

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 983 732**

51 Int. Cl.:

A61K 36/09	(2006.01) A61Q 11/00	(2006.01)
A61K 8/19	(2006.01) A61Q 19/00	(2006.01)
A61K 8/73	(2006.01) A61K 8/9789	(2007.01)
A61P 15/02	(2006.01)	
A61P 17/00	(2006.01)	
A61P 17/18	(2006.01)	
A61P 29/00	(2006.01)	
A61P 31/00	(2006.01)	
A61P 31/04	(2006.01)	
A61Q 17/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.02.2021** **PCT/IB2021/051177**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.08.2021** **WO21165802**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2021** **E 21710345 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2024** **EP 4106783**

54 Título: **Composición para el tratamiento de enfermedades de la piel y de las membranas mucosas**

30 Prioridad:

18.02.2020 IT 20200003221

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

24.10.2024

73 Titular/es:

NEILOS S.R.L. (100.0%)
Via Bagnulo,95
80063 Piano di Sorrento (NA), IT

72 Inventor/es:

DI MAIO, UMBERTO

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

Observaciones:

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

ES 2 983 732 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 para el tratamiento de enfermedades de la piel y de las membranas mucosas

5 **Sector técnico**

La presente invención se refiere a una composición que comprende como ingredientes activos un extracto de *Cetraria islandica*, plata y/o una sal de la misma y ácido hialurónico y/o una sal del mismo. La presente invención también se refiere al uso de dicha composición para el tratamiento de enfermedades de la piel y/o de las membranas mucosas, por ejemplo debidas a infecciones microbianas o inflamación e irritación.

Estado de la técnica anterior

Las enfermedades de la piel se pueden clasificar según la siguiente distinción:

Lesiones elementales primitivas
Lesiones secundarias
Lesiones patognomónicas

Las lesiones muy simples como manchas, máculas, placas, vesículas, ampollas, nódulos, nudosidades, eritema, ronchas, pústulas o quistes pertenecen al primer grupo.

El segundo grupo incluye escamas, queratosis, costras, grietas, excoiaciones, erosiones, úlceras y cicatrices.

El tercer grupo de lesiones se refiere a situaciones más complejas como puntos negros, costras micóticas, telangiectasias.

CAVIDAD ORAL

La cavidad oral es a menudo foco de lesiones o anomalías anatómicas que pueden causar preocupaciones más o menos infundadas y que se manifiestan principalmente de forma inespecífica en forma de ampollas, excrecencias, manchas blanquecinas o rojas y erosiones/úlceras. La causa de este tipo de lesiones son patologías que pueden ser incluso muy diferentes y estar determinadas por causas distintas: por caries (infección bacteriana en los dientes) que puede provocar dolor de muelas con entidad diferente a la formación de placa y sarro (deposiciones bacterianas), por gingivitis a periodontitis causada por gérmenes aeróbicos y anaeróbicos a las lesiones de las mucosas de diferente naturaleza (lesiones e irritaciones por prótesis, formación de aftas y úlceras en los tejidos de la boca causadas por herpes y micetos), por problemas en las articulaciones de la mandíbula u otras disfunciones hasta malformaciones craneofaciales (como también labio leporino y paladar fisurado).

Las infecciones causadas por *Herpes S.* (estomatitis herpética) se presentan como pequeñas vesículas de color claro y dolorosas, son contagiosas y pueden recaer, generalmente, en combinación con una disminución de las defensas inmunitarias. En los casos graves y en personas inmunodeprimidas puede ser necesario el uso de fármacos antivirales por vía oral.

En cambio, para la estomatitis aftosa está indicada una terapia local con antisépticos y esteroides. Consiste en la aparición de pequeñas aftas superficiales, únicas o múltiples, muy dolorosas, de 2-3 mm de diámetro, con fondo blanco amarillento y contornos enrojecidos, que se curan espontáneamente en 10-15 días.

La infección micótica más frecuente está causada por *Candida A.* y generalmente afecta la parte posterior de la lengua o el paladar blando. La causa es una bajada de las capacidades defensivas locales y generales del organismo o una mala higiene. Afecta especialmente a lactantes y personas mayores (sobre todo portadores de prótesis extraíbles) y responde a tratamientos con antimicóticos.

En la mayoría de los casos, estas patologías son afecciones benignas, de origen traumático o infeccioso, pero en algunos casos las mismas lesiones pueden ser signos de problemas sistémicos (algunos de origen autoinmune, como el pénfigo y el líquen plano, y otros de considerable importancia social, como la sífilis y el SIDA), que requieren un tratamiento especializado, a base de antivirales o antibióticos, y en ocasiones el primer paso de patologías de evolución maligna, como el cáncer de orofaringe. Ésta es la razón por la que las actuales Directrices imponen no descuidar y, sobre todo, no subestimar estas lesiones, que una vez detectadas en una fase temprana pueden marcar la diferencia en el pronóstico a corto y largo plazo.

