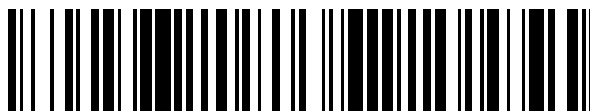


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 788**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/405** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2009 E 09765946 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2015 EP 2311454**

54 Título: **Composición farmacéutica dermatológica para el tratamiento de patologías de inflamación de la piel, tales como dermatitis, dermatitis atópica, vitíligo, alopecia areata, acné, psoriasis y prurito, y combinaciones de las mismas**

30 Prioridad:

**20.06.2008 ES 200801861**

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

**24.06.2015**

73 Titular/es:

**UMBERT MILLET, IGNACIO (100.0%)  
Pl. Manuel Corachán 4  
08017 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**UMBERT MILLET, IGNACIO**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**Observaciones :**

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

**ES 2 538 788 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica dermatológica para el tratamiento de patologías de inflamación de la piel, tales como dermatitis, dermatitis atópica, vitiligo, alopecia areata, acné, psoriasis y prurito, y combinaciones de las mismas.

5

### Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica dermatológica para el tratamiento de patologías inflamatorias de la piel, tales como, por ejemplo, dermatitis, dermatitis atópica, vitiligo, alopecia areata, acné, psoriasis y prurito, y combinaciones de las anteriores, del tipo de las que contienen por lo menos un antiinflamatorio de base, tal como, por ejemplo, indometacina.

10

### Antecedentes de la invención

En dermatología, hoy en día, son frecuentes múltiples patologías de tipo inflamatorio de origen neurogénico. Estas patologías pueden ser dermatitis, dermatitis atópica, vitiligo, alopecia areata, acné, psoriasis y prurito, etc., según se produzcan alteraciones inmunológicas, activaciones genéticas, infecciones, destrucción de melanocitos, destrucción del inmunoprivilegio del folículo piloso, etc.

15

Actualmente, existen múltiples formas de realización de medicamentos para el tratamiento de cada una de estas patologías, basadas principalmente en la utilización de un antiinflamatorio, tal como la indometacina, el ibuprofeno (aunque éste es muy fotosensible), sus equivalentes, o corticoides, de forma tópica.

20

En dermatología, no es frecuente la administración de combinaciones de principios activos. Esto se debe por lo general a la dificultad encontrada por el experto en la materia durante la combinación de dos o más principios activos por lo que se refiere a la estabilidad química y a las interacciones que los productos medicamentosos pueden causar al estar presentes en la misma formulación (véase, el documento de patente FR2848454 de L'Oréal).

25

Existe, pues, en dermatología la idea generalizada de que la asociación de principios activos no es generalmente eficaz contra las enfermedades dermatológicas.

30

Por lo tanto, las formulaciones contra patologías de tipo inflamatorio en dermatología se basan en antiinflamatorios, corticoides solos o combinados (por ejemplo con doxepina, por ejemplo en la patente CN1363276) de potente acción, no exentos de efectos secundarios.

35

El documento WO 2006/096360 (A1) describe composiciones de gel tópicos alcohólicas que resultan útiles para suministrar niveles terapéuticos de un AINE en y por debajo de la piel. Las composiciones comprenden un fármaco tópicamente activo, un disolvente alcohólico, un agente espesante polimérico, y opcionalmente, un agente queratolítico. En una forma de realización, se consigue una excelente viscosidad para la aplicación dérmica sin necesidad de una etapa de neutralización del pH de la composición. Asimismo, se divulgan composiciones tópicas alcohólicas y sin alcohol que comprenden un profármaco AINE. Las composiciones resultan particularmente útiles para el tratamiento de la *pseudofoliculitis barbae*.

40

El documento WO 2008/030359 (A2) describe composiciones tópicas que son útiles para suministrar un nivel terapéutico de un AINE a un objetivo en un individuo con una afección inflamatoria local. La composición comprende un fármaco y un sistema disolvente, en el que el sistema disolvente comprende por lo menos dos alcoholes disolventes y en el que el sistema disolvente está presente en una cantidad suficiente para solubilizar el fármaco, el sistema disolvente es un sistema de alcohol inferior, y la composición es una composición de fase única. Los sistemas disolventes ejemplificativos son aquellos para los cuales uno de entre dichos por lo menos dos alcoholes disolventes es polietilenglicol, glicerina, butilenglicol, dipropilenglicol, propilenglicol, etanol, isopropanol, o un derivado de los mismos. La afección local inflamatoria puede ser *pseudofoculitis barbae*, dermatitis, psoriasis, heridas o quemaduras solares.

