

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN  
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad  
Intelectual  
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional  
2 de Julio de 2009 (02.07.2009)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional  
**WO 2009/080842 A1**

(51) Clasificación Internacional de Patentes:  
A61K 36/9066 (2006.01) A61P 17/06 (2006.01)  
A61Q 17/00 (2006.01) A61Q 19/04 (2006.01)

(74) Mandatario: PARDO ZAPATA, José; Calle Sagitario 14,  
E-03006 Alicante (ES).

(21) Número de la solicitud internacional:  
PCT/ES2007/000753

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,  
para toda clase de protección nacional admisible): AE,  
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW,  
BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,  
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,  
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,  
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,  
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK,  
SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) Fecha de presentación internacional:  
21 de Diciembre de 2007 (21.12.2007)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo  
US): ASAC COMPAÑÍA DE BIOTECNOLOGÍA E  
INVESTIGACIÓN SA; Calle Sagitario 14, E-03006  
Alicante (ES).

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,  
para toda clase de protección regional admisible): ARIPO  
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ,  
UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,  
RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,  
MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,  
TG).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente):  
SÁNCHEZ-COVISA VILA, Ángel [ES/ES]; Calle Sag-  
itario 14, E-03006 Alicante (ES). RAMÍREZ BOSCA,  
Ana Adela [ES/ES]; Calle Sagitario 14, E-03006 Alicante  
(ES). DÍAZ ALPERI, Joaquín [ES/ES]; Calle Sagitario  
14, E-03006 Alicante (ES).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional

(54) Title: PHOTOPROTECTIVE COMPOSITIONS

(54) Título: COMPOSICIONES FOTOPROTECTORAS

(57) Abstract: The invention relates to cosmetic or pharmaceutical compositions containing curcumin and derivatives thereof, intended to be administered orally together with visible-ultraviolet radiation in order to produce an even tan without hyperpigmentation or to be used in phototherapy, particularly for the treatment of psoriasis.

(57) Resumen: Se describen composiciones cosméticas o farmacéuticas que comprenden curcumina sus derivados para su administración por vía oral concomitantemente con una radiación visible-ultravioleta para producir un bronceado homogéneo sin hiperpigmentaciones o para ser utilizadas en fototerapia, especialmente, para el tratamiento de psoriasis.



WO 2009/080842 A1

**Título de la invención**

Composiciones fotoprotectoras.

**Campo técnico de la invención**

5 La presente invención describe composiciones cosméticas o farmacéuticas que comprenden curcumina o sus derivados administradas por vía oral concomitantemente con una radiación visible-ultravioleta para producir un bronceado homogéneo sin hiperpigmentaciones o para ser utilizadas  
10 en fototerapia.

**Antecedentes de la invención**

La radiación solar incluye radiación ultravioleta (UV), visible (luz) y radiación infrarroja (IR). La radiación  
15 se caracteriza por su longitud de onda, normalmente expresada en nanómetros. Cuando se describen los efectos biológicos, la radiación UV se divide en tres bandas espectrales: UV-C (100-280 nm), UV-B (280-315 nm) y UV-A (315-400 nm). La radiación solar puede ser medida como  
20 irradiancia, en unidades de W/m<sup>2</sup> o como una exposición radiante o dosis, medida en J/m<sup>2</sup> ó J/cm<sup>2</sup>.

La exposición crónica a la luz ultravioleta causa cambios en la piel conocidos como fotolesiones. Aparte de las lesiones sobre el tejido conjuntivo de la dermis y de los  
25 queratinocitos se producen hiperpigmentaciones cutáneas y se presentan como una variación en el color normal de la piel por exceso de melanina.

La melanina es el factor que determina el color de la piel. Su función es proteger las capas de las radiaciones  
30 ultravioletas, pero alteraciones en los melanocitos debido a fármacos, a la radiación ultravioleta o cambios hormonales producen diferentes hiperpigmentaciones entre

las que destacan melasmas, efélides, léngigo solar y cloasmas.

El melasma son machas por un incremento de la melanina en determinadas zonas debido a un aumento en el número y actividad de los melanocitos y se presenta en pacientes de piel oscura con fototipo IV.

Las efélides o pecas son manchas de color marrón de 2-4 mm de bordes bien delimitados, localizadas en la cara y en zonas expuestas al sol habituales en piel clara.

10 El léntigo solar son máculas de color marrón relacionadas con la exposición solar. Se producen frecuentemente en pieles claras con fototipo I y fototipo II.

El cloasma es una hipermelanosis parduzca que aparece en la cara. Se da en mujeres embarazadas y por el uso de anticonceptivos.

Un espectro de acción describe la efectividad relativa de la radiación UV en producir una respuesta biológica determinada en una longitud de onda concreta. El espectro de acción más importante para el uso cotidiano es el eritematógeno (enrojecimiento de la piel). La Dosis Eritematógena Mínima (MED) se usa para describir el potencial eritematógeno de la radiación visible/UV, y se define como la dosis efectiva de radiación visible/UV que produce un enrojecimiento observable de la piel humana sin exposición previa. Sin embargo, debido a que los diferentes individuos no presentan la misma sensibilidad a la radiación visible/UV por la protección propia de la piel, 1 MED varía en la población europea entre 200 y 500 J/m<sup>2</sup>.