Es importante subrayar que, como lo hacen la OMS y los CDC, el hecho de tener una buena higiene bucal es una condición que influye considerablemente en todo el estado de salud y bienestar de la persona y que puede tener efectos incluso muy relevantes en la vida diaria de los individuos. En realidad, a decir verdad,

hay una serie de prácticas preventivas. De hecho, entre las principales causas de los problemas bucales se encuentran la mala higiene y la mala alimentación, que favorecen el desarrollo de caries, sarro y lesiones de la cavidad oral.

5 CAVIDADES NAAALES

En cambio, una variedad de patologías afectan a la nariz y los senos nasales, ya sean inflamatorias, infecciosas o tumorales. Debido a su posición prominente, la nariz, en primer lugar, es especialmente vulnerable a los traumatismos, incluidas las fracturas. La mucosa nasal puede inflamarse, originando rinitis, que puede propagarse a la mucosa de los senos nasales, provocando rinosinusitis. En la rinitis, el proceso flogístico, de curso agudo o crónico, es consecuencia de infecciones bacterianas (*S. Pneumoniae*, *H. Influenzae*, *S. Aureus* y *M. Catarrhalis* son sólo algunas de ellas), virales (adenovirus del resfriado común y virus de la parainfluenza humana, por ejemplo) o agresiones irritantes. El primer síntoma generalmente es la rinorrea: la inflamación provoca una producción excesiva de moco, a la que se asocia congestión nasal y síntomas variables, según la etiología (picazón, estornudos, anosmia, ligero dolor de cabeza y sensación de cansancio). El diagnóstico es generalmente clínico, mientras que el tratamiento incluye humidificación del aire circundante, vasoconstrictores nasales y, en ocasiones, ingestión de analgésicos simples y antipiréticos. No existen medicamentos antivirales eficaces para el resfriado común, pero una sobreinfección bacteriana puede requerir un tratamiento antibiótico adecuado. El lavado nasal con solución fisiológica simple en productos preenvasados o en jeringa sin aguja representa una medida higiénico-preventiva local fundamental.

La aparición de patologías nasales varía principalmente en función de la edad: los niños tienden a tener más fácilmente rinitis infecciosa, de origen viral o bacteriano, debido a un sistema inmunológico aún inmaduro que no logra contrastar eficazmente los agentes patógenos con los que entran en contacto precozmente, especialmente en el entorno escolar. Con el paso de los años, sobre todo en personas predispuestas, se suceden alergias cada vez más frecuentes, que dificultan el descanso nocturno y comprometen la calidad de vida. Las causas de la rinitis alérgica generalmente son el polen, el moho, los polvos, el pelo de animales y otras sustancias, llamadas alérgenos, que en los pacientes predispuestos desencadenan una producción excesiva de IgE, unos anticuerpos concretos responsables de la reacción. Los síntomas más comunes son obstrucción nasal, goteo, picazón y estornudos, que en las formas más graves pueden ir acompañados incluso de dolor de cabeza, trastornos oculares, pérdida del olfato y del gusto. Sin embargo, son síntomas reversibles espontáneamente con la suspensión de la exposición al alérgeno, o después de una vacuna o terapia farmacológica (descongestionantes, antihistamínicos y corticoides). Las rinitis vasomotoras, en cambio, son poco conocidas pero muy extendidas, a menudo etiquetadas como inespecíficas o idiopáticas, y presentan los mismos síntomas que las alérgicas, pero resultan negativas en las pruebas de punción tradicionales. La patogénesis no está clara pero parece implicar mecanismos de inflamación neurogénica: al no derivar de alérgenos, no tienen estacionalidad pero tienden a ser crónicos, predisponiendo con el tiempo a complicaciones, como asma o poliposis nasal. Diferentes agentes antihistamínicos, entre ellos la azelastina, si se aplican localmente, pueden resultar útiles y eficaces.

40 CAVIDAD DEL OÍDO

Incluso un oído al principio perfectamente sano está sujeto a enfermedades de distinto tipo. La principal amenaza a su integridad la representan los gérmenes patógenos que pueden provocar otitis y otras infecciones más o menos graves. Dado que los oídos no sólo sirven para oír, sino que incluso son los órganos responsables del equilibrio, algunas patologías específicas pueden dañar este "sentido" tan importante.