50

La presente invención tiene por finalidad dar a conocer un compuesto farmacéutico que supere esta barrera, y que sea adecuado para un tratamiento muy eficaz de múltiples patologías, concomitantes o no, de tipo inflamatorio, principalmente, aunque no exclusivamente, derivadas de las nuevas etiologías conocidas, por ejemplo por sobrecarga alostática por estrés neuroinmunoendocrino.

55

### Sumario de la invención

60

Con este fin, el objetivo de la presente invención es una nueva composición farmacéutica dermatológica para el tratamiento de patologías de inflamación de la piel, tales como por ejemplo dermatitis, dermatitis atópica, vitiligo, alopecia areata, acné, psoriasis y prurito que comprende un antiinflamatorio tal como indometacina, caracterizada por que comprende además

65

- una combinación de antioxidantes tópicos para potenciar el efecto antiinflamatorio, mediante la activación

- del receptor de Peroxisoma-Proliferador-Activado gamma (PPAR- $\gamma$ ); y
- uno o varios principios activos opcionales seleccionados alternativamente de entre:
- por lo menos un corticoide; y
- un antibiótico.

5 Las composiciones según la invención comprenden también preferentemente por lo menos una sustancia antioxidante con efecto antiproliferativo de queratinocitos, y una sustancia bloqueante del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) o de otras citoquinas estimulantes de la reacción inflamatoria, también con efecto antiproliferativo.

10 La sustancia antioxidante preferida con efecto antiproliferativo de queratinocitos es el manganeso, particularmente en el caso de la psoriasis, y la sustancia bloqueante del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), también con efecto antiproliferativo, preferida, es la pentoxifilina. El manganeso forma parte de enzimas, tales como la superóxido dismutasa SOD, que presentan una gran capacidad antioxidante y de protección frente a radicales libres, con efecto antiproliferativo.

15 El manganeso y la pentoxifilina se incluyen en proporciones en peso de hasta el 5%.

De acuerdo con otra característica de la presente invención, por lo menos uno de los antioxidantes tópicos es un activador del Receptor de Peroxisoma-Proliferador-Activado gamma (PPAR- $\gamma$ ), tal como, el ácido lipoico.

20 En una primera variante del fármaco, destinado en particular al tratamiento de la dermatitis, dermatitis atópica, vitiligo, alopecia areata, psoriasis y prurito, dichos principios activos opcionales son los corticoides.

25 En una segunda variante, los corticoides son sustituidos por un antibiótico, para el tratamiento del acné, en tanto que proceso inflamatorio de la piel.

En caso de tratarse de corticoides, puede emplearse clobetasol propionato, en especial para el tratamiento de vitiligo, alopecia areata, y psoriasis, en una concentración decreciente con disminución de la intensidad patológica, preferentemente entre 0,1 y 0% en peso.

30 Para el tratamiento de la dermatitis y la dermatitis atópica, los corticoides son preferentemente una combinación de hidrocortisona y triamcinolona acetónido, en especial en una concentración decreciente con disminución de la intensidad patológica, entre 0,5 y 0% en peso.

35 Según otra característica de la presente invención, en la primera variante puede adicionarse doxepina, en especial para el tratamiento de la dermatitis atópica, en especial entre un 0 y un 5% en peso.

40 Los antioxidantes tópicos se seleccionan de entre: quercetina, catequinas de té verde, ácido lipoico, curcumina, palmitato ascorbilo, Coenzima Q10, resveratrol, pycnogenol<sup>®</sup>, L-carnosina, taurina, vitamina E, vitamina C, extracto de papaya, isoflavonas y licopeno. También se prevé emplear manganeso como antioxidante en el caso de la psoriasis.

Las combinaciones preferidas de antioxidantes tópicos de las formulaciones de la presente invención son:

- 45 - 5% palmitato ascorbilo; 5% vitamina E; y 3% licopeno,
- 1% licopeno; 5% vitamina E; y 3% vitamina C,
- 1% resveratrol,
- 3-5% ácido lipoico,
- 3% Coenzima Q10; 5% vitamina E; y 5% taurina,
- 50 - C.s.p % extracto de papaya,
- 0,5% Catequinas té verde,
- 1% pycnogenol<sup>®</sup>; 3% vitamina C; y 5% palmitato ascorbilo,
- 1% curcumina,
- 2% L-carnosina; 3% vitamina C; 5% vitamina E; y 5% palmitato ascorbilo,
- 55 - 5% isoflavonas; 0,5% catequinas té verde; 5% y palmitato ascorbilo, y
- 1% quercetina,

que el facultativo seleccionará en función de la intensidad de la patología inflamatoria.

