

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 979 376**

51 Int. Cl.:

A61K 31/352 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
C07D 311/24 (2006.01)
A61K 36/47 (2006.01)
A61K 31/164 (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.07.2017 PCT/ES2017/070490**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.01.2018 WO18015593**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2017 E 17830533 (0)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2024 EP 3482761**

54 Título: **Composiciones de ácido cromoglicico para el tratamiento de la dermatitis**

30 Prioridad:

07.07.2016 ES 201630928

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.09.2024

73 Titular/es:

**NUTRA ESSENTIAL OTC, S.L. (100.0%)
La Granja, 1, Piso 3º
28108 Alcobendas, Madrid, ES**

72 Inventor/es:

**PALACIOS PELÁEZ, RICARDO;
ALCOVER DÍAZ, JAVIER;
RODRÍGUEZ GIL, DAVID;
PINEDA DE LA LOSA, FERNANDO;
TIANA FERRER, CONCEPCIÓN;
FERNÁNDEZ LORENZANA, LAURA;
SÁNCHEZ GARCÍA, JOSÉ ÁNGEL y
VICARIO DE LA TORRE, MARTA**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 979 376 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 ácido cromoglicico para el tratamiento de la dermatitis

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al uso dermatológico de nuevas composiciones que comprenden ácido cromoglicico o una sal o solvato del mismo.

Antecedentes de la invención

10 La dermatitis es una reacción inflamatoria aguda o crónica de la piel que puede revestir diferentes grados de gravedad. Se trata de una enfermedad en la que intervienen tanto factores constitucionales, por ejemplo una mayor sensibilidad inmunitaria y alteraciones genéticas, como multitud de factores de exposición que inducen, o ayudan a mantener y exacerbar los síntomas.

15 En términos generales, al principio de una dermatitis se aprecia un eritema edematoso, seguido por lesiones eritematosas que presentan pápulas y pápulas serosas, a lo que le sigue la formación de vesículas, pústulas, erosiones, costras y descamaciones. Cuando la dermatitis es aguda, estos estados pueden revertir con el tiempo de manera natural. Sin embargo, todo este proceso suele ser recurrente. Cuando la dermatitis se vuelve crónica, se observa adicionalmente engrosamiento de la piel, liquenificación y pigmentaciones, a menudo asociadas a picor.

La dermatitis suele dividirse en diferentes tipos, entre los cuales se encuentran la dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis seborreica, los eccemas, la psoriasis, y otros.

20 Los tratamientos actuales más comunes para la dermatitis implican identificar y evitar factores que puedan inducir o exacerbar la inflamación, así como un buen cuidado de la piel, casi siempre en combinación con el uso fármacos adecuados para tratar los síntomas de la enfermedad. Entre dichos fármacos son comúnmente empleadas las formulaciones esteroideas. Sin embargo, pese a su demostrada eficacia clínica, las formulaciones basadas en esteroides, como por ejemplo las preparaciones tópicas de corticosteroides, provocan numerosos efectos secundarios tales como el adelgazamiento excesivo de la piel, atrofia, la llamada "cara de luna llena" producida por la deposición de grasa en la cara, enrojecimiento cutáneo, hirsutismo y estrías, entre otros. Además, cuando el paciente se expone a un empleo a largo plazo de esteroides, el cuerpo suele desarrollar resistencia a los mismos e incluso se dan casos en los cuales los síntomas de la dermatitis rebrotan de manera más agresiva.

En la actualidad se emplean y conocen diferentes tipos de terapias no-esteroideas contra la dermatitis. En particular, en el estado de la técnica se sugiere el empleo del ácido cromoglicico o derivados del mismo.

30 El ácido cromoglicico es un estabilizador de mastocitos y se comercializa comúnmente en su forma de sal sódica (cromoglicato de sodio). Los usos más frecuentes de este fármaco son en el tratamiento del asma y de la conjuntivitis.

El documento WO 99/60997 A1 describe formulaciones de cromoglicato de sodio que incluyen un surfactante anfótero y un alcohol cetílico alcoxilado como ingredientes esenciales para el tratamiento de la dermatitis atópica.

35 El documento EP 0084190 A2 describe una composición que comprende ácido cromoglicico, o sales del mismo, así como un material macromolecular hidrofílico. La composición es útil en el tratamiento de heridas y lesiones de la piel que generan secreciones, tales como las que se forman con la dermatitis.

El documento EP 1040826 A1 divulga ésteres del ácido cromoglicico que son útiles en el tratamiento de dermatitis en las cuales tiene lugar un proceso alérgico.

40 EYAL, Z. et al (Int. J. Pharm. Compd., vol. 16, n.º 5, 2012, 386-393) divulga el uso tópico de cromoglicato de sodio para tratar dermatitis atópica y otras alergias cutáneas.

EBNER, F. et al. (Am. J. Clin. Dermatol., vol. 3, n.º 6, 2002, 427-433) describe el uso tópico de dexpanthenol en trastornos cutáneos.

JONES, K et al. (J. Altern. Complement. Med., vol. 9, n.º 6, 2003, 877-896) describe el uso de Croton lechleri en el tratamiento de diarrea, inflamación, picaduras de insectos, infecciones víricas y heridas.

Pese a la existencia de las diferentes formulaciones basadas en ácido cromoglicico que se sugieren en el estado de la técnica para tratar la dermatitis, existe una necesidad continua de desarrollar nuevas composiciones dermatológicas alternativas que enriquezcan el arsenal de tratamientos disponibles.

Compendio de la invención

- 5 Los autores de la presente invención han descubierto ahora una combinación de ingredientes que comprende ácido cromoglicico o una sal o un solvato del mismo, y que es apropiada para tratar la dermatitis. Se ha descubierto además que los ingredientes de la combinación actúan inesperadamente de manera sinérgica, ofreciendo así un tratamiento particularmente eficaz y/o seguro contra la dermatitis.

Por tanto, en un primer aspecto la invención está dirigida a una combinación que comprende:

- 10 a) ácido cromoglicico o una sal o solvato del mismo;
b) resina de *Croton lechleri*; y
c) pantenol,
en donde la proporción en peso entre el peso del ácido cromoglicico o la sal o solvato del mismo, y el peso de pantenol, es 2,5:2,000 o superior.

- 15 En un segundo aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la combinación del primer aspecto inventivo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la presente invención se dirige a la combinación del primer aspecto de la invención, o a la composición del segundo aspecto de la invención, para su uso como medicamento, en particular para su uso en el tratamiento o profilaxis de la dermatitis atópica.

- 20 Es igualmente objeto de la presente invención el uso cosmético (no terapéutico) de la combinación del primer aspecto de la invención, o de la composición del segundo aspecto de la invención, en el tratamiento de la piel para aliviar los efectos derivados de la dermatitis atópica.

Breve descripción de las figuras

- 25 **Figura 1.** Se muestran los cambios en espesor de oreja durante la fase de sensibilización y durante la posterior fase de tratamiento del ensayo descrito en el Ejemplo 2. Cada entrada se corresponde con un grupo de ratones y representa la media del espesor de oreja contabilizada a partir del espesor de oreja de todas las orejas colectadas en dicho grupo.

- 30 **Figura 2.** Se muestran los cambios en espesor de oreja durante la fase de sensibilización y durante la posterior fase de tratamiento del ensayo descrito en el Ejemplo 3. Cada entrada se corresponde con un grupo de ratones y representa la media del espesor de oreja contabilizada a partir del espesor de oreja de todas las orejas colectadas en dicho grupo.

Figura 3. Se muestran los cambios en niveles de PAR2 en tejido de oreja de ratón tras el tratamiento con las composiciones de la presente invención.

- 35 **Figura 4.** Se muestran los cambios en niveles de TRVP4 en tejido de oreja de ratón tras el tratamiento con las composiciones de la presente invención.

Figura 5. Se muestran los cambios en niveles de TNF-alfa en tejido de oreja de ratón tras el tratamiento con las composiciones de la presente invención.

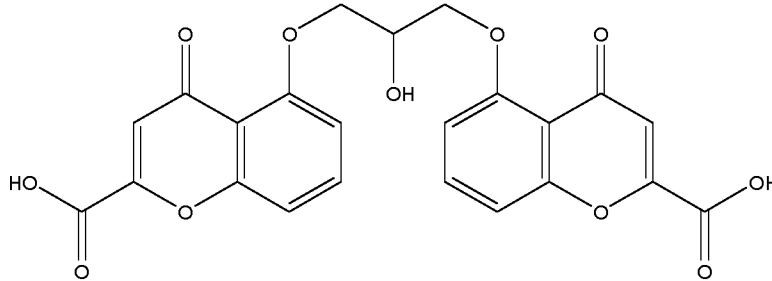
Descripción detallada de la invención

Un objeto de la presente invención es una combinación que comprende:

- 40 a) ácido cromoglicico o una sal o solvato del mismo;
b) resina de *Croton lechleri*; y
c) pantenol
en donde la proporción en peso entre el peso del ácido cromoglicico o la sal o solvato del mismo, y el peso de pantenol, es 2,5:2,000 o superior.

- 45 Ácido cromoglicico

La combinación de la presente invención comprende ácido cromoglicico o una sal o solvato del mismo. El ácido cromoglicico (nombre IUPAC: Ácido 5,5'-(2-hidroxiopropano-1,3-diil)bis(oxi)bis(4-oxo-4H-cromona-2-Carboxílico) es un estabilizador de mastocitos conocido típicamente por su utilidad en el tratamiento del asma y de la conjuntivitis. La fórmula del compuesto es la siguiente:



5

El ácido cromoglicico puede obtenerse de fuentes comerciales o prepararse por procedimientos de síntesis química descritos en el estado de la técnica o variaciones de los mismos que entran dentro del conocimiento común del experto en la materia. Por ejemplo, el ácido cromoglicico puede prepararse tal y como se describe en la solicitud de patente EP 1040826 A1.

10 En el contexto de la presente invención, la sal del ácido cromoglicico, es una sal farmacéuticamente aceptable. Se entiende por sal farmacéuticamente aceptable cualquier sal que se tolera fisiológicamente cuando se usa de manera apropiada para un tratamiento, aplicado o usado, particularmente, en seres humanos y/o mamíferos. Preferiblemente, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal dermatológicamente aceptable, es decir, es una sal
15 apta para aplicarse sobre la piel que no presenta problemas de toxicidad, incompatibilidad, irritación, respuesta alérgica o similar.

