sujetos vuelven a la atención habitual con su médico de atención primaria.

Mediciones de los resultados

Primarios:

- 5 • Proporción de sujetos que tienen una mejoría ≥ 2 en una Puntuación de Gravedad de Rosácea (RSS) de 7 puntos evaluada por el investigador en la semana 8 en comparación con la situación inicial.

Secundarios:

- Cambio en la calidad de vida relacionada con la rosácea evaluada por el sujeto utilizando el Índice de Calidad de Vida Dermatológica (DLQI) en las semanas 2 y 8 en comparación con la situación inicial.
- 10 • Mejoría global de la rosácea evaluada por el sujeto utilizando una Escala Visual Analógica (EVA) en las semanas 2 y 8
- Cambio en la gravedad global de la rosácea evaluada por el sujeto utilizando la Escala Visual Analógica (EVA) en la semana 2 en comparación con la situación inicial.
- 15 • Cambio en la RSS de 7 puntos evaluada por el investigador en la Semana 2 y en la Semana 8 en comparación con la situación inicial.
- Uso diario referido por el paciente (aplicaciones por día).
- Gravedad global de la rosácea semanal referida por el paciente (escala EVA).
- Retiradas por empeoramiento de la rosácea.

Tabla 4: Resultados del ensayo

Resultado primario	
Proporción con una mejoría ≥ 2 en la RSS en la semana 8 en comparación con la situación inicial	Riesgo relativo de la composición de la invención versus control: 2,03 (IC 95% 1,11 a 3,72), P=0,020
Resultados secundarios	
Mejoría de la rosácea evaluada por el sujeto utilizando una EVA en la semana 2	composición de la invención menos control 9,1 (3,5 a 14,7), P = 0,002
Mejoría de la rosácea evaluada por el sujeto utilizando una EVA en la semana 8	composición de la invención menos control 12,3 (5,7 a 18,9), P < 0,001
Cambio en la gravedad de la rosácea evaluada por el sujeto utilizando la EVA en la semana 2 en comparación con la situación inicial	composición de la invención menos control - 8,2 (-13,9 a -2,5), P = 0,005
Cambio en la RSS en la semana 2 en comparación con la situación inicial	composición de la invención menos control, estimación de Hodges-Lehman -1 (-1 a 0), P = 0,03
Cambio en la RSS en la semana 8 en comparación con la situación inicial	composición de la invención menos control, estimación de Hodges-Lehman -1 (-1 a 0), P = 0,005
Retiradas por empeoramiento	9/69 (13,0%) en el grupo de control, 3/68 (4,4%) en la composición del grupo de la invención

20 *Supervisión de la seguridad*

Efectos adversos:

Un efecto adverso es cualquier acontecimiento médico inadecuado en un sujeto del estudio asociado temporalmente con la participación en el ensayo y la administración de la medicación del estudio, se considere o no relacionado con

el medicamento. Por lo tanto, un efecto adverso puede ser cualquier signo, síntoma o enfermedad desfavorable e imprevisto asociado temporalmente con el uso del tratamiento del estudio.

5 Los datos de efectos adversos se recopilan y analizan con los datos de eficacia al final del estudio. Los efectos adversos graves se notifican al comité de ética según las directrices estándares. Se realizará un seguimiento de los EA y los EAG hasta su resolución o hasta que se juzguen permanentes.

Efectos Adversos Graves (EAG):

Paras los fines de este estudio, los siguientes efectos se consideran EAG:

- la muerte
- efecto potencialmente mortal
- 10 • efecto incapacitante o discapacitante permanente
- hospitalización o prolongación de la hospitalización. La hospitalización, a efectos de la notificación de EAG, se define como una admisión en el hospital y no incluye una presentación en el Departamento de Urgencias seguida de alta sin admisión o con una admisión programada
- Cualquier efecto considerado grave por el investigador del estudio

15 La notificación de EAG al Comité de Ética se lleva a cabo según las condiciones de aprobación ética para el estudio.

El embarazo en sí mismo no se considera un EAG. Cualquier anomalía congénita o defecto de nacimiento se considera un EAG.