60 La composición farmacéutica dermatológica de la presente invención puede comprender además

- un emoliente seleccionado de entre: glicerina, aloe vera, propilenglicol, y ácido láctico,
- un coadyuvante del antiinflamatorio, tal como omega-3,

65

- un antifúngico, tal como ketoconazol, y
- L-carnitina.

5 En el caso de la primera variante, con corticoides, la composición farmacéutica según la invención puede incorporar además un antibiótico, tal como gentamicina, ciprofloxacino, clindamicina, o equivalentes.

En el caso de la segunda opción, exenta de corticoides, el antibiótico es preferentemente seleccionado de entre el grupo constituido por: ciprofloxacino, clindamicina, sulfacetamida sódica, gentamicina y eritromicina.

10 En ambos casos, el fármaco según la invención puede contener además nicotinamida.

15 Las nuevas composiciones farmacéuticas dermatológicas de la presente invención son totalmente inventivas, pues hasta el momento, todo induciría a pensar al dermatólogo experto en la materia que la asociación de estos componentes tendría un efecto contraproducente o antisinérgico.

20 Los efectos de una combinación de antioxidantes son una estimulación de la activación del PPAR- $\gamma$  y un aumento de la eficacia antiinflamatoria. Así, en general las formulaciones resultantes de la presente invención, permiten disminuir las proporciones en peso de sustancia agresivas tales como los corticoides, antibióticos y la eficaz doxepina, al tiempo que cada uno de los ingredientes actúa sobre una o unas pocas patologías específicas, sorprendentemente potenciándose, posiblemente por un efecto sinérgico, el efecto antiinflamatorio y permitiendo la formulación de acuerdo con la intensidad de cada patología.

#### 25 Descripción de formas de realización preferidas

El objetivo de la invención es un producto medicamentoso útil para el tratamiento de patologías inflamatorias de la piel, tales como, por ejemplo, la dermatitis, dermatitis atópica, vitíligo, alopecia areata, acné, psoriasis, prurito, etc., que comprende los siguientes principios activos,

- 30 - un antiinflamatorio de base, tal como indometacina,
- uno o varios antioxidantes con efecto antiproliferativo de los queratinocitos,
- una sustancia antiproliferativa y bloqueante del TNF- $\alpha$  (u otras citoquinas provocadoras de la inflamación),
- 35 - un principio activo seleccionado de entre:
- un antibiótico para el tratamiento del acné, en tanto que proceso inflamatorio de la piel, y
- 40 - uno o varios corticoides para el resto de patologías; y
- una combinación de antioxidantes tópico, potenciadores de la activación del PPAR- $\gamma$ .

45 Se añaden, asimismo, emolientes y excipientes adecuados.

50 El antioxidante antiproliferativo preferido es manganeso, especialmente útil para la psoriasis. Es decir, que el manganeso forma parte de enzimas, tales como la superóxido dismutasa SOD, que presentan una gran capacidad antioxidante y de protección contra los radicales libres, con efecto antiproliferativo. En este sentido, las sustancias que forman parte de enzimas tipo SOD con capacidad antioxidante deben ser interpretadas como equivalentes técnicos del manganeso.

La sustancia antiproliferativa y bloqueante del TNF- $\alpha$  preferida será la pentoxifilina, que no se aplicará en el caso del acné.

55 El corticoide es de alta potencia, clobetasol propionato, para el tratamiento de vitíligo, alopecia areata, y psoriasis, en una concentración decreciente con disminución de la intensidad patológica. Las proporciones están comprendidas entre un 0 y un 0,1% en peso de clobetasol propionato.

60 El corticoide será de potencia baja, hidrocortisona, y/o de potencia mediana, triamcinolona acetónido, para el tratamiento de la dermatitis atópica, en una concentración decreciente con disminución de la intensidad patológica. Contendrá entre 0 y un 0,5% en peso de triamcinolona acetónido, y entre un 0 y un 2% en peso de hidrocortisona.