Preferiblemente, la sal es una sal en la cual el ácido cromoglicico forma el anión, preferiblemente, y donde aplique, por desprotonación de al menos un grupo carboxílico y/o hidroxilo, y el contracción es un metal alcalino o alcalinotérreo, o un catión amonio. Preferiblemente, el contracción es un metal alcalino. Más preferiblemente, el contracción es el sodio o el potasio. Aún más preferiblemente, el contracción es el sodio.

20 Preferiblemente, la sal es una sal del ácido cromoglicico en la cual uno o ambos de los grupos carboxílicos y/o el grupo hidroxilo secundario se encuentran en estado desprotonado, y el contracción es un metal alcalino o alcalinotérreo, o un catión amonio. Preferiblemente, el contracción es un metal alcalino. Más preferiblemente, el contracción es el sodio o el potasio. Aún más preferiblemente, el contracción es el sodio.

25 Más preferiblemente, la sal es una sal del ácido cromoglicico en la cual los grupos carboxílicos se encuentran en estado desprotonado, y el contracción es un metal alcalino o alcalinotérreo, o un catión amonio. Preferiblemente, el contracción es un metal alcalino. Más preferiblemente, el contracción es el sodio o el potasio. Aún más preferiblemente, el contracción es el sodio.

30 En una realización particularmente preferida, el ácido cromoglicico es el cromoglicato de sodio, que puede ser monosódico o disódico, es decir la sal del ácido cromoglicico en la cual respectivamente uno o ambos grupos carboxílicos se encuentran en estado desprotonado, y el contracción (de cada grupo carboxílico desprotonado) es el sodio. Preferiblemente, el ácido cromoglicico es el cromoglicato disódico (DSCG, de sus siglas en inglés *disodium cromoglycate*).

35 Las sales anteriormente mencionadas se pueden obtener a partir de fuentes comerciales o prepararse según procedimientos ampliamente conocidos en el campo de la invención. Por ejemplo, las sales en las cuales el contracción de los grupos carboxílicos es un metal alcalino o alcalinotérreo pueden prepararse reaccionando el ácido cromoglicico con hidróxidos o alcóxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos en un disolvente apropiado.

40 En el contexto de la presente invención, el solvato del ácido cromoglicico, aún más preferiblemente del cromoglicato disódico, es cualquier forma en la que dicho compuesto está unido mediante un enlace no covalente a otra molécula (normalmente un disolvente polar), incluyendo especialmente hidratos y alcoholatos, como por ejemplo, metanolato. Un solvato preferido es el hidrato.

Resina de Croton Lechleri

Croton lechleri es el nombre científico del árbol denominado "sangre de drago", perteneciente a la familia de las *Euphorbiaceae*. De dicho árbol se extrae una resina cuyos componentes más activos son proantocianidinas y el

alcaloide taspina. Otros componentes de la resina son lignanos, ácidos grasos poliinsaturados, pigmentos y flavonoides.

5 En el artículo de revisión de K. Jones, *Review of Sangre de Drago (Croton Lechleri) - A South American Tree Sap in the Treatment of Diarrhea, Inflammation, Insect Bites, Viral Infections, and Wounds: Traditional Uses to Clinical Research*, J. Altern. Complem. Med., 2003, 9(6), 877-896, se describen las propiedades y aplicaciones tradicionales de la resina de *C. lechleri*.

La resina de *C. lechleri* se puede encontrar comercialmente, por ejemplo en forma de solución hidroglicólica (agua y propilenglicol), bajo la denominación Dragon's Blood, de la compañía Cobiosa, estando el contenido en resina comprendido entre el 1% y el 5% en peso.

10 Por tanto, en una realización, la resina de *C. lechleri* comprendida en la combinación de la invención es una solución hidroglicólica, preferiblemente a partir de agua y propilenglicol. Preferiblemente, esta solución hidroglicólica comprende la resina en un contenido en peso de entre el 1% y el 5%.

Pantenol

15 El pantenol es un compuesto que pertenece al grupo de la vitamina B y se transforma a ácido pantoténico (vitamina B₅) en la piel, por ello también es denominado provitamina B₅.

Dicho compuesto es bien conocido en la industria cosmética, ya que se viene empleando hace años como agente hidratante de la piel.

20 El pantenol es un compuesto químico que tiene un átomo de carbono quiral, existiendo por ello en dos formas enantioméricas, de las cuales solamente el D-pantenol (dexpantenol) es activo biológicamente. No obstante, ambos enantiómeros presentan actividad hidratante y en composiciones cosméticas se puede emplear tanto el D-pantenol como la mezcla racémica que incluye D-pantenol y L-pantenol.

En una realización preferida, en la combinación de la invención, el pantenol se selecciona entre D-pantenol y la mezcla racémica, y preferentemente se emplea D-pantenol.

Combinaciones

25 En una realización, la proporción entre la resina de *Croton lechleri* y el pantenol se encuentra comprendida entre 1:500 y 1:2, expresada en peso:peso, preferentemente entre 1:200 y 1:10, en especial entre 1:100 y 1:20, con especial preferencia entre 1:50 y 1:30, y en particular entre 1:50 y 1:40, más particularmente entre 1:45 y 1:44.

30 La combinación del peso de la resina de *Croton lechleri* y el pantenol forma el peso B. En una realización preferida, la proporción en peso entre el peso del ácido cromoglicólico (o una sal o solvato del mismo), preferiblemente del cromoglicato disódico (o un solvato del mismo); y el peso B es de 2,5:2,045 o superior (entendiéndose por superior que se incrementa el peso de ácido cromoglicólico o reduce el peso B), de 4,5:2,045 o superior; o de 4,9:2,045 o superior. Más concretamente la proporción es de entre 2,5:2,045 y 10:2,045; de entre 4,5:2,045 y 10:2,045; o de entre 4,9:2,045 y 10:2,045. Más concretamente la proporción es de entre 2,5:2,045 y 5,5:2,045; de entre 4,5:2,045 y 5,5:2,045; o de entre 4,9:2,045 y 5,5:2,045. Más concretamente la proporción es de entre 2,5:2,045 y 5,1:2,045; de entre 4,5:2,045 y 5,1:2,045; o de entre 4,9:2,045 y 5,1:2,045.

40 En la presente invención, la proporción en peso entre el peso del ácido cromoglicólico (o una sal o solvato del mismo), preferiblemente del cromoglicato disódico (o un solvato del mismo); y el peso del pantenol es de 2,5:2,000 o superior (entendiéndose por superior que se incrementa el peso de ácido cromoglicólico o reduce el peso del pantenol); de 4,5:2,000 o superior; o de 4,9:2,000 o superior. Más concretamente la proporción es de entre 2,5:2,000 y 10:2,000; de entre 4,5:2,000 y 10:2,000; o de entre 4,9:2,000 y 10:2,000. Más concretamente la proporción es de entre 2,5:2,000 y 5,5:2,000; de entre 4,5:2,000 y 5,5:2,000; o de entre 4,9:2,000 y 5,5:2,000. Más concretamente la proporción es de entre 2,5:2,000 y 5,1:2,000; de entre 4,5:2,000 y 5,1:2,000; o de entre 4,9:2,000 y 5,1:2,000.

45 En una realización preferida, la proporción en peso entre el peso del ácido cromoglicólico (o una sal o solvato del mismo), preferiblemente del cromoglicato disódico (o un solvato del mismo); y el peso de la resina de *Croton lechleri* es de 2,5:0,045 o superior (entendiéndose por superior que se incrementa el peso de ácido cromoglicólico o reduce el peso de la resina de *Croton lechleri*); de 4,5:0,045 o superior; o de 4,9:0,045 o superior. Más concretamente la proporción es de entre 2,5:0,045 y 10:0,045; de entre 4,5:0,045 y 10:0,045; o de entre 4,9:0,045 y 10:0,045. Más concretamente la proporción es de entre 2,5:0,045 y 5,5:0,045; de entre 4,5:0,045 y 5,5:0,045; o de entre 4,9:0,045 y 5,5:0,045. Más concretamente la proporción es de entre 2,5:0,045 y 5,1:0,045; de entre 4,5:0,045 y 5,1:0,045; o de entre 4,9:0,045 y 5,1:0,045.

En una realización particular, la combinación de la invención consiste esencialmente en:

- 5
- a) ácido cromoglicólico (o una sal o solvato del mismo), preferiblemente el cromoglicato disódico (o un solvato del mismo);
 - b) resina de *Croton lechleri*;
 - c) pantenol.

Según esta realización, la combinación no puede comprender ingredientes adicionales que sean ingredientes activos contra la dermatitis.

En una realización particular, la combinación de la invención consiste en:

- 10
- a) ácido cromoglicólico (o una sal o solvato del mismo), preferiblemente el cromoglicato disódico (o un solvato del mismo);
 - b) resina de *Croton lechleri*;
 - c) pantenol.

Las combinaciones de la presente invención pueden comprender ingredientes adicionales.

15

En una realización particular, la combinación de la invención comprende gel de aloe vera. El gel de aloe vera se obtiene de la planta suculenta *Aloe barbadensis* de la familia *Asphodelaceae*. Las hojas de dicha planta están compuestas de tres capas: una protección coriácea exterior, una capa fibrosa debajo de esta y un corazón gelatinoso donde almacena sus reservas de agua y con el que se preparan productos dermatológicos y cosméticos. En el mercado se puede encontrar el gel de aloe vera extraído de la planta con un contenido en sólidos de aproximadamente el 0,5% en peso, y que se denomina gel 1:1. También se puede encontrar en forma de gel

20

concentrado al que se le ha extraído una parte del agua. Por ejemplo, el gel concentrado 2:1 tiene contenido en sólidos de aproximadamente el 1% en peso; el gel concentrado 10:1 tiene un contenido en sólidos de aproximadamente el 5% en peso; el gel concentrado 40:1 tiene un contenido en sólidos de aproximadamente el 20% en peso. También se encuentran productos atomizados 100:1 y 200:1, que permiten reconstituir el gel original al mezclar una parte del mismo y 99 partes de agua o 1 parte y 199 partes de agua respectivamente.

25

En el contexto de la invención preferentemente se emplea un gel de aloe vera concentrado 10:1, de manera que la combinación de 1 parte de dicho gel con 9 partes de agua conduce al gel original de la planta.

En otra realización particular, la combinación de la invención comprende aceite de Rosa mosqueta.

30

La Rosa mosqueta es una planta perteneciente a la familia *Rosaceae*, que engloba a tres especies: *Rosa moschata*, *Rosa canina* y *Rosa rubiginosa*. Es un arbusto de ramas delgadas, flexibles y muy espinosas, que puede sobrepasar los 2 metros de altura. En la actualidad se encuentra extendida por diversas zonas del planeta, en especial en regiones de clima templado. El aceite se extrae de las semillas que contienen sus frutos.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a una combinación tal y como se definió anteriormente, que adicionalmente comprende:

- d) gel de aloe vera y/o aceite de Rosa mosqueta.