Producidas por bacterias o virus, pero incluso por la acumulación de agua en el canal auditivo (en caso de otitis de verano), las otitis pueden ser más o menos problemáticas dependiendo de que se limiten a afectar al oído externo, al medio o al interno. Los niños están particularmente sujetos a esto. Las secreciones purulentas y malolientes continuas (otorrea), el dolor y la inflamación constituyen los síntomas principales, pero normalmente incluso la pérdida de audición (hipoacusia) y la fiebre son bastante comunes. Si la otitis no presenta complicaciones, el tratamiento consiste en la ingestión de fármacos antiinflamatorios y en la aplicación de medicamentos posiblemente locales para restablecer las condiciones de equilibrio del oído. En caso de infecciones bacterianas, es necesario el tratamiento con antibióticos. Además, la infección del oído medio (otitis media) es la causa no traumática más común de perforación timpánica, a la que generalmente se asocia dolor de oído repentino (dolor de oído), seguido a veces de hemorragia en el oído, pérdida de audición y percepción de ruidos en el oído. Los médicos pueden detectar la perforación con un otoscopio y, generalmente, el tímpano se cura por sí solo. A veces, sin embargo, es necesario recurrir a la reparación quirúrgica.

Entre los síntomas de la otitis media colestomatosa, patología crónica caracterizada por una hiperproducción de células epiteliales en el interior del oído medio, se encuentran luego otorrea, dolor y pérdida auditiva progresiva (hipoacusia). El colestoma se trata con antibióticos sólo cuando es leve o se toma al inicio del mismo. Por otra parte, la solución pasa por la extirpación quirúrgica del exceso de tejido.

Por último, existe la presbiacusia, una pérdida de audición gradual, progresiva e inevitable que se presenta en muchas personas mayores, sobre todo después de los 65 años. Dado que la causa es el envejecimiento, no es posible prevenir el proceso, sin embargo, es posible compensar la pérdida auditiva recurriendo a prótesis extraíbles (los clásicos audífonos) o prótesis óseas permanentes.

5

APARATO GENITAL

Estudiadas en clave sintomática, varias infecciones genitales se caracterizan por síntomas similares, a menudo confundibles: por esta razón, el reconocimiento del patógeno implicado en la enfermedad no siempre es tan inmediato. Aparte de la generalidad de los pródromos, a veces se añade incluso la dificultad, por parte del mismo paciente, de identificar con seguridad el asiento genital anatómico doloroso preciso, haciendo el diagnóstico claramente más complejo. El examen médico con diagnóstico diferencial es el único método eficaz para conocer la infección y establecer el nivel de gravedad de la misma.

10

La historia clínica del paciente, luego la anamnesis, da una idea general del estado de salud del sujeto, de las posibles alteraciones del equilibrio endocrino, de la eficacia del sistema autoinmune y de todas las patologías previas. Las enfermedades que afectan a los genitales son varias: algunas afectan el resto de la piel y ocasionalmente pueden localizarse incluso a nivel de los genitales (son las enfermedades dermatológicas comunes), mientras que otras aparecen exclusivamente a nivel de los genitales (como la uretritis), pero posteriormente pueden incluso propagarse a otras partes del cuerpo (como por ejemplo la sífilis o el molusco contagioso). Las infecciones genitales son expresión de una agresión bacteriana, viral o fúngica que, muchas veces, se ve favorecida por el contacto sexual con pacientes portadores o por malas condiciones higiénicas. Sin embargo, no se deben excluir como posibles causas una dieta inadecuada, un estilo de vida sedentario y la administración de algunos medicamentos. La vulvovaginitis y la vaginosis son inflamaciones que pueden provocar síntomas como flujo vaginal, picor íntimo e incluso dolor. La vaginosis, en particular, refleja una alteración radical del ecosistema vaginal con una subversión cuantitativa de las especies microbianas existentes: los lactobacilos están considerablemente reducidos o ausentes, mientras que, en concentraciones más altas de lo normal, predominan bacterias como *Gardnerella V.* y otros anaerobios obligados. En algunos casos, el crecimiento anormal del patógeno se asocia a la aparición de abundantes secreciones de color blanco grisáceo y claramente maloliente. En tal caso, el recurso al metronidazol y, junto con él o reemplazándolo, el recurso a terapias tópicas es la primera opción. Luego se utilizarán lavados o geles, al finalizar las relaciones sexuales y después de finalizar el flujo menstrual, cuyo objetivo principal es reconstituir la flora vaginal normal. El VIH/SIDA, el virus del papiloma humano (VPH), el herpes genital y la tricomoniasis vaginal, en cambio, son enfermedades de transmisión sexual que pueden afectar a la vagina; Para evitar su transmisión, las instituciones sanitarias recomiendan prácticas sexuales seguras (métodos de barrera).