Los efectos dañinos de la radiación visible/UV no sólo dependen de la dosis de radiación recibida sino también de la sensibilidad del individuo. La piel humana normalmente se clasifica, en Europa, en cuatro grupos principales dependiendo de la capacidad de ésta para broncearse.

Tipo de piel	I	II	III	IV
Se broncea	Nunca	A veces	Siempre	Siempre
Se quema	Siempre	A veces	Rara vez	Nunca
Color de pelo	Pelirrojo	Rubio	Castaño	Negro
Color de ojos	Azul	Verde	Gris/ Marrón	Marrón
1 MED	200 J/m <sup>2</sup>	250 J/m <sup>2</sup>	350 J/ m <sup>2</sup>	450 J/m <sup>2</sup>

10 El tiempo máximo de exposición al sol es aquél al que se puede estar expuesto al mismo sin protección y sin quemarnos. Este tiempo puede calcularse para cada tipo de piel a partir del UVI y el valor de la MED para cada tipo de piel. Es importante resaltar que el valor de la MED no  
 15 es un número exacto para un tipo determinado de piel. Se precisan llevar a cabo sofisticados estudios regionales de la sensibilidad de la población. No obstante, la radiación máxima que puede ser administrada sin que aparezca el eritema es de 500 J/m<sup>2</sup> ó 0.05 J/cm<sup>2</sup>. El  
 20 empleo de filtros solares permite aumentar la MED.

La fototerapia con luz ultravioleta está siendo utilizada en el tratamiento de diferentes de enfermedades dermatológicas, tales como psoriasis, vitíligo, lupus, dermatitis, lichen, junto a un principio fotodinámico, que en un modo preferente son los psoralenos, pero se debe cuantificar la dosis irradiada y considerar los efectos cancerígenos de la luz ultravioleta.

Los rayos ultravioleta combinados con la administración de un agente fotodinámico (8-metoxi-psoraleno ó 8-MOP) constituye la fotoquimioterapia o PUVA terapia usada desde los años 90. El 8-MOP (0.6-0.8 mg/kg/día) se administra dos horas antes de la radiación. La radiación se realiza tres veces por semana en cabinas especiales con duración e intensidad crecientes según el fenotipo cutáneo comenzando con dosis de 0.5-1.0 J/cm<sup>2</sup>, pero radiaciones mayores a 5 J/cm<sup>2</sup> no se aplican porque se producen quemaduras en los pacientes. Además, es necesario ajustar la dosis de psoraleno y la radiación administrada según la superficie corporal del paciente. Después de la radiación es habitual que se administre un emoliente por vía tópica. La duración típica de la fototerapia con psoralenos es de 40 sesiones. Sin embargo la asociación de fármaco foto dinámicos (psoralenos) por vía oral con luz ultravioleta tiene diferentes efectos secundarios: náuseas, cefaleas, hepatotoxicidad, hipersensibilidad oculocutánea a las radiaciones que se mantiene hasta 8 horas después de ingerir el fármaco. En consecuencia, y dado el riesgo de cataratas, hay que extremar las precauciones antes, durante y después del tratamiento (ropa adecuada, gafas de sol) y administrar antihistamínicos y corticoides.

La melanogénesis debido a PUVA es similar a la causada por los UVB, es decir, la melanina se deposita por toda la epidermis. La extensión de la melanogénesis es muy variable dependiendo del tipo de piel y dosis  
5 suministrada; así, se puede producir un bronceado profundo que puede bloquear la radiación ultravioleta y evitar el efecto terapéutico de la luz UVA o, si la dosis de fotosensibilizante es baja, se puede producir la melanogénesis solamente en la capa basal de la epidermis  
10 produciéndose quemaduras debido a la luz ultravioleta. Además, aunque se ajuste la dosis es habitual que se produzcan hiperpigmentaciones en los pacientes tratados mediante fotoquimioterapia.

Los pacientes psoriáticos tienden a esconder su lesiones  
15 en rodillas y codos vistiendo con camisas de manga larga y pantalón largo, de esta forma es habitual que abandonen los tratamientos por vía tópica ya que manchan la ropa en especial cuando los productos son coloreados. En este sentido, de acuerdo con un sondeo realizado por la  
20 Federación Europea de Asociaciones de Pacientes con Psoriasis, existe un elevado grado de insatisfacción en los enfermos de psoriasis en cuanto a la eficacia de los tratamientos para esta enfermedad y muchos pacientes abandonan el tratamiento y sufren procesos depresivos.

25 Debido a los efectos adversos la fototerapia, se están desarrollando unos tratamientos para la psoriasis, tales como el uso de anticuerpos monoclonales pero su eficacia clínica es reducida y tampoco están exentos de efectos secundarios.