35

En una realización particular, la combinación de la invención consiste esencialmente en:

- a) ácido cromoglicólico (o una sal o solvato del mismo), preferiblemente el cromoglicato disódico (o un solvato del mismo);
 - b) resina de *Croton lechleri*;
 - c) pantenol; y
 - d) gel de aloe vera y/o aceite de Rosa mosqueta.
- 40

Según esta realización, la combinación no puede comprender ingredientes adicionales que sean ingredientes activos contra la dermatitis.

En una realización particular, la combinación de la invención consiste en:

- 45
- a) ácido cromoglicólico (o una sal o solvato del mismo), preferiblemente el cromoglicato disódico (o un solvato del mismo);
 - b) resina de *Croton lechleri*;
 - c) pantenol; y

d) gel de aloe vera y/o aceite de Rosa mosqueta.

5 En una realización preferida, la proporción en peso entre el peso del ácido cromoglúcido (o una sal o solvato del mismo), preferiblemente del cromoglicato disódico (o un solvato del mismo); y el peso del gel de aloe vera (preferiblemente del concentrado 10:1) es de 2,5:3,000 o superior (entendiéndose por superior que se incrementa el peso de ácido cromoglúcido o reduce el peso del gel de aloe vera); de 4,5:3,000 o superior; o de 4,9:3,000 o superior. Más concretamente la proporción es de entre 2,5:3,000 y 10:3,000; de entre 4,5:3,000 y 10:3,000; o de entre 4,9:3,000 y 10:3,000. Más concretamente la proporción es de entre 2,5:3,000 y 5,5:3,000; de entre 4,5:3,000 y 5,5:3,000; o de entre 4,9:3,000 y 5,5:3,000. Más concretamente la proporción es de entre 2,5:3,000 y 5,1:3,000; de entre 4,5:3,000 y 5,1:3,000; o de entre 4,9:3,000 y 5,1:3,000.

10 En una realización preferida, la proporción en peso entre el peso del ácido cromoglúcido (o una sal o solvato del mismo), preferiblemente del cromoglicato disódico (o un solvato del mismo); y el peso del aceite de Rosa mosqueta es de 2,5:0,500 o superior (entendiéndose por superior que se incrementa el peso de ácido cromoglúcido o reduce el peso del aceite de Rosa mosqueta); de 4,5:0,500 o superior; o de 4,9:0,500 o superior. Más concretamente la proporción es de entre 2,5:0,500 y 10:0,500; de entre 4,5:0,500 y 10:0,500; o de entre 4,9:0,500 y 10:0,500. Más concretamente la proporción es de entre 2,5:0,500 y 5,5:0,500; de entre 4,5:0,500 y 5,5:0,500; o de entre 4,9:0,500 y 5,5:0,500. Más concretamente la proporción es de entre 2,5:0,500 y 5,1:0,500; de entre 4,5:0,500 y 5,1:0,500; o de entre 4,9:0,500 y 5,1:0,500.

Composiciones

20 También es objeto de la invención una composición farmacéutica que comprende la combinación de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Se entiende por vehículo farmacéuticamente aceptable un vehículo que se tolera fisiológicamente cuando se usa de manera apropiada para un tratamiento, aplicado o usado, particularmente, en seres humanos y/o mamíferos, es decir un vehículo que no presenta problemas de toxicidad, incompatibilidad, irritación, respuesta alérgica o similar, y que no presenta incompatibilidades con los ingredientes de la combinación de la invención. Preferiblemente, la composición farmacéutica es una composición dermatológica, y el vehículo farmacéuticamente aceptable es un vehículo dermatológicamente aceptable. Se entiende por composición dermatológica una composición farmacéutica apta para tratar y/o prevenir condiciones de la piel, y se entiende por vehículo dermatológicamente aceptable un vehículo apto para aplicarse sobre la piel que no presenta problemas de toxicidad, incompatibilidad, irritación, respuesta alérgica o similar en la piel.

En una realización preferida, las composiciones de la invención comprenden:

- 30
- entre un 4,7% y un 27% en peso de la combinación de la invención; y
 - entre un 95,3% y un 73% en peso del vehículo farmacéuticamente aceptable;

ajustándose los porcentajes de los componentes de modo que el balance sea del 100%.

35 Preferiblemente, el peso de la combinación de la invención respecto del peso total de la composición es de entre el 5 y el 20%, en especial de entre el 7 y el 15%, en particular de entre el 10 y el 11%, y aún más particularmente de entre el 10,5 y el 10,6%.

En una realización, el peso del ácido cromoglúcido (o una sal o solvato del mismo), preferiblemente del cromoglicato disódico (o un solvato del mismo), es de entre el 0,01%, 0,1%, 1% y el 30% respecto del peso total de la composición. En otra realización es de entre el 0,01%, 0,1%, 1% y el 20%. En otra realización es de entre el 0,01%, 0,1%, 1% y el 10%.

40 En una realización preferida, el peso del ácido cromoglúcido (o una sal o solvato del mismo), preferiblemente el cromoglicato disódico (o un solvato del mismo), es del 2,5%, 3%, 3,5%, 4% o 4,5% o superior respecto del peso total de la composición. En otra realización preferida, el peso es de entre el 2,5%, 3%, 3,5%, 4% o 4,5%, y el 10% respecto del peso total de la composición. En otra realización más particular, el peso es de entre el 2,5%, 3%, 3,5%, 4% o 4,5%, y el 8%. En otra realización más particular, el peso es de entre el 2,5%, 3%, 3,5%, 4% o 4,5%, y el 7%.

45 En otra realización más particular, el peso es de entre el 2,5%, 3%, 3,5%, 4% o 4,5%, y el 6%. En otra realización más particular, el peso es de entre el 2,5%, 3%, 3,5%, 4% o 4,5%, y el 5,5%. En otra realización más particular, el peso es de entre el 2,5%, 3%, 3,5%, 4% o 4,5%, y el 5,1%. En otra realización más particular, el peso es de entre el 2,5%, 3%, 3,5%, 4% o 4,5%, y el 5%. En una realización aún más particular, el peso es de entre el 4,5% y el 5,5%. En una realización incluso más particular, el peso es de entre el 4,9% y el 5,1%.

50 Tal y como se indicó anteriormente, el peso de la resina de *Croton lechleri* más el peso del pantenol, preferiblemente D-pantenol, es el peso B. En una realización, el peso B es del 0,2-12% respecto del peso total de la composición, preferiblemente del 1-9%, más preferiblemente del 1-3%, aún más preferiblemente del 1,5-2,5%, incluso más

preferiblemente del 2,0-2,1%. Para cada uno de estos pesos, la relación en peso entre la resina de *Croton lechleri* y el pantenol, preferiblemente D-pantenol, se encuentra comprendida entre 1:500 y 1:2, expresada en peso:peso, preferentemente entre 1:200 y 1:10, en especial entre 1:100 y 1:20, con especial preferencia entre 1:50 y 1:30, y en particular entre 1:50 y 1:40, más particularmente entre 1:45 y 1:44.

5 En otra realización, el peso del gel de aloe vera, preferiblemente del gel de aloe vera concentrado 10:1, oscila entre el 2% y el 4%, preferentemente entre el 2,5% y el 3,5%, en especial entre el 2,9% y el 3,1% respecto del peso total de la composición, o es del 3,0%.

10 En otra realización, el peso del aceite de Rosa mosqueta oscila entre el 0,01% y el 1%, preferentemente entre el 0,1% y el 1%, en especial entre el 0,3% y el 0,8%, y en particular entre el 0,4% y el 0,6%, más particularmente entre el 0,45% y el 5,5%, especialmente particularmente entre el 0,49% y el 0,51% respecto del peso total de la composición, o es del 0,50%.

15 Preferiblemente, los ingredientes de la combinación de la invención se encuentran disueltos, emulsionados, dispersados o suspendidos en el vehículo farmacéuticamente aceptable. Dicho vehículo se selecciona entre agua, un vehículo no acuoso miscible en agua, por ejemplo etanol, isopropanol, y un vehículo no acuoso no miscible en agua, por ejemplo aceite de parafina. Preferentemente las composiciones de la invención incluyen agua como vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otras realizaciones, las composiciones de la invención comprenden, además, al menos un ingrediente activo dermatológico adicional o cosmético.

20 En una realización particular, el peso del total de ingredientes activos dermatológicos adicionales y cosméticos es de entre el 5 y el 40% respecto del peso total de la composición.

Más particularmente, la composición de la invención comprende:

- entre un 4,7% y un 27% en peso de la combinación de la invención;
- entre un 5% y un 40% en peso de ingredientes activos dermatológicos adicionales y cosméticos (es decir el peso conjunto de ingredientes activos dermatológicos adicionales y cosméticos); y
- 25 - entre un 33% y un 90,3% en peso del vehículo farmacéuticamente aceptable;

ajustándose los porcentajes de los componentes de modo que el balance sea del 100%.

En realizaciones más concretas, los pesos de la combinación de la invención son tal y como se definieron anteriormente.

30 En una realización más concreta, el peso de los ingredientes activos dermatológicos adicionales y cosméticos está comprendido entre el 10% y el 35%, en particular entre el 15% y el 30%, en especial entre el 20% y el 25% respecto del peso total de la composición.

35 En una realización, el ingrediente activo dermatológico adicional es un esteroide, más preferiblemente un corticosteroide. En una realización más particular, el corticosteroide se selecciona de entre la prednisolona, hidrocortisona butirato, dexametasona valerato, betametasona dipropionato, clobetasol propionato y clobetasona butirato.

En otra realización, dicho ingrediente activo dermatológico adicional es un antihistamínico. En una realización más particular, el antihistamínico se selecciona de entre hidrocloruro de difenhidramina, mequitazina, hidrocloruro de prometazina y maleato de clorfeniramina.

40 En otra realización, dicho ingrediente activo dermatológico adicional es un antialérgeno. En una realización más particular, el antialérgeno se selecciona de entre tranilast, fumarato de ketotifeno, oxatomida, hidrocloruro de azelastina.

En otra realización, dicho ingrediente activo dermatológico adicional es un agente antibacteriano, preferiblemente un agente antibacteriano útil para tratar el acné. En una realización más particular, el agente antibacteriano es la clindomicina fosfato o la tetraciclina.

45 En una realización, dicho ingrediente cosmético se selecciona de entre al menos: un humectante, agente emulsionante, emoliente, una silicona, un quelante, conservante y un regulador del pH.