15

20

25

30

35

El hongo *Candida A.* constituye del 20 al 30 % de todas las infecciones genitales femeninas y masculinas. La balanopostitis, por ejemplo, una infección de la cabeza glandular que en el hombre se extiende a menudo hasta el prepucio, es frecuentemente sustentada por este miceto. La mayoría de las infecciones debidas a *Candida* pueden tratarse y provocar complicaciones mínimas, como enrojecimiento, picazón y molestias, si se tratan con un antimicótico adecuado.

40

PROCTOLOGÍA

Las patologías que involucran la región anorrectal son varias; las más frecuentes son las hemorroides, fisuras anales, fístulas anales, abscesos y todas las neoplasias de ano, recto y colon. Estas afecciones, incluso cuando son benignas (y esto ocurre la mayoría de las veces), suelen ser muy incapacitantes debido al dolor u otros síntomas que afectan la calidad de vida. Para un correcto diagnóstico de estas patologías muchas veces es suficiente un examen médico proctológico mediante tacto rectal y/o anoscopia. En los casos más complejos se recurre al diagnóstico de segundo nivel. Las hemorroides son sin duda la patología anal más frecuente. Son venas que aumentan de volumen dentro del canal anal, encontrando fenómenos de congestión e inflamación. Pueden generar dolor anal, especialmente durante la defecación, emisión de sangre roja, picazón, protrusión hacia el exterior, hasta prolapso.

45

50

En la mayoría de los casos, cuando la enfermedad se diagnostica y trata precozmente, el proctólogo es capaz de solucionar el problema con terapia médica farmacológica, generalmente mediante fármacos de uso tópico, y corrección de algunos hábitos de vida, sobre todo alimentarios, o con métodos ambulatorios absolutamente indolores. La fisura anal, en cambio, es una fisura de la mucosa del interior del canal anal, localizada más a menudo en la pared posterior, extremadamente dolorosa al paso de las heces y que puede provocar hemorragias. Después de las hemorroides y las fisuras, seguramente los abscesos y las fístulas ocupan el tercer lugar en el orden de frecuencia. Estas afecciones, estrictamente relacionadas entre sí y a menudo asociadas, son patologías derivadas de procesos inflamatorios contra las glándulas perianales. El documento de Patente EP 3 257 516 A1 (NEILOS S R L [IT]) del 20 de diciembre de 2017 describe una composición que comprende un extracto de *Cetraria islandica* e hialuronato de sodio. AMANI D. POLITANO ET AL: „SURGICAL INFECTIONS, vol. 14, núm. 1, 1 Febrero de 2013, páginas 8-20, describe composiciones antimicrobianas que comprenden plata.

55

60

65

En vista a lo anterior, todavía existe la necesidad de soluciones para el tratamiento de enfermedades de la piel y/o de las membranas mucosas, por ejemplo debidas a infecciones microbianas o a inflamación e irritación.

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

La presente invención se basa en la búsqueda e identificación de una combinación de sustancias que, utilizadas en asociación, ejerzan una acción eficaz y potenciada en el tratamiento de enfermedades de la piel y/o de las membranas mucosas de diversos orígenes.

La presente invención es tal como se define en las reivindicaciones.

A partir de la experimentación realizada, los inventores han descubierto que la asociación de un extracto de *Cetraria islandica*, plata y/o una sal de la misma, ácido hialurónico y/o una sal del mismo es particularmente eficaz.

La presente invención también se refiere a composiciones que comprenden la asociación mencionada anteriormente y al menos uno o más excipientes. La presente invención también se refiere a un kit de porciones que incluye los principios activos antes mencionados separados y formulados en forma de dosificación oral adecuada para la administración secuencial o simultánea de los diferentes principios activos.

La presente invención también describe el uso de dichas asociaciones, composiciones y kits en el tratamiento de enfermedades de la piel y/o de las membranas mucosas, en particular en el tratamiento de irritaciones y/o enfermedades de las membranas mucosas, de naturaleza tanto bacteriana como fúngica, por ejemplo asociado a estados patológicos y a un debilitamiento de las defensas inmunitarias.