30 El PASI (Índice de Área y Gravedad de la Psoriasis o *Psoriasis Area Severity Index* ) es un índice objetivo que mide la gravedad de la Psoriasis. El PASI es utilizado

para evaluar la eficacia terapéutica de los fármacos. El Efalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1, ha sido autorizado recientemente para el tratamiento de la psoriasis. La eficacia del Efalizumab, según reza la ficha técnica del producto, fue contrastada en pacientes con psoriasis, mediante diversos estudios clínicos controlados. En este sentido, los estudios a 12 semanas muestran porcentajes del 22-35% de pacientes que alcanzan el PASI-75 (mejoría del 75%).

10

La curcumina, los curcuminoides (desmetoxicurcumina, bisdesmetoxicurcumina, tetrahidrocurcumina) han mostrado diferentes actividades farmacológicas, como antioxidante, reductores de los peróxidos lipicos, agente antienvjecimiento y agente preventivo de diferentes tipos de cáncer, pero la biodisponibilidad de los curcuminoides es reducida. De esta manera, EP1837030 ha desarrollado derivados de curcumina con una biodisponibilidad mejorada con las mismas actividades farmacológicas que los curcuminoides. La curcumina, curcuminoides y derivados de los mismos se cuantifican en curcumina equivalente por diferentes métodos cromatograficos y espectroscópicos conocidos por el experto en la materia.

25

WO 03088986 y los documentos citados en el estado de técnica describen el uso de la curcumina o curcuminoides para prevención del daño tisular inducido por la quimioterapia, por la radioterapia o luz ultravioleta, pero ninguno de ellos sugiere la actividad de la curcumina sobre el metabolismo de la melanina. La dosis más baja utilizada en ratones en W003088986 es 0.01 g (10

mg)de curcumina por Kg de peso mientras que la dosis de curcumina sugerida por US 5925376 para el tratamiento de la psoriasis junto a otras drogas es de 250-2000 mg día.

5 El estado de la técnica desvela dos documentos que describen la acción de los curcuminoides sobre la melanina por vía tópica: JP2005112786 y JP6227959, pero sus enseñanzas son contradictorias. JP6227959 describe una formulación cosmética que comprende curcumina junto a  
10 otros ingredientes que inhibe la formación de la melanina y evita el oscurecimiento de la piel, mientras que JP2005112786 utiliza un derivado de curcumina que aumenta la biosíntesis de melanina. Además, dichos documentos administran la curcumina o sus derivados por  
15 vía tópica.

Finalmente, EP1133992 describe la actividad fotosensibilizante de los extractos de Curcuma longa tanto con luz ultravioleta como luz visible y su uso para  
20 la fabricación de una especialidad farmacéutica para el tratamiento de la psoriasis por vía tópica. La crema descrita en EP1133992 debe aplicarse antes de la radiación, pero este tratamiento es abandonado por los pacientes, ya que los extractos de Curcuma son productos  
25 coloreados y manchan las camisas.

La administración de compuestos fotosensibilizantes por vía oral, psoralenos o derivados del ácido retinoico, pueden producir efectos secundarios que aumentan tras la  
30 exposición a la luz, además, es necesario ajustar la dosis irradiada.

**Objeto de la invención**

El problema que resuelve la invención es encontrar un método cosmético para potenciar el bronceado sin  
5 producir hiperpigmentaciones.

La solución encontrada los inventores como se describe en la reivindicación 1 es un método cosmético que comprende la administración por vía oral de curcumina,  
10 curcuminoides (desmetoxicurcumina, bis desmetoxicurcumina, tetrahidrocurcumina), metabolitos o profármacos de los mismos e irradiar una radiación cuantificable de luz visible- ultravioleta.

15 La administración por vía oral de una formulación que comprende curcuminoides permite aumentar el tiempo de exposición a la luz visible -ultravioleta, ya que tras la administración por vía oral de curcuminoides se pueden irradiar hasta 16 J/cm<sup>2</sup>, dosis muy superior a la MED  
20 establecida (450 J/m<sup>2</sup> ó 0.045J/cm<sup>2</sup>) sin que aparezca eritema cutáneo ni otros efectos secundarios como reacciones hipersensibilidad oculocutánea a las radiaciones cutáneas, ni hiperpigmentaciones.

25 En los modos particulares, se administran por vía oral entre 19-49 mg de curcuminoides tres veces al día y los curcuminoides se encuentran presentes en forma de un extracto de Curcuma longa.

30 Otro problema resuelto por la invención es encontrar una formulación farmacéutica para ser utilizada en la fototerapia para el tratamiento patologías proliferativas, especialmente la psoriasis que no tenga

efectos secundarios, sea clínicamente eficaz alcanzando una reducción del PASI mayor del 80% a las 8 semanas de tratamiento.