Los humectantes son sustancias que que humedecen y suavizan la piel. Los humectantes, en el contexto de la presente invención, se pueden seleccionar, entre otros, de la glicerina, el propilenglicol, los glicoles, los polietilenglicoles y mezclas de los mismos.

5 En una realización, el contenido de humectantes se encuentra comprendido entre el 5 y el 10% en peso respecto del peso total de la composición.

Los agentes emulsionantes favorecen la formación de mezclas íntimas de líquidos no miscibles por alteración de la tensión interfacial. Los agentes emulsionantes, en el contexto de la presente invención, se pueden seleccionar, entre otros, de polisorbatos, esteres de sorbitan, alcoholes grasos, alcoholes grasos etoxilados, ácidos grasos y mezclas de los mismos tales como la cera alba.

10 En una realización, el contenido de agentes emulsionantes se encuentra comprendido entre el 5 y el 10% en peso respecto del peso total de la composición.

Los emolientes contribuyen a optimizar las propiedades organolépticas y dermatológicas de la composición. Los emolientes, en el contexto de la presente invención, se pueden seleccionar, entre otros, de alcanos y esteres, tales como glicéridos, esteres de propilenglicol, esteres de alquilo, éteres, glicoles, y mezclas de los mismos.

15 La cantidad total de emolientes está comprendida entre un 8 y un 12% en peso respecto del peso total de la composición.

En las formulaciones de la presente invención también se emplean siliconas, que si bien podrían identificarse como un tipo de emoliente, en el contexto de la presente invención se presentan de manera separada a los emolientes. Las siliconas, en el contexto de la presente invención, se pueden seleccionar, entre otros, de poli(dialquilsiloxanos), poli(diarilsiloxanos), y poli(alquilarilsiloxanos), como por ejemplo dimeticona, hexametilciclotrisiloxano, fenildimeticona, ciclometicona, hexametilciclotrisiloxano, polidimetilsiloxano o poli(metilfenilsiloxano).

20

La cantidad total de siliconas está comprendida entre un 1 y un 3% en peso respecto del peso total de la composición.

Los agentes quelantes complejan y neutralizan iones metálicos que pueden afectar la estabilidad y/o apariencia de la composición. Los agentes quelantes pueden ser monodentados y multidentados. Los agentes quelantes, en el contexto de la presente invención, se pueden seleccionar, entre otros, del ácido etilendiaminatetracético (EDTA), ácido nitrilotriacético (NTA), ácido hidroxietil-etileno-diamina-triacético (HEEDTA), ácido dietileno-triamina-pentaacético (DTPA), dietanol-glicina (DEG), etanoldiglicina (EDG), ácido cítrico, ácido fosfórico y ácido tartárico, o las sales de estos, y mezclas de los mismos.

25

30 La cantidad total de agentes quelantes está comprendida entre un 0,01 y un 1% en peso respecto del peso total de la composición.

Los conservantes detienen o minimizan el deterioro de los componentes de la formulación causado por la presencia de diferentes tipos de microorganismos. Los conservantes, en el contexto de la presente invención, se pueden seleccionar, entre otros, de fenoxietanol, tropolona, clorofenesina, etilhexilglicerina, isotiazolidona, diazolidinilurea, imidazolidinilurea y parabenos, y mezclas de los mismos.

35

La cantidad total de conservantes está comprendida entre un 0,5 y un 1,5% en peso respecto del peso total de la composición.

Los reguladores de pH establecen y/o mantienen el pH de la composición al valor deseado. Los reguladores de pH, en el contexto de la presente invención, se pueden seleccionar, entre otros, del ácido cítrico, ácido acético, ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido láctico, ácido carbónico, amonio/amoniaco, hidróxido de sodio, y mezclas de los mismos.

40

La cantidad total de reguladores de pH está comprendida entre un 0,01 y un 1% en peso respecto del peso total de la composición.

Las composiciones de la presente invención contienen agua y una fase lipófila y se presentan generalmente en forma de emulsiones o dispersiones, por ejemplo del tipo aceite en agua (O/W), agua en aceite (W/O), emulsiones múltiples (W/O/W) o emulsiones del tipo PIT, según se describe en la patente española ES 2169908 T3, o como microemulsiones. También pueden presentarse en forma de suspensión. Preferiblemente, se encuentran en forma de emulsión. Aún más preferiblemente, se encuentran en forma de emulsión del tipo aceite en agua (O/W).

45

Las composiciones de la presente invención se presentan en diversas formas farmacéuticas, preferiblemente dermatológicas, aún más preferiblemente formas dermatológicas de aplicación tópica, todavía más preferiblemente formas dermatológicas de aplicación tópica a la piel. Por ejemplo las composiciones se presentan en forma de crema, pomada, ungüento, bálsamo, loción, leche, gel, espuma, gelatina, etc.

- 5 Cuando las composiciones se preparan para ser de baja viscosidad, estas se pueden aplicar también por pulverización, es decir en estos casos las composiciones pueden presentarse en forma pulverizable, por ejemplo como spray o aerosol. En una realización preferida, las composiciones son una emulsión pulverizable.

Las composiciones también pueden incorporarse en esponjas, cintas, parches, apósitos o vendajes. En una realización particular, las composiciones se presentan en forma de parche, preferiblemente de parche transdérmico.

- 10 Preferiblemente, las composiciones de la invención se encuentran en forma de crema, loción, leche o emulsión pulverizable. Aún más preferiblemente, se encuentran en forma de crema, loción o leche. Todavía más preferiblemente, se encuentran en forma de crema.

Método de preparación

- 15 Las composiciones de la invención se pueden preparar siguiendo procedimientos convencionales en la industria cosmética/farmacéutica para la preparación de lociones, leches, cremas, y emulsiones pulverizables. La preparación de emulsiones se describe por ejemplo en el manual Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000 [ISBN: 0-683-306472].

Un procedimiento para preparar una composición de la invención puede ser, por ejemplo, el siguiente.

- 20 En un reactor equipado con un equipo de agitación, se pesan y funden, a una temperatura comprendida entre 70°C y 85°C, preferiblemente entre 75°C y 80°C, los componentes hidrófilos como agua, glicerina o pantenol. En otro recipiente se pesan y calientan, a una temperatura comprendida entre 70°C y 85°C, preferiblemente entre 75°C y 80°C, los componentes lipófilos y los emulsionantes. A continuación, se procede a preparar una emulsión a partir de la masa lipófila y los componentes hidrófilos con agitación apropiada. Finalmente, se enfría la emulsión obtenida hasta una temperatura comprendida entre 35°C y 45°C, preferiblemente 40°C (+/- 2°C).

- 25 En paralelo al procedimiento de emulsión, en un recipiente distinto, se calienta agua a una temperatura entre 35°C y 45°C, preferiblemente 40°C (+/- 2°C), y después se añade lentamente el ácido cromoglicico o una sal del mismo, aún más preferiblemente el cromoglicato disódico, hasta lograr su disolución completa, todo ello manteniendo la temperatura de entre 35°C y 45°C, preferiblemente 40°C (+/- 2°C).

- 30 Posteriormente se añade, bajo agitación y manteniendo la temperatura de entre 35°C y 45°C, preferiblemente 40°C (+/- 2°C), la disolución del ácido cromoglicico a la emulsión que se ha preparado en paralelo. La mezcla se homogeniza y se mantiene la temperatura de entre 35°C y 45°C, preferiblemente 40°C (+/- 2°C).

- 35 Posteriormente, a la mezcla homogeneizada se le añade la resina de *Croton lechleri*. En los casos en los cuales se emplean gel de aloe vera y/o aceite de Rosa mosqueta, a la mezcla enfriada se le añaden, uno a uno, y preferiblemente el siguiente orden: i) la resina de *Croton lechleri*; ii) gel de aloe vera; iii) aceite de Rosa mosqueta. En ambos casos se añade también cualquier otro componente que pueda ser sensible a altas temperaturas. Posteriormente, en todos los casos, la mezcla obtenida se homogeniza para obtener la composición de la invención. Durante esta fase de adición y homogeneización también se mantiene una temperatura de entre 35°C y 45°C, preferiblemente 40°C (+/- 2°C).

- 40 Finalmente, se comprueba que la viscosidad y el pH son los deseados. En caso de no ser así, la viscosidad puede modificarse por técnicas comunes en el campo de la invención. Por otro lado, si fuese necesario, el pH de la composición también se ajusta por técnicas comunes en el campo de la invención, por ejemplo por adición de ácido cítrico, ácido clorhídrico o hidróxido sódico.

Una vez comprobados, y si fuese necesario ajustados, los anteriores parámetros, la composición está lista para su envasado.

- 45 Utilidad

Las combinaciones de la invención, o las composiciones que comprenden una combinación según la presente invención, son útiles como composición farmacéutica, preferiblemente dermatológica, para tratar o prevenir la dermatitis.

Se ha observado además que las combinaciones de la invención son capaces de regular diferentes marcadores moleculares asociados a la dermatitis. En concreto se ha observado que las combinaciones de la invención inducen la síntesis de los docosanoides neuroprotectores Neuroprotectina D1 y sus isómeros; reducen la producción de los marcadores de prurito PAR2 (receptor activado por proteasa 2) y TRPV1 y 4 (receptor de potencial transitorio vaniloide 1 y 4); y reducen la producción de los marcadores de inflamación COX-2 (ciclooxigenasa-2) y TNF-alfa (factor de necrosis tumoral alfa). En particular, estos efectos biomoleculares se observan o son particularmente pronunciados cuando la proporción en peso entre el peso del ácido cromoglicólico (o una sal o solvato del mismo), preferiblemente del cromoglicato disódico (o un solvato del mismo); y el peso B es preferiblemente de 2,5:2,045 o superior, más preferiblemente de 4,5:2,045 o superior; o cuando el peso del ácido cromoglicólico (o una sal o solvato del mismo), preferiblemente del cromoglicato disódico (o un solvato del mismo), es preferiblemente del 2,5% o superior respecto del peso total de la composición, preferiblemente del 4,5% o superior.

Por ello, en una realización preferida, la presente invención se dirige a las combinaciones de la presente invención para su uso en el tratamiento o prevención de la dermatitis a través de la modulación de PAR2, más concretamente a través de la reducción de la expresión/los niveles de PAR2. La correlación entre el marcador PAR2 y la dermatitis está ampliamente documentada en el estado de la técnica, por ejemplo en Zhu *et al.*, Int Immunopharmacol, 2015, 28:507-512; en Zhu *et al.*, Int Immunopharmacol 2009, 9:1332-1336; o en Carvalho *et al.*, Exp Dermatol, 2010, 19:117-122. Así, en una realización, las combinaciones de la presente invención son útiles en el tratamiento o prevención del picor y/o la inflamación asociados a la dermatitis, y en una realización más particular, las combinaciones de la presente invención son útiles en el tratamiento o prevención del picor y/o la inflamación asociados a la dermatitis a través de la modulación de, más concretamente reducción de la expresión/los niveles de, PAR2.