65 Para las fases agudas de la patología las formulaciones incluirán los corticoides, aunque con una tendencia a su rápida eliminación o disminución, y para las fases de mantenimiento se suprimirán de la formulación.

Para el tratamiento de la dermatitis atópica, en la fórmula se incluirá hasta un 5% en peso de doxepina, para bloquear la inflamación, especialmente en el caso de la dermatitis atópica. Proporciones superiores al 5% podrían ser tóxicas.

- 5 Para el tratamiento de la psoriasis se incluirán proporciones variables de hasta el 5% en peso de manganeso, por su importante acción combinada antioxidante y antiproliferativa.

Más de uno de los antioxidantes tópicos es un activador del PPAR- $\gamma$ . Un ejemplo no limitativo es el ácido lipoico, cuya inclusión en una formulación tópica es totalmente novedosa.

10 En general, tal como se apreciará, una característica muy importante e innovadora de la formulación de la invención es que se formula con variedad de principios activos que bloquean los correspondientes receptores de los mastocitos, para poder controlar la inflamación múltiple con diferentes etiologías simultáneas, o de origen en el estrés neurológico, y con diferentes manifestaciones patológicas, posiblemente simultáneas.

15 Por ejemplo, el ácido lipoico regula el Receptor de Peroxisoma-Proliferador-Activado gamma (PPAR- $\gamma$ ).

Como regulador de la secreción sebácea se pueden incluir proporciones de nicotinamida.

- 20 Como excipiente se puede adicionar también propilenglicol, que actúa como solvente para aumentar la solubilidad de los principios activos.

### Ejemplos

- 25 Ejemplo 1: Familia de fórmulas antiinflamación (psoriasis, vitíligo, alopecia areata)

#### A) Principios Activos comunes (Esqueleto Fórmula).

- 30
- Corticoide:
    - Clobetasol propionato 0,05% (Alta potencia)
    - Indometacina ..... 1-3% (Antiinflamatorio)
    - Pentoxifilina ..... 1-3% (Antiproliferativo)
  - Antioxidantes (combinaciones de):
    - 35 • Ácido lipoico ..... 3-5%
    - Quercetina ..... 0,1-5%
    - Catequinas Té Verde 0,5%
    - Curcumina ..... 1%
    - Palmitato ascorbilo... 5%
    - Coenzima Q10 ..... 0,3%
    - 40 • Resveratrol ..... 1%
    - Pycnogenol® ..... 1%
    - L-carnosina ..... 2%
    - Taurina ..... 0,5%
    - Isoflavonas..... 5%
    - 45 • Licopeno ..... 1%
    - Papaya ..... C.s.p.
    - Otros antioxidantes
  - Excipientes: Base Beeler®, Orabase®, solución hidroalcohólica

#### 50 B) Principios Activos Complementarios.

- 55
- Emolientes:
    - Glicerina ..... 5-15%
    - Aloe Vera ..... 5-15%
    - Propilenglicol ..... 5-20%
    - Ácido Láctico ..... 5-12%
    - Omega3 ..... 5-10%
  - Doxepina..... 1-5%
  - Extracto de Gingseng..... 1-2%
  - 60 • Ketoconazol (Antifúngico) ..... 0,1-2%
  - Nicotinamida ..... 2%
  - L-carnitina ..... 1%
  - Gentamicina (Antibiótico)..... 0,1%
  - Manganeso (Psoriasis) ..... 0,01-5%

Ejemplo 2: Familia de fórmulas mantenimiento (psoriasis, vitíligo, alopecia areata)

A) Principios Activos comunes (Esqueleto Fórmula).

- 5
  - Indometacina ..... 1-3% (Antiinflamatorio)
  - Pentoxifilina ..... 1-3% (Antiproliferativo)
  - Antioxidantes (combinaciones de):
    - Ácido lipoico ..... 3-5%
    - Quercetina ..... 0,1-5%
- 10
  - Catequinas Té Verde 0,5%
  - Curcumina ..... 1%
  - Palmitato ascorbilo 5%
  - Coenzima Q10 ..... 0,3%
  - Resveratrol ..... 1%
- 15
  - Pycnogenol® ..... 1%
  - L-carnosina ..... 2%
  - Taurina ..... 0,5%
  - Isoflavonas..... 5%
  - Licopeno ..... 1%
- 20
  - Otros antioxidantes
  - Excipientes: Base Beeper®, Orabase®, solución hidroalcohólica