La solución encontrada por los inventores de acuerdo con  
5 la reivindicación 5 es una formulación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de curcumina, curcuminoides, metabolitos o profármacos de los mismos con excipientes aceptables para administración por vía oral caracterizada porque se reduce el PASI más del 75%  
10 tras ser irradiados con una radiación visible o una radiación ultravioleta de 1-18 J/cm<sup>2</sup> en más del 80% de los pacientes psoriáticos, con una probabilidad del 80%.

Sorprendentemente, los tiempos de curación fueron inferiores a los observados en otros tratamientos. A  
15 mitad del ensayo, sólo con 7 sesiones de fototerapia, el 25 % de los pacientes alcanzaron una reducción del PASI mayor al 75%. La eficacia a mitad del tratamiento es similar a la eficacia del Efalizumab después de 12 semanas de tratamiento sin efectos secundarios.

20

En los modos preferentes, se administra una cantidad de 18-49 mg curcuminoides en forma de un extracto hidroalcohólico de Curcuma longa por dosis tres veces al día. El documento más cercano a la invención US5925376  
25 describe el uso de curcuminoides para el tratamiento de la psoriasis junto a otros fármacos. El rango de dosis utilizado por US 5925376 es mucho mayor que el descrito por la invención, 250 mg-2 g de curcumina día frente a  
54 - 150 mg día de curcuminoides en la presente  
30 invención. Así una ventaja del uso de un extracto de

Curcuma longa frente a los curcuminoides es que se aumenta la biodisponibilidad de los mismos.

Como se describió anteriormente, los psoralenos se deben administrar 2 horas antes de la fototerapia lo que es un grave inconveniente para los pacientes. El uso de curcuminoides por vía oral permite administrar el fármaco con las comidas principales.

La administración de curcumina, curcuminoides, sus metabolitos o sus profármacos por vía oral para el tratamiento de la psoriasis concomitantemente con una radiación visible o ultravioleta evita los problemas habituales asociados a la quimiofototerapia. Mediante la administración de curcumina o sus análogos por vía oral e irradiación:

15 - se disminuye la cantidad de anti histaminicos administrados para tratar las reacciones de hipersensibilidad,

- no se necesita ajustar la dosis de curcumina administrada ni radiación suministrada especialmente cuando se irradia con luz visible ( 400-550 nm).

- se reduce el uso de emolientes y de esta forma los pacientes no manchan las camisas ni pantalones, ni se usan formulaciones tópicas que comprende curcuminoides y se evita el abandono de los tratamientos,

25 - se mejora el estado emocional, autoestima de los pacientes y mejoran las relaciones sexuales de los pacientes tratados,

- tras el tratamiento los pacientes se hallan bronceados homogéneamente, sin mostrar melasmas ni manchas los pacientes con fototipos de piel más oscura,

ni léntigo los pacientes con fototipos de piel más clara,

- se evita el uso de gafas de sol después de la fototerapia,

5 -se evita la administración del agente fotosensibilizante dos horas antes de la radiación,

- no aparecen reacciones de fotofobia después del tratamiento,

- las transaminasas están normalizadas y el producto  
10 en combinación con la radiación UV no es hepatóxico,

- se evita o, al menos, se reduce la aplicación de corticoides tras la irradiación,

- los pacientes psoriáticos, una vez curadas las lesiones, desean continuar con el tratamiento,

15 - se una mayor eficacia que en los tratamientos autorizados por las Autoridades Sanitarias,

- se aumenta la dosis irradiada por sesión de fototerapia, reduciéndose el número de sesiones de fototerapia y se acortan los tiempo de blanqueado de las  
20 lesiones psoriáticas,

El uso de una radiación visible (400-550nm) en lugar de una radiación ultravioleta tiene asociados diferentes ventajas:

25 -se evitan los efectos secundarios producidos por la acumulación de luz ultravioleta con la misma eficacia terapéutica,

12

-se pueden irradiar al menos 18 J/Cm<sup>2</sup> inicialmente sin producir eritema, es decir, no es necesario ajustar la dosis irradiada,

5 -una vez blanqueadas las lesiones y reducido el PASI al 90%, la terapia de mantenimiento se puede realizar tomando baños de sol y no es necesario ir al centro médico.

Otro problema que resuelve la invención es encontrar un procedimiento para la determinación de la  
10 biodisponibilidad de los curcuminoides.

La solución encontrada por los inventores de acuerdo con la reivindicación 13 es un procedimiento para la determinación de la biodisponibilidad de los curcuminoides que comprende la administración por vía  
15 oral curcuminoides a un mamífero, irradiar con luz visible/UV al mamífero hasta que aparezca un eritema y medir la radiación aplicada.

En los modos preferentes, el análisis de la dosis terapéutica se realiza en humanos que padecen un  
20 patología hiperproliferativa, especialmente, psoriasis.

Mediante el proceso anterior se evalúa rápidamente el rango terapéuticamente efectivo de los curcuminoides o se puede saber qué derivado de curcumina es más activo al comparar la dosis suministrada por vía oral con la  
25 longitud de onda y J/cm<sup>2</sup> irradiados hasta que se produzca el eritema. De esta forma se puede determinar las dosis óptimas de curcumina o sus derivados, escalado de dosis y estudios de bioequivalencia sin la necesidad de tomar muestras biológicas.