Igualmente, en otra realización preferida, la presente invención se dirige a las combinaciones de la presente invención para su uso en el tratamiento o prevención de la dermatitis a través de la modulación de TRPV4, más concretamente a través de la reducción de la expresión/los niveles de TRPV4. La correlación entre el marcador TRPV4 y la dermatitis está ampliamente documentada en el estado de la técnica, por ejemplo en White *et al.*, Physiol Rev, 2016, 96:911-973; o en Poole *et al.*, J Biol Chem, 2013, 22, 288:5790-5802. Así, en una realización más particular, las combinaciones de la presente invención son útiles en el tratamiento o prevención del picor y/o la inflamación asociados a la dermatitis a través de la modulación de, más concretamente reducción de la expresión/los niveles de, TRPV4.

En una realización más particular, las combinaciones de la presente invención son útiles en el tratamiento o prevención del picor y/o la inflamación asociados a la dermatitis a través de la modulación de, más concretamente reducción de la expresión/los niveles de, PAR2 y TRPV4.

Igualmente, en otra realización preferida, la presente invención se dirige a las combinaciones de la presente invención para su uso en el tratamiento o prevención de la dermatitis a través de la modulación de TNF-alfa, más concretamente a través de la reducción de la expresión/los niveles de TNF-alfa. La correlación entre el marcador TNF-alfa y la dermatitis está ampliamente documentada en el estado de la técnica, por ejemplo en Dinarello, Chest, 2000, Aug 118(2):503-8; o en Danso *et al.* J Invest Dermatol, 2014, Jul 134(7):1941-50. Así, en una realización más particular, las combinaciones de la presente invención son útiles en el tratamiento o prevención de la inflamación asociada a la dermatitis a través de la modulación de, más concretamente reducción de la expresión/los niveles de, TNF-alfa.

En una realización, el picor o la inflamación asociados a la dermatitis son respectivamente picor o inflamación en sujetos que sufren dermatitis (tratamiento), o respectivamente picor o inflamación que sufrirían los sujetos con la aparición de la dermatitis (prevención).

Además, como ya se ha mencionado, se ha descubierto que los ingredientes de la combinación actúan inesperadamente de manera sinérgica. En concreto, se ha observado que el ácido cromoglicólico (o una sal o solvato del mismo), preferiblemente el cromoglicato disódico (o un solvato del mismo), actúa de manera sinérgica con el resto de constituyentes de la combinación, en particular con la resina de *Croton lechleri* y el pantenol. A este respecto, debido al efecto sinérgico puede requerirse menos dosificación del ácido cromoglicólico, o de la resina de *Croton lechleri* y el pantenol (en comparación con la suma de las cantidades usadas en monoterapia) para obtener la misma o incluso una mayor eficacia que con la suma de las eficacias de las respectivas monoterapias, y pueden reducirse o incluso evitarse los posibles efectos secundarios tóxicos observables en monoterapia. Como alternativa, si la dosificación del ácido cromoglicólico, y de la resina de *Croton lechleri* y el pantenol es la misma que cuando se procuran en monoterapia, puede esperarse un aumento de eficacia de la combinación superior a la suma de la eficacia de las monoterapias.

Por tanto, en una realización, las combinaciones de la invención, o las composiciones de la invención, son combinaciones, o composiciones, sinérgicas.

5 Igualmente, la invención se refiere al ácido cromoglicólico (o una sal o solvato del mismo), preferiblemente el cromoglicato disódico (o un solvato del mismo), para su uso en el tratamiento de la dermatitis, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del ácido cromoglicólico, o de la sal o solvato del mismo, en combinación, preferiblemente combinación sinérgica, con una cantidad terapéuticamente eficaz de resina de *Croton lechleri* y pantenol. Igualmente, la invención se refiere al ácido cromoglicólico (o una sal o solvato del mismo), preferiblemente el cromoglicato disódico (o un solvato del mismo), para su uso en el tratamiento de la dermatitis, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del ácido cromoglicólico, o de la sal o solvato del mismo, en combinación, preferiblemente combinación sinérgica, con una cantidad terapéuticamente eficaz de resina de *Croton lechleri* y pantenol, y adicionalmente con una cantidad terapéuticamente eficaz de gel de aloe vera y/o aceite de Rosa mosqueta.

En una realización preferida, las composiciones de la invención se aplican de manera tópica, preferiblemente sobre la piel. La aplicación tópica puede ser en áreas afectadas o en áreas no afectadas (profilaxis).

En el contexto de la presente invención, el término dermatitis engloba de manera general cualquier reacción inflamatoria de la piel.

15 En una realización más particular, la dermatitis se refiere a o está relacionada con dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, dermatitis por estasis, neurodermatitis, dermatitis traumática, dermatitis perioral, dermatitis exfoliativa, dermatitis calórica (congelationis o ambustionis), dermatitis por rayos X, eccemas, psoriasis, dermatitis derivada de vasculitis, síndrome de Behçet, pénfigo, urticaria, urticaria pigmentosa, pioderma gangrenosum, úlceras, quemaduras, picadas/mordeduras de insectos, infecciones herpéticas, esclerosis múltiple (escleroderma sistémico), morfa (escleroderma circunscrita o localizado) o fibrosis nodular dérmica.

En una realización aún más particular, dermatitis se refiere a dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, dermatitis por estasis, neurodermatitis, dermatitis traumática, eccemas o psoriasis.

25 En una realización preferida, dermatitis se refiere a dermatitis atópica o dermatitis de contacto. De manera aún más preferida, dermatitis es dermatitis atópica.

En una realización, la dermatitis es crónica. En otra realización la dermatitis es aguda.

Se entiende que en el contexto de la invención el tratamiento de la dermatitis se contempla tanto en humanos como en animales (uso veterinario). En una realización particular, el sujeto afectado con dermatitis es un animal, por ejemplo un gato, perro o caballo. En una realización preferida el sujeto afectado con dermatitis es un humano.

30 En el contexto de la presente invención, se entiende que las cantidades de las combinaciones o las composiciones de la invención que se emplean para el tratamiento o profilaxis de la dermatitis, o para preparar un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de la dermatitis, son cantidades terapéuticamente eficaces. Se entiende por cantidad terapéuticamente eficaz aquella cantidad que da lugar a una mejora o prevención detectable en la fisiología del paciente, es decir en el estado dermatítico del paciente, al cual se administra o administrará la combinación o composición de la invención.

35 Las cantidades a administrar de las combinaciones de la invención, o las composiciones que comprenden una combinación según la presente invención, variarán dependiendo de diferentes factores. Por ejemplo, la dosis variará dependiendo de la dermatitis concreta que desee tratarse, en particular variará dependiendo de la gravedad o amplitud de la zona afectada. El experto sanitario sabe considerar los diferentes factores implicados y determinar la dosis concreta apta para un determinado paciente.

40 En una realización particular, las composiciones que comprenden una combinación según la presente invención, se disponen en contenedores, por ejemplo envases, que administran una predeterminada cantidad de composición por pulsación. Preferiblemente, el contenedor administra entre 1,0 y 0,1 mL, más concretamente entre 0,7 y 0,2 mL, aún más concretamente entre 0,45 y 0,55 mL por pulsación. Preferiblemente, la composición contenida está en forma de crema.

El régimen de administración de las combinaciones de la invención, o las composiciones que comprenden una combinación según la presente invención, variará igualmente dependiendo de los mencionados diferentes factores. El experto sanitario sabe determinar un régimen de administración apto para un determinado paciente.

50 En una realización particular, las combinaciones de la invención, o las composiciones que comprenden una combinación según la presente invención, se administran durante el tiempo necesario para que desaparezca la dermatitis o ésta ya no sea detectable. En una realización más concreta, se administran durante uno o dos meses.

En otra realización más concreta, se administran durante una, dos o tres semanas. En otra realización más concreta, se administran durante 1-6 días, preferiblemente durante 6-4 días, más preferiblemente durante 5 días.

5 En una realización particular, las combinaciones de la invención, o las composiciones que comprenden una combinación según la presente invención, se administran una, dos o tres veces por día; una, dos o tres veces cada dos días; o una, dos o tres veces por semana. Preferiblemente, se administran dos veces por día.

En una realización aún más particular, se administran dos veces por día durante cualquiera de los periodos anteriormente mencionados, preferiblemente durante uno o dos meses.

En otra realización aún más particular, se administran tres veces por día durante 1-6 días, preferiblemente durante cinco días.

10 El régimen de administración no tiene por qué ser el mismo a lo largo de todo el tratamiento, entendiéndose que pueden sucederse diferentes frecuencias de administración, por ejemplo inicialmente una administración más frecuente y posteriormente una administración menos frecuente.

Según la presente invención, los constituyentes de la combinación de la invención

- 15 a) ácido cromoglícico (o una sal o solvato del mismo), preferiblemente el cromoglicato disódico (o un solvato del mismo);
b) resina de *Croton lechleri*;
c) pantenol;

y cuando proceda

- d) gel de aloe vera; y/o aceite de Rosa mosqueta.

20 pueden proporcionarse en la misma composición farmacéutica, tal y como se describió anteriormente, o en composiciones separados para administración en el mismo momento o diferentes momentos. Si los mencionados constituyentes se administran en diferentes momentos, deberían administrarse suficientemente cercanos en el tiempo, por ejemplo deberían administrarse el mismo día, o en el plazo de dos días, para asegurar que se mantenga la eficacia terapéutica, y sobre todo, la respuesta sinérgica. Cuando los constituyentes se administran en
25 composiciones separadas, estas composiciones se preparan y son del tipo tal y como ya se ha descrito más arriba.

Por otro lado, las combinaciones de la invención, o las composiciones que comprenden una combinación según la presente invención, pueden emplearse cosméticamente para tratar la dermatitis o reducir los efectos derivados de la dermatitis, por ejemplo como regeneradores o hidratantes de la piel o antioxidantes. En una realización el uso cosmético se realiza una vez se ha superado la inflamación (ya no se sufre inflamación) pero continúan los efectos
30 de la misma (por ejemplo heridas). El uso cosmético (no terapéutico) comprende aplicar sobre la piel una cantidad cosméticamente eficaz de la composición o combinación de la invención. Se entiende que en el contexto de la invención estos usos cosméticos se contemplan tanto en humanos como en animales. En una realización particular, el sujeto es un animal, por ejemplo un gato, perro o caballo. En una realización preferida el sujeto es un humano.