B) Principios Activos Complementarios.-

- 25
  - Emolientes:
    - Glicerina ..... 5-15%
    - Aloe Vera ..... 5- 15%
    - Propilengicol ..... 5-20%
    - Ácido Láctico ..... 5-12%
- 30
  - Omega3 ..... 5-10%
  - Doxepina..... 1-5%
  - Extracto de Gingseng ..... 1-2%
  - Ketoconazol (Antifúngico) ..... 0,1 -2%
  - Nicotinamida ..... 2%
- 35
  - L-carnitina ..... 1%
  - Gentamicina..... 0,1% (Antibiótico)
  - Manganeso (Psoriasis) ..... 0,01-5%

Ejemplo 3: Familia de fórmulas antiinflamación (dermatitis atópica, o eccematosa)

A) Principios Activos comunes (Esqueleto Fórmula).-

- 45
  - Corticoides:
    - Triamcinolona acetónido 0,1% (Potencia media)
    - Hidrocortisona 1% (Baja Potencia)
  - Indometacina ..... 1-3% (Antiinflamatorio)
  - Pentoxifilina ..... 1-3% (Antiproliferativo)
  - Antioxidantes (combinaciones de):
    - Ácido lipoico ..... 3-5%
    - Quercetina ..... 0,1-5%
- 50
  - Catequinas Té Verde 0,5%
  - Curcumina ..... 1%
  - Palmitato ascorbilo 5%
  - Coenzima Q10 ..... 0,3%
  - Resveratrol ..... 1%
- 55
  - Pycnogenol® ..... 1%
  - L-carnosina ..... 2%
  - Taurina ..... 0,5%
  - Isoflavonas..... 5%
  - Licopeno ..... 1%
  - Vitamina E ..... 1%
- 60
  - Excipientes: Base Beeper®

B) Principios Activos Complementarios

- Emolientes:
    - Glicerina ..... 5-15%
    - Aloe Vera ..... 5-15%
    - Propilengicol ..... 5-20%
    - Acido Láctico ..... 5-12%
    - Omega3 ..... 5-10%
  - Doxepina ..... 1-5%
  - Extracto de Gingseng..... 1-2%
  - Ketoconazol (Antifúngico) ..... 0,1-2%
  - Nicotinamida ..... 2%
  - Gentamicina ..... 0,1 % (Antibiótico)
- 5
- 10
- 15 Ejemplo 4: Familia de fórmulas de mantenimiento (dermatitis atópica, o eccematosa)

A) Principios Activos comunes (Esqueleto Fórmula)

- Indometacina ..... 1-3% (Antiinflamatorio)
  - Pentoxifilina ..... 1-3% (Antiproliferativo)
  - Antioxidantes (combinaciones de):
    - Ácido lipoico ..... 3-5%
    - Quercetina ..... 0,1-5%
    - Catequinas Té Verde ..... 0,5%
    - Curcumina ..... 1%
    - Palmitato ascorbilo ... 5%
    - Coenzima Q10 ..... 0,3%
    - Resveratrol ..... 1%
    - Pycnogenol® ..... 1%
    - L-carnosina ..... 2%
    - Taurina ..... 0,5%
    - Isoflavonas..... 5%
    - Licopeno ..... 1%
    - Vitamina E ..... 1%
  - Otros antioxidantes
  - Excipientes: Base Beeper®
- 20
- 25
- 30
- 35

B) Principios Activos Complementarios

- Emolientes:
    - Glicerina ..... 5-15%
    - Aloe Vera ..... 5-15%
    - Propilengicol ..... 5-20%
    - Acido Láctico ..... 5-12%
    - Omega3 ..... 5-10%
  - Doxepina..... 1-5%
  - Extracto de Gingseng..... 1-2%
  - Ketoconazol (Antifúngico) ... 0,1-2%
  - Nicotinamida ..... 2%
  - Gentamicina ..... 0,1% (Antibiótico)
- 40
- 45
- 50

Ejemplo 5: Familia de fórmulas para el tratamiento del acné

A) Principios Activos comunes (Esqueleto Fórmula)

- Antibiótico (sólo uno de ellos):
    - Ciprofloxacino ..... 1%
    - Clindamicina ..... 2%
    - Sulfacetamida sódica ..... 10%
    - Gentamicina..... 0,1%
    - Eritromicina ..... 2%
    - Nicotinamida (Vit. PP) ..... 4%
- 55
- 60