30

**Descripción detallada de la invención**

Se diseñó un ensayo clínico piloto para el tratamiento de pacientes con psoriasis crónica en placas moderada -  
5 grave, en los que habían fracasado otros tratamientos tales como tratamiento con cicloesporina, psoralenos/UVA o corticoides.

Los parámetros fueron:

10

- Número de pacientes: 22

-Duración del ensayo: 8 semanas// 16 radiaciones UV

15 -Medicación: 24 mg de curcuminoides en forma de un extracto hidroalcohólico de Curcuma longa al 10% en curcuminoides. Los excipientes utilizados en la formulación fueron: celulosa, estearato magnésico, almidón de maíz, almidón glicolato sódico, hidrógeno  
20 fosfato potásico y dióxido de silicio. El pH de una dispersión en agua de un comprimido al 5%(p/v) fue 5.

El extracto de Curcuma se obtuvo según el siguiente proceso:

25 i) Extracción de los rizomas de Curcuma longa con etanol, evaporación del disolvente y cuantificación del contenido en curcuminoides expresados como curcumina,

ii) Extracción de los rizomas extraídos en la fase  
i) con agua y evaporación del disolvente,

30 iii) Mezcla de los extractos obtenidos en las fases  
i) y ii) para obtener un extracto con 10-15% en curcuminoides.

-Régimen de administración: 3 comprimidos al día antes de las comidas.

-Fuente radiación: Cabina PUVA COMBI LIGHT equipada con 5 32 lámparas de UVA Philips UVA 100 W.

-Dosis: Se realizaron dos sesiones de fototerapia por semana. Inicialmente se irradiaron 2.5 J/cm<sup>2</sup>. La dosis se aumentó en 0.5-1 J/cm<sup>2</sup> hasta conseguir un ligero eritema 10 y posteriormente en 2 J/cm<sup>2</sup> por sesión hasta alcanzar 16 J/cm<sup>2</sup>. Los tiempos de exposición para alcanzar los 16 J/cm<sup>2</sup> fueron 30 minutos aproximadamente.

-Medicación de rescate:

15 -un emoliente que contiene vitamina B3 para el alivio sintomático de las manifestaciones cutáneas.  
-Desloratadina si se presentara prurito.

Los pacientes estudiados tenían fototipo de piel tipo I, 20 II, III, IV. El peso medio de los pacientes era de 70 kg.

La reducción del PASI en las diferentes visitas (2 visitas por semana) se detalla a continuación. Los pacientes que alcanzaron una reducción del PASI del 90% 25 salieron del estudio.

PACIENTE	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
v1	11	36	42	0	15	24	35	25	0	7	20	13	11	17	32	40	34	48	31	53	49	49
V2	31	51	63	21	43	65	53	35	6	45	17	25	32	21	47	60	61	52	49	54	58	69
v3	25	36	54	35	35	54	55	54	21	39	39	38	44	54	55	78	82	82	61	60	73	65
V4	47	41	63	33	44	69	55	26	30	36	36	47	59	45	40	80	83	84	63	75	79	67
V5	49	50	59	26	47	73	63	42	36	45	51	39	68	66	53	86	85	87	78	75	82	79
V6	26	56	52	40	47	78	70	42	38	37	72	54	73	73	52	82	89	96	80	78	85	85
V7	37	67	47	35	69	78	73	52	40	54	79	63	69	73	62	88	93		84	79	87	85
V8	45	67	59	69	69	78	80	67	48	42	77	37	69	77	62	89			85	85	92	88
V9	57	67	64	67	73	92	80	67	46	50	76	63	69	79	70	89			91	87		93
V10	76	73	71	68	66		93	83	44	67	78	67	82	82	70	90					88	
V11	80	77	74	80	69			81	47	57	86	69	82	85	76	91					90	
V12	79	77	77	74	80			80	59	69	82	82	89	84	80							
V13	79	81	84	77	87			80	70	70	82	86	91	87	80							
V14	79	87	82	75	89			83	70	66	89	87		86	81							
V15	81	81	82	77	89			87	75	78	86	85		88	82							
V16	91	89	87	88	93			93	76	86	94	87		88	82							

A título de ejemplo, las dosis irradiadas los pacientes 1, 2, 3 y 9 fueron:

5

Paciente	1	2	3	9
fototipo	III	II	I	IV
v1	2,5	2,5	2,5	2,5
v2	3,5	3,5	3,5	3,5
v3	4,5	4,5	4,5	4
v4	5,5	5,5	5,5	5
v5	5,5	7,5	6,5	6
v6	7,5	9,5	8,5	8
v7	9,5	11,5	10,5	10
v8	11,5	13,5	12,5	12
v9	13,5	15,5	14,5	14
v10	15,5	16	15,5	15
v11	16	16	16	15,5
v12	16	16	16	16
v13	16	16	16	16
v14	16	16	16	16
v15	16	16	16	16
v16	16	16	16	16

Los 22 pacientes alcanzaron la radiación de 16 J/cm<sup>2</sup> y las dosis acumuladas fueron del orden de 170 - 180 J/cm<sup>2</sup>.