Ejemplos

35 **Ejemplo 1:** Preparación de composición 5% cromoglicato disódico (5% DSCG).

Los porcentajes indicados se corresponden con el porcentaje en peso de cada ingrediente en la composición final obtenida.

40 En un reactor equipado con un equipo de agitación, previamente esterilizado, se añade agua (c.s.p.), EDTA disódica (0,2%), propilenglicol (5%), glicerina (3%) y D-pantenol (2%), y el conjunto se mezcla y calienta a 75°C-80°C. En otro recipiente acondicionado aparte se añade Steareth-2 (3,5%), alcohol de estearilo (3,5%), Steareth-21 (3%), etilhexanoato de cetearilo (5,7%), aceite de parafina (3%), cera alba (0,5%), dimeticona (0,8%), fenoxietanol (0,67%), estearoxidimeticona (0,5%), cocoglicéridos (0,5%), miristato de isopropilo (0,3%), ácido esteárico (0,2%), etilhexilglicerina (0,075%) y el conjunto se mezcla y calienta a 75°C-80°C. A continuación, se procede a preparar una emulsión a partir de la masa lipófila y los componentes hidrófilos con agitación apropiada. Finalmente, se enfría la
45 emulsión obtenida hasta los 40°C (+/- 2°C).

En paralelo al procedimiento de emulsión, en un recipiente distinto igualmente acondicionado, se calienta agua (10%) a una temperatura de 40°C (+/- 2°C), y después se añade lentamente cromoglicato disódico (5%) evitando la formación de grumos, hasta lograr su disolución completa. Se forma un gel.

Posteriormente se añade, bajo agitación, la disolución acuosa del cromoglicato disódico a la emulsión que se ha preparado en paralelo. La mezcla se homogeneiza. Durante esta fase de adición y homogeneización se mantiene la temperatura de 40°C (+/- 2°C).

- 5 Posteriormente, a la mezcla homogeneizada se le añade, uno a uno, y en el orden indicado, resina de *Croton lechleri* (0,045%), propanediol (1,48%), gel de aloe vera (concentrado 10:1) (3%), aceite de Rosa mosqueta (0,5%), e imidazolidinil urea (0,25%). Posteriormente, la mezcla obtenida se homogeneiza para obtener la composición de la invención. Durante esta fase de adición y homogeneización también se mantiene la temperatura de 40°C (+/- 2°C). Por último, se ajustó el pH por adición de NaOH (0,5%).

Ejemplo 2: Estudio *in vivo* de tratamiento de la dermatitis

- 10 Se testaron las siguientes formulaciones en un modelo de la dermatitis en ratones:

Grupo de ratones	Formulación aplicada
C	ninguna
DC	ninguna
D	5% DSCG
D	2% DSCG
D	No DSCG
D	2% DSCG (no CL/P)

en donde

C = control (ratones sin dermatitis);

DC = control dermatitis (ratones sensibilizados que no reciben tratamiento);

- 15 D = dermatitis (ratones sensibilizados que reciben tratamiento).

La formulación 5% DSCG es la composición preparada según el Ejemplo 1.

La formulación 2% DSCG es una composición preparada siguiendo el procedimiento de preparación del Ejemplo 1 pero en el cual se añadió una cantidad de cromoglicato disódico que representa únicamente el 2% en peso respecto del peso total de la composición.

- 20 La formulación No DSCG es una composición comparativa preparada siguiendo el procedimiento de preparación del Ejemplo 1 pero en el cual se omitió la etapa de añadir cromoglicato disódico, de tal manera que la composición no comprende cromoglicato disódico.

- 25 La formulación 2% DSCG (no CL/P) es una composición preparada siguiendo el procedimiento de preparación del Ejemplo 1 pero en el cual se omitió la etapa de añadir la resina de *Croton lechleri* y el pantenol, y en el cual se añadió una cantidad de cromoglicato disódico que representa únicamente el 2% en peso respecto del peso total de la composición.

Modelo animal de dermatitis

Se siguió el siguiente protocolo de sensibilización para inducir dermatitis atópica en ratones. Se aplicó 2,4-dinitrofluorobenceno (DNFB) sobre la superficie exterior de ambas orejas de ratones de la cepa BALB/c cada 2

días. Tras 19 días se cesó la aplicación de DNFB. Se observó que durante la fase de sensibilización el espesor de oreja incrementó desde los 0,20 mm iniciales a unos 0,48 mm (un incremento de 0,28 mm o 100%) en 18

Tratamiento

5 En cuanto se cesó la aplicación de DNFB se comenzó la aplicación de las diferentes formulaciones (cremas). Dos grupos de ratones sirvieron de controles: un primer grupo "C" que ni fue sensibilizado, ni fue tratado con una formulación; y un segundo grupo "CD", que sirvió como control de la dermatitis, que fue sensibilizado pero no fue tratado con una formulación.

Las formulaciones testadas (5% DSCG, 2% DSCG, No DSCG, 2% DSCG (no CL/P)) se aplicaron sobre las orejas de un respectivo grupo de ratones durante 7 días, y se colectaron las orejas.

10 Todos los grupos de ratones estaban constituidos por 6 ratones (12 orejas).

Resultados

15 Como era de esperar, en el grupo C no se observó ninguna variación significativa en el espesor de oreja (Figura 1). En el grupo DC, tras cesar la aplicación de DNFB, el espesor de oreja continuó incrementando durante 5 días, alcanzando los 0,68 mm, tras lo cual el espesor comenzó a disminuir. En los demás casos, en los cuales tras cesar la aplicación de DNFB se aplicó una de las formulaciones testadas, se apreciaron dos comportamientos diferentes. En los grupos tratados con las formulaciones 2% DSCG, No DSCG y 2% DSCG (no CL/P), el espesor de oreja dejó de aumentar y se mantuvo relativamente constante durante 3 días, observándose una disminución del espesor de oreja en los posteriores 3 días hasta alcanzar un espesor de oreja de aproximadamente 0,30 mm (un descenso de 0,18 mm o del 64%) a los 6 días. En el grupo tratado con la formulación 5% DSCG, se observó un sorprendente efecto sinérgico que supuso el descenso del espesor de oreja desde el momento en el cual se aplicó la formulación y un descenso más rápido y acentuado, alcanzándose un espesor de 0,27 mm (un descenso de 0,21 mm o del 75%) tras 6 días.

Ejemplo 3: Estudio *in vivo* II de tratamiento de la dermatitis

Modelo animal de dermatitis

25 Se siguió el siguiente protocolo de sensibilización para inducir dermatitis atópica en ratones. Se aplicó 2,4-dinitrofluorobenceno (DNFB) sobre la superficie exterior de ambas orejas de ratones de la cepa BALB/c. Cuando el espesor de oreja alcanzó los 0,55 mm se cesó la aplicación de DNFB.

Tratamiento

30 En cuanto se cesó la aplicación de DNFB se comenzó la aplicación de las formulaciones (cremas) 5% DSCG y 2% DSCG. Dos grupos de ratones sirvieron de controles: un primer grupo "C" que ni fue sensibilizado, ni fue tratado con una formulación; y un segundo grupo "CD", que sirvió como control de la dermatitis, que fue sensibilizado pero no fue tratado con una formulación.

Las formulaciones testadas (5% DSCG, 2% DSCG) se administraron, respectivamente, a dos grupos de ratones durante 9 días, y se colectaron las orejas.

35 Todos los grupos de ratones estaban constituidos por 4 ratones (8 orejas).

Resultados

40 Como era de esperar, en el grupo C no se observó ninguna variación significativa en el espesor de oreja (Figura 2). En los grupos tratados con formulaciones, tras tres días de tratamiento con las formulaciones el espesor de oreja se redujo rápidamente, mientras que en el grupo DC el espesor de oreja se mantenía alrededor de los 0,57 mm. Tras 8 días de tratamiento, el espesor de oreja en el grupo 5% DSCG se redujo a 0,25 mm; en el grupo 2% DSCG se redujo a 0,28 mm; en el grupo DC se redujo a 0,42 mm.

Ejemplo 4: Estudio *in vivo* III de tratamiento de la dermatitis

Se siguió un protocolo similar al del Ejemplo 2, en el cual la fase de sensibilización duró 7 días (primera semana), y las composiciones se aplicaron durante la segunda semana. De nuevo, se observaron resultados similares, en

especial en lo relativo a la actividad sinérgica de la composición 5% DSCG sobre la dermatitis. Los resultados observados para las diferentes composiciones testadas se muestran numéricamente a continuación:

Composición	Disminución grosor oreja
No DSCG	7 mm
2% DSCG (no CL/P)	4 mm
5% DSCG	20 mm

5 La actividad aditiva teórica para la formulación 5% DSCG era una reducción de 17 mm (7 mm atribuibles a la resina de *Croton lechleri* y el pantenol, y 10 mm atribuibles al DSCG [2,5 x 4 mm]). Sin embargo, se observó de manera inesperada que la reducción fue mayor, concretamente de 20 mm, con lo cual se evidencia el efecto sinérgico que tiene lugar al emplear las combinaciones de la presente invención.

Ejemplo 5: Estudio *in vivo* de prevención de la dermatitis

10 Se siguió el ensayo del ejemplo 2 con modificaciones. Concretamente, las formulaciones se aplicaron en paralelo a la aplicación de 2,4-dinitrofluorobenceno (DNFB). Se observó que las formulaciones 5% DSCG y 2% DSCG consiguieron prevenir el espesamiento de la oreja en comparación con el grupo control dermatitis. Además, de nuevo, se observó que la acción de la formulación 5% DSCG actúa de manera sinérgica. Se observó que la formulación 5% DSCG posee una gran capacidad para prevenir el prurito y la inflamación.