La presente invención permite obtener al mismo tiempo un efecto antimicrobiano, un efecto antiinflamatorio y un efecto antioxidante. Gracias a los tres principios activos, la presente asociación constituye una eficaz ayuda para la acción antibacteriana, ejercida: por el ion Ag^+ a través del daño irreversible del sistema enzimático situado en la membrana de varios patógenos; de los ácidos aromáticos incluidos en el liquen islándico, en particular el ácido úsnico, que interfieren con la capacidad de comunicación intercelular (esencial para la formación del biopelícula bacteriana), al inhibir el quorum-sensing (proceso de reconocimiento entre bacterias asociadas a señales químicas); por el ácido hialurónico que ha revelado una actividad bacteriostática sobre algunas cepas bacterianas. Gracias a la liquenina contenida en el extracto de *Cetraria islandica*, capaz de formar mucilago protector de las membranas mucosas, y a las propiedades combinadas del ácido hialurónico y la plata, se potencia la actividad antiinflamatoria de la composición, que se manifiesta en la captación de los linfocitos T cooperadores (mediada por la unión entre el ácido hialurónico y los receptores CD44) y en la regulación negativa de la degranulación de los mastocitos (mediada por la plata), aliviando así la sintomatología dolorosa asociada a tales procesos flogísticos y acelerando el proceso de cicatrización (sobre todo en heridas). No es menos importante la actividad antifúngica que ejercen los tres principios activos sobre las infecciones causadas por *Candida*, responsable de inflamaciones locales y sensaciones de malestar en muchas personas. Además, algunos investigadores han supuesto, al haber constatado la presencia de *Candida* en la mucosidad de varios pacientes, que su presencia en la cavidad nasal provoca una respuesta inmune, provocando de este modo irritación e inflamación. Además, las infecciones por hongos son también la causa más frecuente de aparición de aftas en la cavidad bucal y de patologías en el campo genital (candidiasis vaginal). La actividad antifúngica y, además, antioxidante llevada a cabo por los tres principios activos representan un valor añadido a las actividades anteriormente descritas atribuidas a la asociación, que se adaptan bien a un uso local y rutinario. Otras ventajas y características de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

GLOSARIO

Los términos utilizados en la presente descripción son tal y como los entiende generalmente el experto en la materia, salvo que se indique lo contrario.

Bajo el término "extracto", en el contexto de la presente descripción, se entiende cualquier producto atribuible a una droga vegetal, incluidos todos los productos derivados de tratamientos mecánicos (pulverización, trituración, mezcla y/u otros métodos) o de tratamientos extractivos (extracción con disolvente, destilación y/u otros métodos específicos) realizados sobre un fármaco.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Como se mencionó anteriormente, la presente invención se refiere a una asociación que comprende como principios activos principales al menos un extracto de *Cetraria islandica*, plata y/o una sal de la misma y ácido hialurónico y/o una sal del mismo.

Los principales principios activos de la asociación de la presente invención se describen a continuación.

PLATA

La medicina académica conoce y utiliza desde hace tiempo la plata, bajo la forma de sales o nanopartículas (AgNps), que tuvieron y tienen una utilidad terapéutica de la misma, ligada principalmente a la defensa del organismo frente a infecciones y enfermedades mediadas por bacterias, virus y micosis. La eficacia de los compuestos de plata se basa en la capacidad del ion Ag^+ biológicamente activo de dañar irreversiblemente el sistema clave de enzimas en la membrana de los patógenos. En las composiciones y kits descritos en el presente documento, se podrían usar iones Ag^+ o sales de los mismos, plata coloidal, nanopartículas de plata, plata citratada y plata complejada.

EXTRACTO DE CETRARIA ISLANDICA

La expresión "al menos un extracto de *Cetraria islandica*" en el contexto de la presente descripción significa que la composición puede incluir un extracto de líquen perteneciente a la especie *Cetraria islandica* o *Lichene islandico*. El extracto podría prepararse según los procedimientos conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo, podría ser un extracto seco, o prepararse mediante extracción en agua o en solución de alcohol, y opcionalmente liofilizado. Preferentemente se utilizará un extracto de *Cetraria islandica*, con relación extracto/fármaco de 1 a 4 obtenido del talo.

El experto en la materia podría adaptar la cantidad de extracto utilizado en la preparación de las formulaciones a administrar dependiendo de las necesidades. El médico podría identificar la dosis óptima para el sujeto a tratar según la edad, el sexo, el peso y el estado de salud general. Luego, se puede adaptar la dosificación de los principios activos individuales, incluso durante el período de ingestión de la asociación o composición de la presente invención dependiendo de los resultados obtenidos en el tiempo.

ÁCIDO HIALURÓNICO

El ácido hialurónico (HA, por sus siglas en inglés), también conocido por su acción reepitelizante, es uno de los ingredientes activos de la composición de la presente invención, pudiendo utilizarse incluso sus sales, como por ejemplo hialuronato de sodio. El ácido hialurónico podría estar, por ejemplo, en forma de gel o solución, con peso molecular alto o bajo.