Sistema general de atención sanitaria

Los participantes reciben habitualmente atención médica primaria durante el estudio.

20 *Potencia y métodos estadísticos*

Tamaño de la muestra y potencia del estudio:

Para 136 participantes se admite una tasa de abandono del 10%. El análisis de 124 participantes proporciona al menos un 80% de potencia con un 5% de significancia para detectar una diferencia del 25% en las tasas de respuesta entre los grupos.

25 Referencias

¹ Elewski, Boni E., Alan B. Fleischer Jr y David M. Pariser "A comparison of 15% azelaic acid gel and 0.75% metronidazole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea: results of a randomized trial" Archives of dermatology 139.11 (2003): 1444.

30 ² Finlay, A.Y. and Khan, G.K. "Dermatology Life Quality Index (DLQI) - a simple practical measure for routine clinical use" Clin Exp Dermatol. 1994; 19: 210-216.

Cuando en la descripción anterior se hace referencia a números enteros que tengan equivalentes conocidos, esos equivalentes se incorporan en la presente memoria como si se enunciaran individualmente.

Aunque la invención se ha descrito en relación con formas de realización específicas preferidas, cabe señalar que la invención, según se reivindica, no debe limitarse indebidamente a dichas formas de realización específicas.

35 APLICACIÓN INDUSTRIAL

La invención se refiere a composiciones que comprenden miel y glicerina, métodos para preparar dichas composiciones y su uso para el tratamiento o prevención de enfermedades de la piel tales como acné, rosácea o dermatitis del pañal.

REIVINDICACIONES

1. Composición de miel que comprende:

del 85% p/p de miel de kanuka al 95% p/p de miel de kanuka; y
del 5% p/p de glicerina al 15% p/p de glicerina.
- 5 2. Composición de miel según la reivindicación 1 que comprende el 90% p/p de miel de kanuka y el 10% p/p de glicerina.
3. Composición de miel según la reivindicación 1 o reivindicación 2 que es estable cuando se almacena a temperaturas por debajo de la temperatura ambiente.
- 10 4. Composición de miel según la reivindicación 1 o reivindicación 2 que es estable cuando se almacena a temperaturas por encima de la temperatura ambiente.
5. Composición de miel según las reivindicaciones 1 a 4 que tiene una actividad total medida contra *Staphylococcus aureus* NZRM 87, ATCC 9144, y se expresa como % de fenol equivalente de al menos el 18% de fenol.
- 15 6. Método para preparar una composición de miel que incluye la etapa de mezclar miel de kanuka con glicerina en una relación de miel de kanuka a glicerina de 85% p/p de miel de kanuka : 15% p/p de glicerina a 95% p/p de miel de kanuka : 5% p/p de glicerina.
7. Método según la reivindicación 6 en donde la relación de miel de kanuka a glicerina es 90% p/p de miel de kanuka : 10% p/p de glicerina.
8. Composición de miel producida por el método de la reivindicación 6 o la reivindicación 7.
- 20 9. Método para mejorar la estabilidad ante variaciones de temperatura de una miel de kanuka que incluye la etapa de mezclar la miel de kanuka con glicerina en una relación de miel de kanuka a glicerina de 85% p/p de miel de kanuka : 15% p/p de glicerina a 95% p/p de miel de kanuka : 5% p/p de glicerina.
10. Método según la reivindicación 9 en donde la relación de miel de kanuka a glicerina es 90% p/p de miel de kanuka : 10% p/p de glicerina.
11. Preparación tópica que comprende una composición de miel según las reivindicaciones 1 a 5.
- 25 12. Composición de miel según las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno de la piel.
13. Composición de miel para su uso según la reivindicación 12 en donde el trastorno de la piel se selecciona del grupo que consiste en acné, dermatitis del pañal y rosácea.
- 30 14. Composición de miel para su uso según la reivindicación 12 en donde el trastorno de la piel es causado por el virus del herpes simple 1 o 2.
15. Composición de miel para su uso según la reivindicación 13 en donde el trastorno de la piel es rosácea.