Ejemplo 6: Estudio de niveles de PAR2, TRPV4 y TNF-alfa

15 El tejido de las orejas obtenidas tras el ensayo del Ejemplo 4 se trituró y se homogeneizó (vidrio sobre vidrio) a 4°C usando tampón RIPA (Thermo-Fisher Scientific) formado por una mezcla de inhibidor de proteasa y fosfatasa (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN). Las muestras se sonicaron y se centrifugaron durante 10 minutos a 14.000 g. La concentración de proteína se determinó con un ensayo de Bradford (Bio-Rad, Hercules, CA). El sobrenadante se usó para una electroforesis en gel de poli(acrilamida) con dodecilsulfato sódico (SDS-PAGE) y el *pellet* se almacenó a
20 -20°C. Se diluyeron cantidades iguales de proteína hervida (20 µg por carril) con tampón SDS, se cargaron en geles pre-moldeados BioRad Criterion (4-12%) para SDS-PAGE (BioRad, Hercules, CA) y se sometieron a electroforesis a 125 V 1,5 horas en hielo. Las proteínas se estudiaron en membranas de difluoruro de polivinilideno (PVDF) utilizando el sistema BioRad Criterion TransBlot. La transferencia se llevó a cabo en un sistema de transferencia de turbo (BioRad) siguiendo las instrucciones del fabricante. La retención de gel se evaluó mediante tinción con azul de Coomassie (Pierce, Rockford, IL). La unión no específica se bloqueó durante 1 hora a temperatura ambiente con
25 solución de bloqueo SuperBlock (Thermo-Fisher Scientific). Las membranas se incubaron durante la noche a 4°C con anticuerpos primarios contra PAR2, TRPV4 y TNF-α en TTBS. El anticuerpo primario unido se detectó mediante anticuerpo secundario ligado a HRP a 55, 98 y 17 kDa, respectivamente. Las bandas de proteínas se visualizaron con un escáner digital Fujifilm LAS-3000 siguiendo las instrucciones del fabricante y se cuantificaron usando el
30 software ImageQuant TL (GE Healthcare). Las membranas se separaron durante 30 minutos, se volvieron a probar con GAPDH (38 kDa, IgG monoclonal de ratón) como control de carga (EMD Millipore) y se detectaron con HRP anti-IgG de ratón (Santa Cruz).

35 Los resultados se muestran en las Figuras 3 (PAR2), 4 (TRPV4) y 5 (TNF-alfa). Se observó una clara reducción de los niveles de estos tres marcadores en las muestras derivadas de las orejas que fueron tratadas con las combinaciones de la invención, y más particularmente con la composición DSCG 5% para la cual de nuevo se evidencia un efecto sinérgico, evidenciado por la disminución de los niveles de PAR2, en más de tres veces (del 22 al 69%), al aumentar solamente 2,5 veces el DGSC (del 2% al 5%).

REIVINDICACIONES

- 1- Combinación que comprende
 - a) ácido cromoglicico o una sal o solvato del mismo;
 - b) resina de *Croton lechleri*; y
 - c) pantenol
 en donde la proporción en peso entre el peso del ácido cromoglicico o la sal o solvato del mismo, y el peso de pantenol, es 2,5:2.000 o superior.
- 2- Combinación según la reivindicación 1, en donde el ácido cromoglicico es el cromoglicato disódico o un solvato del mismo.
- 3- Combinación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la proporción en peso entre el ácido cromoglicico o la sal o solvato del mismo, y el pantenol es de 4,5:2,000 o superior.
- 4- Combinación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente d) gel de aloe vera y/o aceite de Rosa mosqueta.
- 5- Composición farmacéutica que comprende:
 - a) una combinación tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4; y
 - b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 6- Composición farmacéutica según la reivindicación 5, en donde el ácido cromoglicico comprendido en la combinación está presente en un peso de entre el 2,5% y el 10% respecto del peso total de la composición farmacéutica.
- 7- Composición farmacéutica según la reivindicación 6, en donde el ácido cromoglicico comprendido en la combinación está presente en un peso de entre el 4,5% y el 5,5% respecto del peso total de la composición farmacéutica.
- 8- Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, que comprende adicionalmente al menos un ingrediente activo que se selecciona entre corticoesteroides, antihistamínicos, antialérgicos y antibacterianos.
- 9- Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en donde la composición farmacéutica es una emulsión del tipo aceite en agua.
- 10- Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en donde la composición farmacéutica es una crema, loción o leche.
- 11- Combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o composición según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, para su uso como medicamento.
- 12- Combinación o composición para su uso según la reivindicación 11, para su uso en el tratamiento o profilaxis de la dermatitis atópica.
- 13- Combinación o composición para su uso según la reivindicación 11, para su uso en el tratamiento o profilaxis del picor y/o la inflamación asociados a la dermatitis atópica.
- 14- Uso no terapéutico de la combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o composición según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, para tratar los efectos cosméticos derivados de la dermatitis.