El término ácido hialurónico de alto peso molecular en el presente documento describe un ácido hialurónico que tiene un peso molecular comprendido entre 1,0 millones de Daltons a aproximadamente 4,0 MDa. Por ejemplo, el alto peso molecular del ácido hialurónico podría tener un peso molecular de aproximadamente 1,0 MDa. En otro ejemplo, puede tener un peso molecular de aproximadamente 2,8 MDa. El término ácido hialurónico de bajo peso molecular en el presente documento describe un ácido hialurónico que tiene un peso molecular más bajo de aproximadamente 1,0 MDa. El ácido hialurónico con peso molecular bajo puede tener un peso molecular comprendido entre aproximadamente 200.000 Da (0,2 MDA) y menos de aproximadamente 1,0 MDa, por ejemplo, entre aproximadamente 300.000 Da (0,3 M Da) y aproximadamente 750.000 Da (0,75 MDA). El ácido hialurónico conjugado podría tener, por ejemplo, una viscosidad entre 50.000 y 300.000 mPa.

Los inventores han detectado las dosis pro dosis óptimas (o por unidad de dosificación única) de cada sustancia de la asociación para obtener efectos terapéuticos sinérgicos.

En particular, se obtienen los mejores efectos cuando el extracto de *Cetraria islandica* está presente en una cantidad entre 0,01 % y 30 %, preferentemente entre 0,05 % y 15 %, aún más preferentemente entre 0,1 % y 10 %; la plata y/o una sal de la misma está presente en una cantidad entre 0,0001 % y 20 %, preferentemente entre 0,0005 % y 10 %, aún más preferentemente entre 0,0006 % y 5 % y el ácido hialurónico y/o una sal de la misma está presente en una cantidad entre 0,005 % y 30 %, preferentemente entre 0,01 % y 20 %, aún más preferentemente entre 0,05 % y 10 % con respecto al peso total de la forma farmacéutica final incluyendo todos los excipientes. La presente invención también se refiere a composiciones que comprenden la asociación según cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento y uno o más excipientes adecuados.

La composición puede incluir otros componentes, tales como por ejemplo excipientes, vehículos, estabilizadores, conservantes y similares y/u otros principios activos.

Las composiciones según cualquiera de las realizaciones dadas a conocer en la presente descripción pueden formularse en cualquier forma y mediante cualquier vía de administración y asociarse a cualquier otro componente, de diversas formas.

5

Según una realización preferente, las composiciones de la presente invención son composiciones para uso tópico, por ejemplo para aplicación nasal, bucal, vaginal, genital, anal, auricular, cutánea.

10

Las composiciones estarán, por ejemplo, en forma sólida, líquida o de gel, por ejemplo, crema, polvo, solución, suspensión, pomada, gel, spray.

15

Los excipientes adecuados pueden seleccionarse entre los habitualmente conocidos en el estado de la técnica e incluyen, entre otros: diluyentes, lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico, ceras), dispersantes, tensioactivos (por ejemplo laurilsulfato de sodio y polisorbatos), aromatizantes, adsorbentes (por ejemplo gel de sílice, talco, almidón, bentonita, caolín), agentes deslizantes y antiadherentes (por ejemplo talco, sílice coloidal, almidón de maíz, dióxido de silicio), colorantes (por ejemplo óxidos de hierro), opacificantes (por ejemplo óxido de titanio), antioxidantes, aglutinantes (por ejemplo cauchos, almidón, gelatina, derivados de celulosa, sacarosa, alginato de sodio), agentes desagregantes (almidón, celulosa microcristalina, ácido algínico, crospovidona), plastificantes (por ejemplo etilcelulosa y otros derivados de celulosa, acrilatos y metacrilatos, glicerol y sorbitol), conservantes (por ejemplo parabenos, dióxido de azufre), agentes viscosificantes, emulsionantes, humectantes, agentes humectantes, agentes quelantes y mezclas de los mismos.

20

25

Las composiciones de la presente invención, por ejemplo, serán un dispositivo médico, un cosmético, un suplemento dietético, una composición nutracéutica, dietética o nutricional, un producto alimenticio, una bebida, un alimento, un nutracéutico, un alimento medicado, un alimento para fines médicos especiales o una composición farmacéutica.

30

Las composiciones según cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento podrían ser utilizadas tanto por seres humanos como por animales.

35

La combinación de los principios activos mencionados anteriormente podría usarse formulada en una única composición según las diversas realizaciones descritas anteriormente o en un kit que incluye los diferentes ingredientes separados, por ejemplo, en composiciones únicas formuladas en una forma de dosificación oral adecuada como se define anteriormente para la administración secuencial o simultánea de los diferentes principios activos.

40

Por lo tanto, la presente invención se refiere además a un kit de porciones que incluyen los diferentes principios activos de la asociación según cualquiera de las realizaciones aquí descritas separados y formulados en forma de dosificación oral adecuada para la administración secuencial o simultánea de los diferentes principios activos.