5 Ningún paciente abandonó el tratamiento.

En todos los casos la radiación fue bien tolerada no manifestándose reacciones fototóxicas de gravedad, solamente a un paciente se le administró un comprimido de  
10 desloratadina 5 mg.

Después de la 7<sup>a</sup> sesión de fototerapia, los pacientes mostraban un bronceado saludable sin manchas ni hiperpigmentaciones. El paciente con fototipo IV no  
15 mostró melasmas tras el tratamiento con la fototerapia. Los pacientes con piel clara no mostraron efélides ni léntigo.

En ningún caso se administraron corticoides.

20

Los parámetros hepáticos fueron los normales y no se estimó hepatotoxicidad.

Terminado el tratamiento, los pacientes se encontraron  
25 satisfechos con la terapia y confesaron que había aumentado su autoestima, optimismo y sus relaciones sexuales habían mejorado.

Los resultados anteriores muestran el potencial de la  
30 curcumina, curcuminoides, metabolitos o profármacos de los mismos como filtro solar contra la radiación visible-ultravioleta, es decir, no se producen hiperpigmentaciones en los fototipos III y IV y se evita

la aparición de eritema y léntigo en los fototipos de piel clara. Además, la administración de curcumina o sus derivados permite aumentar el tiempo de exposición a la luz solar, lo cual es útil en la playa ya que los protectores solares tópicos se disuelven en el agua.

A mitad del ensayo ,con sólo 7 sesiones de fototerapia, el 25 % de los pacientes alcanzaron una reducción del PASI mayor al 75%. La eficacia a mitad del tratamiento es similar a la eficacia del Efalizumab sin efectos secundarios.

La reducción del PASI para todos los pacientes alcanzó el 80%.

15

Debido a los resultados anteriores se diseñó un estudio sobre 10 pacientes con psoriasis crónica en placas moderada-grave para analizar la eficacia de los curcuminoides administrados por vía oral y luz visible (400-550 nm)

Los parámetros fueron:

25 - Número de pacientes: 10

-Duración del ensayo: 8 semanas// 16 radiaciones luz visible

30 -Medicación: 24 mg de curcuminoides en forma de un extracto hidroalcohólico de Curcuma longa al 10% en curcuminoides. Los excipientes utilizados en la formulación fueron: celulosa, estearato magnésico,

18

almidón de maíz, almidón glicolato sódico, hidrógeno fosfato potásico y dióxido de silicio. El pH de una dispersión en agua de un comprimido al 5%(p/v) fue 5. El extracto de Curcuma se obtuvo de la misma forma que en el estudio citado anteriormente.

-Régimen de administración: 3 comprimidos al día antes de las comidas.

10 -Fuente radiación: Lámpara Philips 5500 lx visible-light 100\*40 W) 400-550 nm.

-Dosis: Se realizaron dos sesiones de fototerapia por semana. La dosis irradiada fue de 18 J/cm<sup>2</sup>.

15

-Medicación de rescate:

-un emoliente que contiene vitamina B3 para el alivio sintomático de las manifestaciones cutáneas.

-Desloratadina si se presentara prurito.

20

Los pacientes estudiados tenían fototipo de piel tipo II y III . El peso medio de los pacientes era de 70 kg.

La reducción del PASI en las diferentes visitas (25 visitas por semana) se detalla a continuación. Los pacientes que alcanzaron una reducción del PASI del 90% salieron del estudio.

paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
V1	23	17	48	30	40	42	37	25	0	30
V2	25	40	54	42	35	50	49	54	12	42
V3	31	38	63	61	44	57	65	46	25	57
V4	39	50	77	62	47	69	69	66	26	66
V5	47	70	80	70	47	75	81	72	39	73
V6	56	78	83	68	69	79	83	72	45	67
V7	45	78	85	69	69	78	86	77	48	67
V8	68	79	89	70	75	88	87	79	59	78
V9	65	86	92	78	79	93	91	83	65	83
V10	70	82		80	85			85	73	85
V11	79	85		84	85			80	76	86
V12	79	84		87	91			84	80	95
V13	79	87		85				87	84	
V14	82	81		86				88	84	
V15	85	89		88				88	86	
V16	85	90		89				88	87	

Los resultados obtenidos indican que se alcanza la misma  
5 eficacia terapéutica utilizando luz visible que luz  
ultravioleta. Todos los pacientes redujeron el PASI al  
80% antes de las 8 semanas de tratamiento.

El tratamiento fue bien tolerado y no se administraron  
10 anti histamínicos.