- Antioxidantes (combinaciones de):
  - Ácido lipoico ..... 3-5%
  - Quercetina ..... 0,1-5%
  - Catequinas Té Verde 0,5%
  - 5   • Curcumina ..... 1%
  - Palmitato ascorbilo 5%
  - Coenzima Q10 ..... 0,3%
  - Resveratrol ..... 1%
  - Pycnogenol® ..... 1%
  - 10   • L-carnosina ..... 2%
  - Taurina ..... 0,5%
  - Isoflavonas..... 5%
  - Licopeno ..... 1%
  - 15   • Vitamina E ..... 1%
  - Otros antioxidantes
  - Excipiente : Solución Hidroalcohólica

B) Principios Activos Complementarios

- 20   • Antiinflamatorio: Indometacina
- Propilengicol

En cada caso y para cada paciente, el médico valorará, con la periodicidad adecuada, la eventual presencia y, en su caso, la intensidad de cada una de estas patologías, y formulará la composición en función de unas u otras. Por ejemplo, si la patología preeminente es la psoriasis tenderá a incluir una mayor proporción de manganeso, con una mayor proporción de clobetasol propionato con una mayor intensidad patológica. Si es dermatitis atópica intensa, será preferible formular con doxepina y triamcinolona acetónido.

A medida que vaya mejorando el diagnóstico, se irán retirando progresivamente los corticoides, en los casos tipificados en los Ejemplos 1 y 3.

Asimismo, el facultativo formulará la combinación de los antioxidantes tópicos en función de la intensidad de la patología o patologías, la cual se valorará con una periodicidad conveniente.

35   Combinaciones (% en peso) preferidas de antioxidantes tópicos son:

Combinaciones de baja potencia para inflamaciones de intensidad baja:

- 40   Combinación 1: 5% palmitato ascorbilo; 5% vitamina E; 3% licopeno.
- Combinación 2: 1% licopeno; 5% vitamina E; 3% vitamina C

Combinaciones de media potencia para inflamaciones de intensidad media:

- 45   Combinación 3: 1% resveratrol
- Combinación 4: 3-5% ácido lipoico
- Combinación 5: 3% Coenzima Q10; 5% vitamina E; 5% taurina
- 50   Combinación 6: c.s.p. % extracto de papaya

Combinaciones de alta potencia para inflamaciones de intensidad elevada:

- 55   Combinación 7: 0,5% Catequinas té verde
- Combinación 8: 1% pycnogenol®; 3% vitamina C; 5% palmitato ascorbilo
- Combinación 9: 1% curcumina
- 60   Combinación 10: 2% L-carnosina; 3% vitamina C; 5% vitamina. E; 5% palmitato ascorbilo,
- Combinación 11: 5% isoflavonas; 0,5% catequinas té verde; 5% palmitato ascorbilo.
- 65   Combinación 12: 1% quercetina.

Son posibles también otras combinaciones de otros antioxidantes.

5 Por lo tanto, la presente invención no persigue tanto el efecto sinérgico de la asociación de dos principios activos para el tratamiento de una patología concreta (v.g. de la doxepina tópica y corticosteroides, según describen Berberian y otros), como un efecto sinérgico múltiple sobre cualquier patología en concomitancia posible con otras derivadas de las nuevas etiologías conocidas, por ejemplo por sobrecarga alostática por estrés neuroinmunoendocrino. En concreto, los antioxidantes tópicos de la combinación colaboran sinérgicamente para provocar la activación del PPAR-gamma y una consiguiente mejora del efecto antiinflamatorio. Entenderán los expertos en la materia que mediante la reformulación de la fórmula (% de corticoides y de antioxidantes tópicos), el facultativo puede controlar la inflamación, lo cual no era posible en el estado de la técnica actual.

10 Con las formulaciones de la presente invención se disminuyen recidivas, se controla la inflamación, la proliferación y la infección, sin necesidad de abusar de sustancias tóxicas con efectos secundarios, antibióticos, corticoides ni doxepina en exceso, al potenciarse, sorprendentemente, su efecto en bajas proporciones.