45

La acción de los componentes individuales y de la asociación prevista por la presente invención fue evaluada mediante pruebas *in vitro* y/o *in vivo* que, además, resaltaron que la composición de la presente invención es particularmente efectiva gracias a la potenciación (sinérgica) acción de sus componentes.

50

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a la asociación, a las composiciones y al kit, según cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, para uso en el tratamiento de infecciones microbianas, por ejemplo para infecciones de *S. Aureus*, *L. Monocytogenes*; *Salmonella T.*, *Shigella S.*, *E. Coli* y *P. Aeruginosa*, *Candida*. En particular en el tratamiento de irritaciones y/o enfermedades de las mucosas, provocadas por infecciones microbianas de naturaleza bacteriana o fúngica, asociadas por ejemplo a estados patológicos y a un debilitamiento de las defensas inmunitarias. La asociación de los principios activos mencionados anteriormente podría formularse en una única composición o en un kit según las diversas realizaciones descritas anteriormente y prepararse, por ejemplo, mezclando los principios activos seleccionados con otros posibles excipientes, como sabe el experto en la materia.

55

EJEMPLOS

60

A continuación se presentan algunos ejemplos no limitativos de las composiciones según la presente invención. En los ejemplos, los porcentajes, si están presentes, deben entenderse como porcentajes en peso.

Cuando no se especifique, el resto de la composición son excipientes.

EJEMPLO 1

Principio activo	% en la composición
<i>Cetraria islandica</i>	0,5
Plata	0,06
Sal sódica del ácido hialurónico	0,1
Forma farmacéutica: spray para aplicación nasal	

EJEMPLO 2

Principio activo	% en la composición
<i>Cetraria islandica</i>	0,1
Plata	0,005
Sal sódica del ácido hialurónico	0,2
Forma farmacéutica: spray para aplicación bucal	

EJEMPLO 3

Principio activo	% en la composición
<i>Cetraria islandica</i>	0,5
Plata	0,06
Sal sódica del ácido hialurónico	0,05
Forma farmacéutica: spray para aplicación en el oído	

EJEMPLO 3

Principio activo	% en la composición
<i>Cetraria islandica</i>	0,1
Plata	0,0006
Sal sódica del ácido hialurónico	0,01
Forma farmacéutica: spray para aplicación cutánea	

EJEMPLO 4

Principio activo	% en la composición
<i>Cetraria islandica</i>	0,5
Plata	0,06
Sal sódica del ácido hialurónico	0,1
Forma farmacéutica: crema para aplicación nasal	

EJEMPLO 5

Principio activo	% en la composición
<i>Cetraria islandica</i>	0,05
Plata	0,0006
Sal sódica del ácido hialurónico	0,01
Forma farmacéutica: crema para aplicación vaginal	