**Reivindicaciones**

- 5 1. Un método cosmético para potenciar el bronceado que comprende:
- a. la administración por vía oral de curcumina, curcuminoides, metabolitos o profármacos de los mismos,
  - 10 b. la administración de una radiación cuantificable con una longitud de onda entre 320 nm-550 nm.
2. El método cosmético de la reivindicación anterior
- 15 caracterizada porque la radiación administrada es de 1-18 J/cm<sup>2</sup>.
3. El método cosmético según las reivindicaciones 1-2
- 20 caracterizado porque tras la radiación se administra un emoliente.
4. El método cosmético según la reivindicación 3
- caracterizado porque el emoliente comprende un derivado de la vitamina B<sub>3</sub>.
- 25 5. Composición que comprende:
- a. un cantidad terapéuticamente efectiva de curcumina, curcuminoides, metabolitos o profármacos de los mismos,
  - 30 b. Excipientes aceptables para administración por vía oral,
- Caracterizada porque se reduce el PASI más del 75% tras ser irradiados con una radiación

visible-ultravioleta (320-550 nm) de 1-18 J/cm<sup>2</sup> en más del 80% de los pacientes psoriáticos, con una probabilidad del 80%.

- 5           6. Composición según la reivindicación anterior  
          caracterizada porque la concentración de  
          curcuminoides, metabolitos o profármacos de  
          los mismos es de 18-49 mg por unidad de dosis  
          expresada como curcumina.
- 10           7. Composición según la reivindicaciones 5-6  
          caracterizada los curcuminoides están en forma de  
          un extracto de Curcuma longa.
- 15           8. Uso de los curcuminoides, metabolitos o  
          profármacos de los mismos para la fabricación de  
          una formulación oral que se administra  
          concomitantemente con una radiación visible -  
          ultravioleta (320-550 nm) cuantificable para el  
20           tratamiento de enfermedades proliferativas, tales  
          como, psoriasis, vitíligo, lupus o lichen.
9. Uso según la reivindicación 8 caracterizado  
25           porque la dosis irradiada es de 1-18 J/cm<sup>2</sup>.
10. Uso según la reivindicaciones 8-9 caracterizado  
          porque la concentración del principio activo por  
          unidad de dosis es 20-26 mg expresado como  
30           curcumina.

11. Uso según las reivindicaciones 8-10 caracterizado porque la curcumina es obtenible a partir de un extracto de *Curcuma longa*.
- 5
12. Uso según la reivindicación 11 caracterizado porque el extracto de *Curcuma* tiene una concentración de 10-15% de curcuminoides.
- 10
13. Procedimiento para determinar el rango terapéutico de curcumina por vía oral que comprende:
- a. La administración por vía oral a un mamífero una composición farmacéutica que
  - 15 contiene curcumina, curcuminoides, metabolitos o profármaco de los mismos
  - b. Irradiación con luz visible, UVA y/o UVB
  - c. Medición de la radiación administrada.
  - d. Medición del eritema formado.
- 20
14. Procedimiento según la reivindicación 13 caracterizado porque
- a. la dosis inicial es de 2.5 J/cm<sup>2</sup> y
  - 25 b. la dosis irradiada se aumenta hasta que aparece eritema.
- 15
15. Procedimiento según las reivindicaciones 13-14 caracterizado porque la concentración en curcumina es 0.2-0.4 mg de Curcumina por kg de
- 30 peso.

16. Procedimiento según las reivindicaciones 13-15 donde el mamífero es un humano que sufre psoriasis.
- 5 17. Uso de los curcumina, curcuminoides, metabolitos de los mismos o profármacos de la curcumina para la fabricación de una formulación de administración por vía oral junto a excipientes farmacéuticamente aceptable como protector solar  
10 caracterizada porque dicha formulación contiene 18-49 mg de curcumina por unidad de dosis.
18. Uso según la reivindicación 17 caracterizada porque dicha formulación inhibe la aparición de  
15 melasmas.
19. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 5-7 caracterizada porque dicha  
20 composición es un complemento alimentario.
20. Método según las reivindicaciones 1-4 caracterizado porque la administración de curcumina, curcuminoides, sus metabolitos o sus  
25 profármacos se realiza mediante un complemento alimenticio.
- 30 21. Uso de los curcuminoides para la fabricación de una formulación farmacéutica oral para el tratamiento de la psoriasis donde se administran 20-26 mg de curcuminoides tres veces al día y concomitantemente se irradian 1-16 J/cm<sup>2</sup> de luz visible- ultravioleta 2 veces a la semana.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/ ES 2007/000753

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

see extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K, A61Q, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, EMBASE, BIOSIS, NPL, HCAPLUS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03039452 A2 (THE QUIGLEY CORPORATION) 15.05.2003, example 1.	5-7, 19.
X	US 6440468 B1 (QUINTANILLA ALMAGRO ET AL), 27.08.2002, column 3, line 43-column 4, examples 4 and 5.	5-7.
X	GB 2304050 A (ELADEVI SHAH) 12.03.1997, pages 3-5.	5-12, 19, 21.
X	EP 1133992 A1 (ASAC COMPAÑIA DE BIOTECNOLOGIA E INVESTIGACION S.A) 19.09.2001, paragraphs 50-57, 71, examples 3 and 7.	5-12, 21.
X	WO 03088986 A1 (ISIS INNOVATION LIM) 30.10. 2003, page 9, example 1, claims.	1-7, 17, 19, 20.