15 En el caso de la psoriasis y el acné, siempre se incluirá un antibiótico, puesto que las bacterias juegan un importante papel en estas patologías.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica dermatológica para su utilización en el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel, que comprende indometacina como antiinflamatorio, en la que dicha composición farmacéutica dermatológica comprende asimismo:
- una combinación de antioxidantes tópicos para potenciar el efecto antiinflamatorio,
  - 10 – uno o varios principios activos opcionales seleccionados alternativamente de entre: por lo menos un corticoide o un antibiótico, en la que por lo menos uno de los antioxidantes tópicos es un activador de receptor de Peroxisoma-Proliferador-Activado gamma (PPAR- $\gamma$ ).
- 15 2. Composición farmacéutica dermatológica para su utilización según la reivindicación 1, en la que dicho uno o más principios activos opcionales son por lo menos un corticoide para su utilización en el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel seleccionadas de entre dermatitis, dermatitis atópica, vitiligo, alopecia areata, psoriasis y prurito.
- 20 3. Composición farmacéutica dermatológica para su utilización según la reivindicación 2, en la que dicho por lo menos un corticoide es clobetasol propionato para su utilización en el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel seleccionadas de entre vitiligo, alopecia areata y psoriasis.
- 25 4. Composición farmacéutica dermatológica para su utilización según la reivindicación 2, en la que dicho por lo menos un corticoide es una combinación de hidrocortisona y triamcinolona acetónido para su utilización en el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel seleccionadas de entre dermatitis y dermatitis atópica.
- 30 5. Composición farmacéutica dermatológica para su utilización según la reivindicación 2, que comprende asimismo doxepina para su utilización en el tratamiento de la dermatitis atópica.
- 35 6. Composición farmacéutica dermatológica para su utilización según la reivindicación 1, en la que dicho uno o más principios activos son un antibiótico para su utilización en el tratamiento del acné.
7. Composición farmacéutica dermatológica según la reivindicación 1, en la que dicho antibiótico se selecciona de entre el grupo constituido por: ciprofloxacino, clindamicina, sulfacetamida sódica, gentamicina y eritromicina.
- 40 8. Composición farmacéutica dermatológica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho por lo menos un antioxidante tópico se selecciona de entre: catequinas de té verde, ácido lipoico, curcumina, palmitato ascorbilo, Coenzima Q10, resveratrol, pycnogenol®, L-carnosina, taurina, vitamina E, vitamina C, extracto de papaya, isoflavonas, manganeso, licopeno y quercetina.
- 45 9. Composición farmacéutica dermatológica según la reivindicación 8, en la que dicho por lo menos un antioxidante tópico se selecciona de entre el grupo constituido por:
- 5% palmitato ascorbilo, 5% vitamina E, y 3 % licopeno,
  - 1% licopeno; 5% vitamina E, y 3% vitamina C,
  - 1% resveratrol,
  - 3-5% ácido lipoico,
  - 3% coenzima Q10, 5% vitamina E, y 5% taurina,
  - C.s.p. % extracto de papaya,
  - 50 – 0,5% catequinas de té verde,
  - 1% pycnogenol®; 3% vitamina C; y 5% palmitato ascorbilo,
  - 1% curcumina,
  - 2% L-carnosina, 3% vitamina C, 5% vitamina E y 5% palmitato ascorbilo,
  - 5% isoflavonas, 0,5% catequinas té verde; 5% palmitato ascorbilo, y
  - 55 – 1% quercetina.
- 60 10. Composición farmacéutica dermatológica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha composición farmacéutica dermatológica comprende asimismo dicha una o varias de otras sustancias antioxidantes según la reivindicación 1 con efectos antiproliferativos de queratinocitos, y por lo menos una sustancia bloqueante del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) u otras citoquinas que desencadenan la fase aguda de la reacción inflamatoria, también con efecto antiproliferativo.
- 65 11. Composición farmacéutica dermatológica según la reivindicación 10, en la que dicha sustancia antioxidante con efecto antiproliferativo es manganeso en una proporción en peso de hasta el 5%, para su utilización en el tratamiento de la psoriasis.

12. Composición farmacéutica dermatológica según la reivindicación 10, en la que dicha por lo menos una sustancia bloqueante del factor TNF- $\alpha$  es pentoxifilina en una proporción en peso de hasta el 5%.
- 5 13. Composición farmacéutica dermatológica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un emoliente seleccionado de entre: glicerina, aloe vera, propilenglicol, y ácido láctico y/o un ácido omega-3 y/o un antifúngico y/o L-carnitina y/o nicotinamida y/o un antibiótico adicional seleccionado de entre gentamicina, ciprofloxacino, clindamicina.