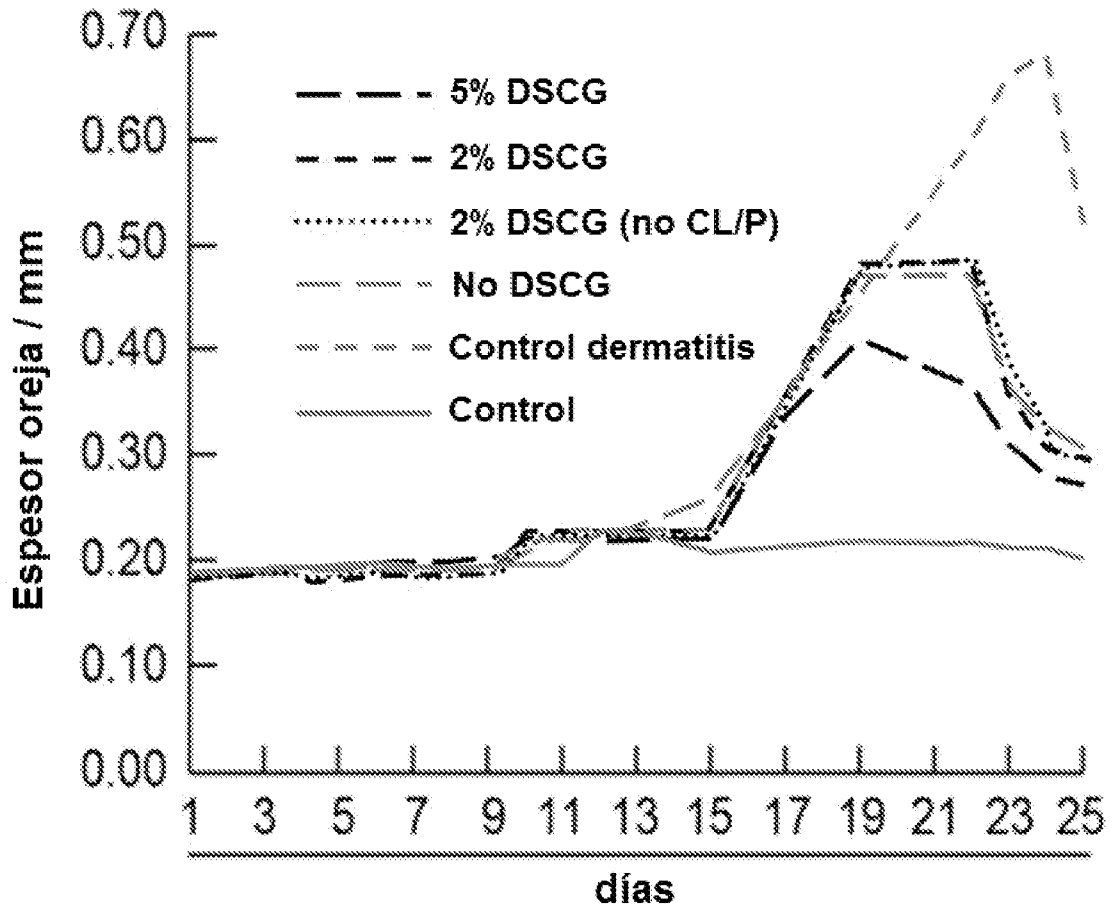


Figura 1

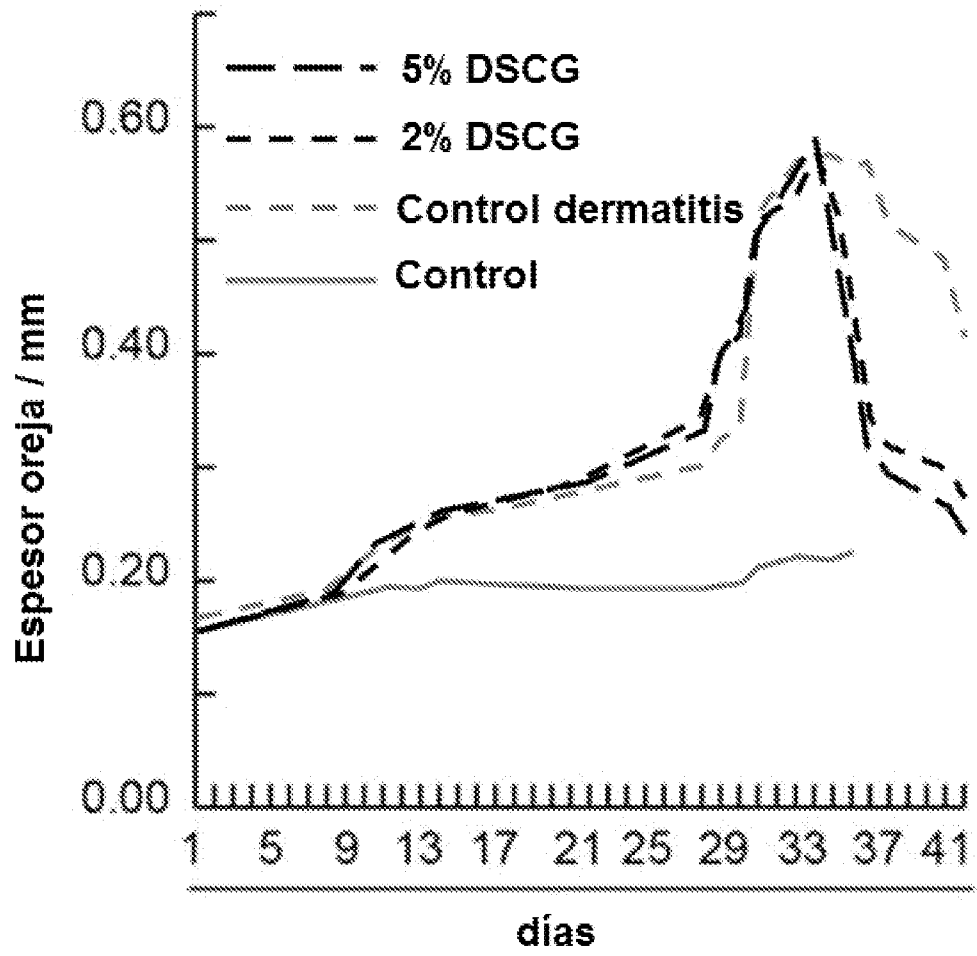


Figura 2

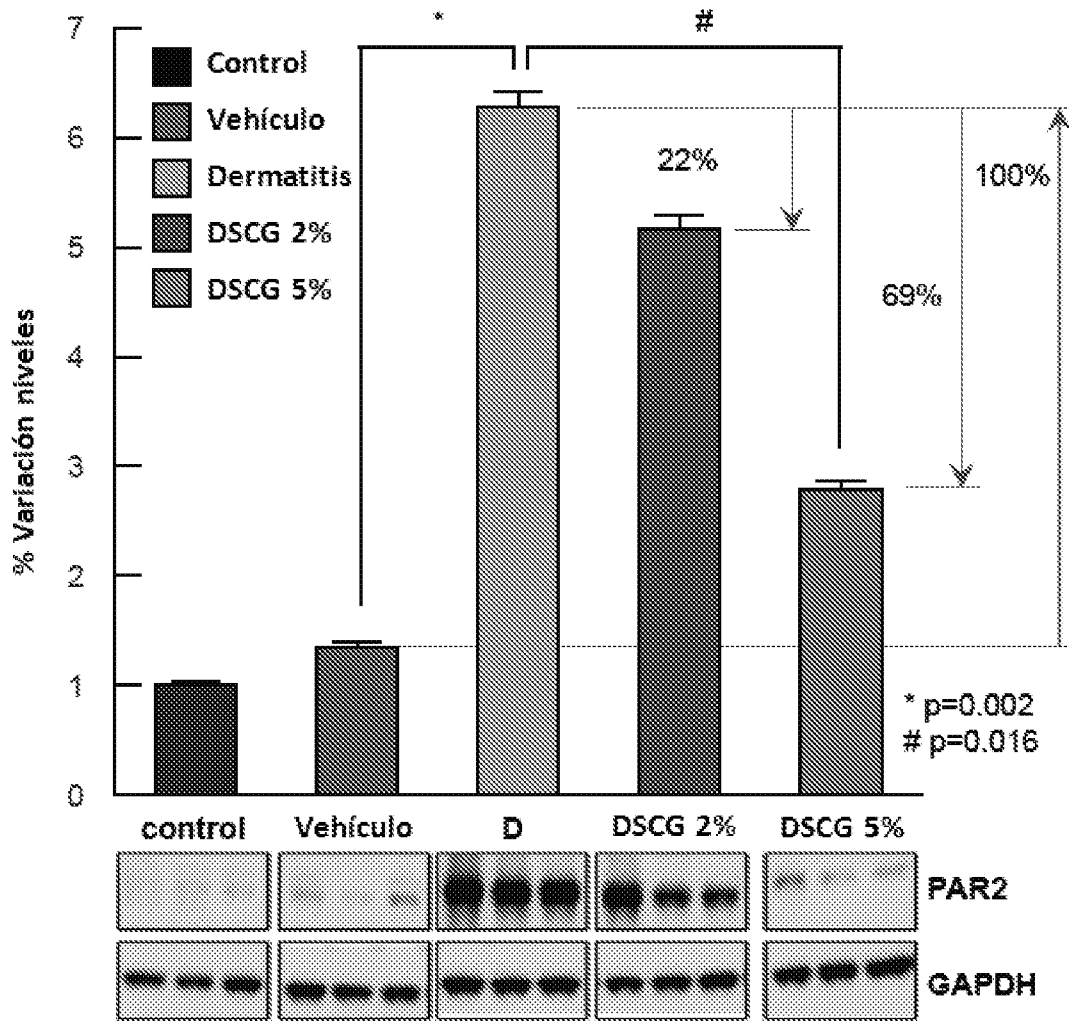


Figura 3

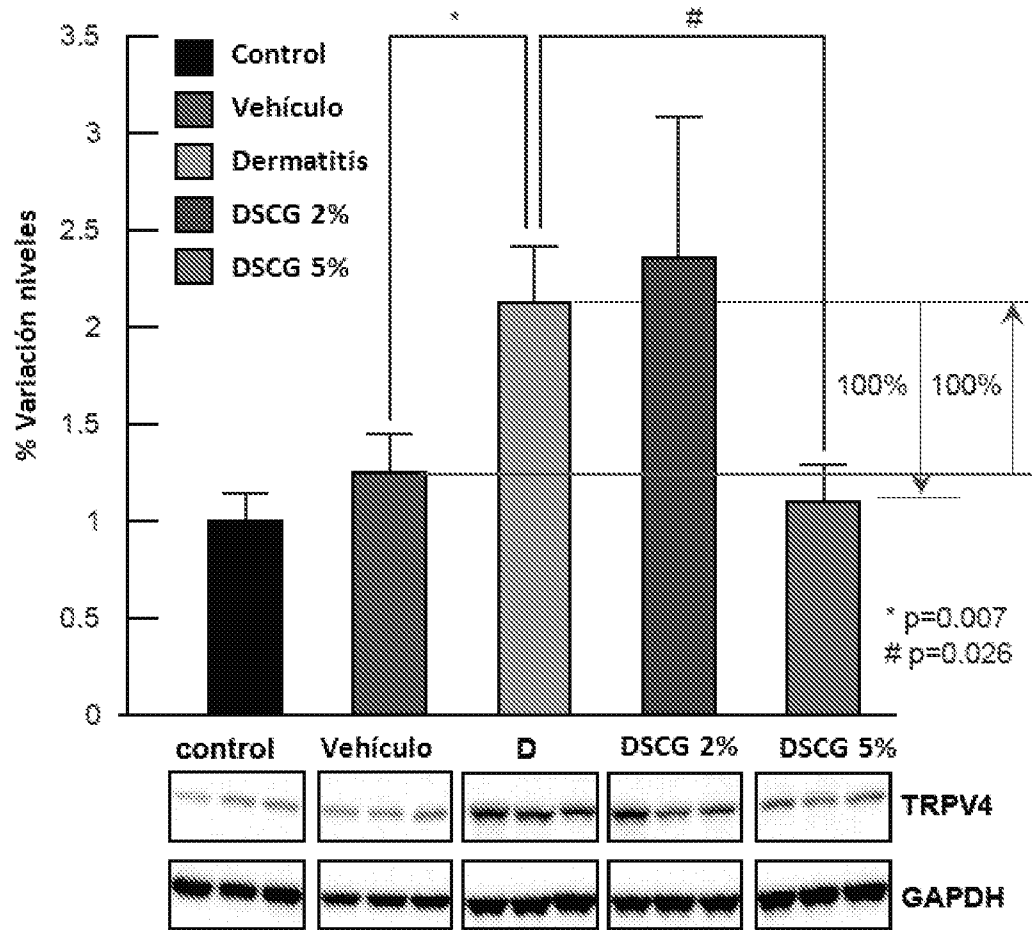


Figura 4

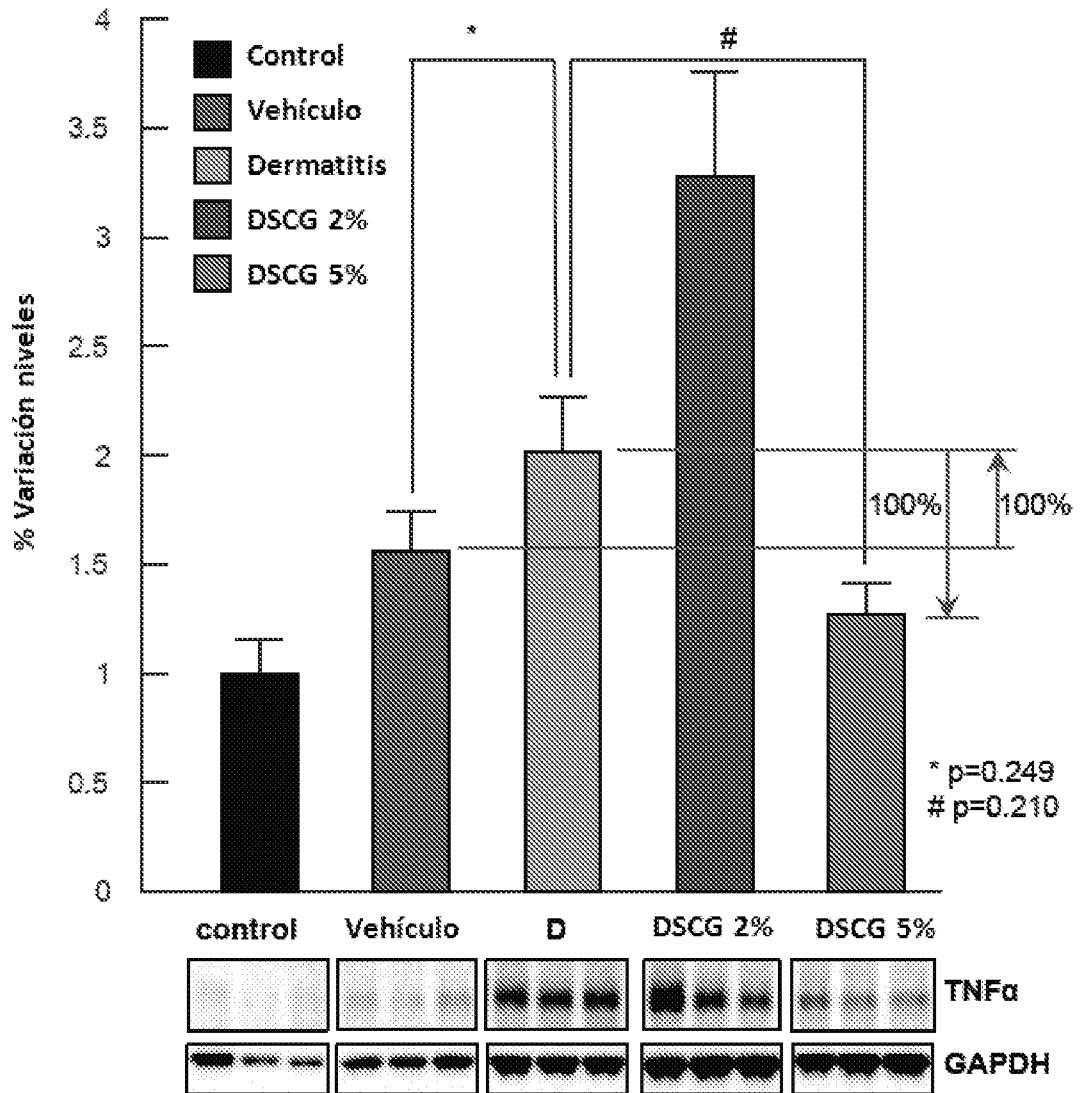


Figura 5