Evidencia experimental

- La eficacia de la asociación de *Cetraria islandica*, plata y/o una de sus sales y ácido hialurónico se evaluó según modelos experimentales conocidos. En particular, para evaluar las diferentes actividades de la composición de los tres ingredientes activos, se pueden utilizar ensayos *in vitro* y/o *in vivo*, conocidos en la literatura científica. Para demostrar la eficacia antimicrobiana de la asociación, son de particular interés para la prevención y/o el tratamiento de patologías bacterianas y micosis de superficie, por ejemplo, ensayos *in vitro* en placa según el método por extensión (test de Kirby-Bauer, o métodos de los discos pequeños) o por microdilución resultan ser adecuados, pero incluso mediante el ensayo MBEC diseñado para cuantificar la biopelícula. Las cepas bacterianas en fase de crecimiento exponencial seleccionadas para el estudio podrían ser por ejemplo: *S. Aureus* y *L. Monocytogenes* como Gram+; *Salmonella T.*, *Shigella S.*, *E. Coli* y *P. Aeruginosa* tales como Gram-; por último, como cepa del hongo *Candida A* u otros que se consideren relevantes para el propósito de la composición que establece la presente invención.
- La actividad sinérgica de la composición expuesta por la presente invención se puede evaluar incluso mediante la evaluación de MIC y MBC en cepas bacterianas u fúngicas.
- El efecto sinérgico obtenido al utilizar los tres ingredientes activos en asociación se puede resaltar probando la asociación para determinar su efecto antimicrobiano en ratones macho (n=60; 20 a 30 g); después de la anestesia, se abrieron heridas con espesor cutáneo completo en la espalda, y a través de ello se inoculó una determinada bacteria (por ejemplo *S. Aureus*). Las ratas se dividieron en grupos, incluido el grupo de control. En los días establecidos (por ejemplo 0, 7, 14 y 21 del experimento) se tomaron fotografías. Según el grupo, el grupo de control, cada ingrediente activo individualmente y luego incluso la mezcla de los tres ingredientes de interés para la presente composición se aplicaron sobre la herida el día 0, para evaluar la forma en que se asocia la plata, el ácido hialurónico y el liquen islándico acelera significativamente el proceso de cicatrización de las heridas infectadas. Por el contrario, para demostrar la eficacia antiinflamatoria de la composición, de especial interés para la prevención y/o tratamiento de síntomas asociados a procesos flogísticos, resultan adecuados ensayos *in vitro* que evalúen la capacidad de inhibir la liberación de citoquinas pro-inflamatorias tales como por ejemplo IL-1, IL-5 y TNF- α e histamina y de inducir citoquinas antiinflamatorias tales como IL-10, así como de inhibir la expresión de enzimas tales como 5-lipoxigenasa y COX-2/PGE2 inducida por IL-1 en cultivos primarios de células humanas (por ejemplo células mononucleares de la sangre periférica, como monocitos y linfocitos y sobre fibroblastos u otros tipos de células) y en leucocitos porcinos u otro tipo de células conocidas por el experto en la materia mediante prueba ELISA, Western Blot o citometría de flujo. Por el contrario, mediante un modelo *in vivo* se pudo comprobar la asociación de su efecto antiinflamatorio en ratones BALB/C (hembras), en cuyo oído se indujo dermatitis alérgica por contacto mediante la inoculación de dinitrofluorobenceno (DNF). El tratamiento tópico se realizó una vez al día durante 4 días y suministró (por ejemplo para grupos de aproximadamente 15-30 ratones): el control, cada ingrediente activo individualmente y luego incluso la mezcla de los tres ingredientes de interés para la presente composición. La hinchazón y el eritema del oído se evaluaron día a día. Tras 4 días de tratamiento, los ratones fueron sacrificados y se extrajo la oreja de cada uno de ellos para los exámenes histológicos e inmunohistoquímicos, ensayo TUNEL y extracción de ARN total para examen RT-PCR. En el examen inmunohistoquímico se evaluó la expresión de citoquinas, se utilizó la extracción de ARN para probar los niveles de los genes de interés involucrados en las diversas reacciones inflamatorias. Por último, para demostrar la eficacia antioxidante de la composición, de especial interés para la prevención y/o tratamiento de síntomas asociados a situaciones de estrés en el organismo, tras daños físicos, resultan adecuados ensayos *in vitro* como análisis bioquímicos en suero y técnicas espectrofotométricas, que evalúan la capacidad de incrementar la actividad de GPX (Glutación peroxidasa) y de CAT (catalasa), las enzimas activas contra el daño oxidativo de las moléculas dentro del organismo.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que comprende la asociación de al menos (i) un extracto de *Cetraria islandica*, (ii) plata y/o una sal de la misma y (iii) ácido hialurónico y/o una sal del mismo y (iv) uno o más excipientes.
2. Composición, según la reivindicación 1, en la que el extracto de *Cetraria islandica* está presente en una cantidad entre 0,01 % y 30 % p/p.
- 10 3. Composición, según la reivindicación 1 o 2, en la que la plata y/o una sal de la misma está presente en una cantidad entre 0,0001 % y 20 % p/p.
4. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el ácido hialurónico y/o una sal del mismo está presente en una cantidad entre 0,005 % y 30 % p/p.
- 15 5. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso tópico, en particular para administración nasal, vaginal, anal, auricular, cutánea o bucal.
6. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en una forma seleccionada entre crema, polvo, solución, suspensión, pomada, gel o spray.
- 20 7. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de enfermedades de la piel y/o de las membranas mucosas, en particular tanto en humanos como en animales.
- 25 8. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en el tratamiento de enfermedades de las membranas mucosas oral, nasal, anal, auricular, genital y/o vaginal.
9. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de infecciones microbianas de la piel y/o de las membranas mucosas, en particular de las mucosas oral, nasal, anal, auricular, genital y/o vaginal.
- 30

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citada por el solicitante es únicamente para mayor comodidad del lector. No forman parte del documento de la Patente Europea. Incluso teniendo en cuenta que la compilación de las referencias se ha efectuado con gran cuidado, los errores u omisiones no pueden descartarse; la EPO se exime de toda responsabilidad al respecto.

Documentos de patentes citados en la descripción

- EP 3257516 A1
- WO 2011001077 A

Literatura no patente citada en la descripción

- **AMANI D. POLITANO et al.** *SURGICAL INFECTIONS*, 01 February 2013, vol. 14 (1), 8-20