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.</p> <p>“E” earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>
---	--

Date of the actual completion of the international search

13-August-2008 (13-08-2008)

Date of mailing of the international search report

(18-08-2008)

Name and mailing address of the ISA/  
O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.  
Facsimile No. 34 91 3495304

Authorized officer

H. Aylagas Cancio

Telephone No. +34 91 349 8563

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/ES 2007/000753

C (continuation).		DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
Category*	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5897865 A (NGUYEN) 27.04.1999, column 1.	1-7, 17, 19, 20.
X	FR 2655054 A1 (PACIFIC CHEMICAL CO) 31.05.1991, page 1, claims.	1-7, 17, 19, 20.
X	IOANNIDES, D ET AL.: "The role of cosmetics and photochemical protection in preventing skin aging". Kosmetische Medizin, 2007, vol. 28, n° 3, pages 100-106, page 104, segundo paragraph.	13-16.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/ ES 2007/000753

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03039452 A	15.05.2003	CA 2465945 A US 2003105031 A US 2003105027 A US 2003103954 A US 2003103953 A US 6753325 B WO 03051287 A US 2003118536 A CA 2465888 A AU 2002365155 A AU 2002365155 B MXPA 04004377 A MXPA 04004376 A EP 1505984 A JP 2005510509 T EP 1536801 A CN 1630521 A CN 1635907 A JP 2005528333 T ZA 200403365 A NZ 532775 A AU 2002309615 B	15.05.2003 05.06.2003 05.06.2003 05.06.2003 05.06.2003 22.06.2004 26.06.2003 26.06.2003 26.06.2003 30.06.2003 18.10.2007 11.08.2004 11.08.2004 16.02.2005 21.04.2005 08.06.2005 22.06.2005 06.07.2005 22.09.2005 31.05.2006 27.10.2006 18.10.2007
US 6440468 B	27.08.2002	WO 9603999 A ES 2081264 AB EP 0726074 AB ES 2092452 AB JP 9503528 T JP 3048642 B ES 2103689 AB DK 726074 T PT 726074 T ES 2197203 T DE 69531146 T	15.02.1996 16.02.1996 14.08.1996 16.11.1996 08.04.1997 05.06.2000 16.09.1997 06.10.2003 31.10.2003 01.01.2004 03.06.2004
GB 2304050 AB	12.03.1997	GB 2274058 AB GB 2309902 AB	13.07.1994 13.08.1997
EP 1133992 A	19.09.2001	WO 0121185 A CA 2351482 A ES 2154615 AB ES 2154610 AB AU 7525300 A ES 2157862 AB JP 2003509464 T US 2004126442 A US 7220438 B US 6841177 B	29.03.2001 29.03.2001 01.04.2001 01.04.2001 24.04.2001 16.08.2001 11.03.2003 01.07.2004 22.05.2007 11.01.2005
WO 03088986 A	30.10.2003	GB 2387541 A AU 2003229923 A	22.10.2003 03.11.2003

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

PCT/ ES 2007/000753

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		EP 1501526 A	02.02.2005
		US 2005222250 A	06.10.2005
		JP 2005530738 T	13.10.2005
US 5897865 A	27.04.1999	US 6048533 A	11.04.2000 11.04.2000 11.04.2000
FR 2655054 AB	31.05.1991	JP 3170407 A	24.07.1991
		JP 7014851 B	22.02.1995
		KR 920004818 B	18.06.1992

**CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

**A61K 36/9066** (2006.01)

**A61Q 17/00** (2006.01)

**A61P 17/06** (2006.01)

**A61Q 19/04** (2006.01)

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°  
PCT/ ES 2007/000753

## A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver hoja adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

## B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61Q, A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, EMBASE, BIOSIS, NPL, HCAPLUS

## C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
X	WO 03039452 A2 (THE QUIGLEY CORPORATION) 15.05.2003, ejemplo 1.	5-7, 19.
X	US 6440468 B1 (QUINTANILLA ALMAGRO ET AL), 27.08.2002, columna 3, línea 43-columna 4, ejemplos 4 y 5.	5-7.
X	GB 2304050 A (ELADEVI SHAH) 12.03.1997, páginas 3-5.	5-12, 19, 21.
X	EP 1133992 A1 (ASAC COMPAÑIA DE BIOTECNOLOGIA E INVESTIGACION S.A) 19.09.2001, párrafos 50-57, 71, ejemplos 3 y 7.	5-12, 21.
X	WO 03088986 A1 (ISIS INNOVATION LIM) 30.10.2003, página 9, ejemplo 1, reivindicaciones.	1-7, 17, 19, 20.

En la continuación del Recuadro C se relacionan otros documentos  Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo

<p>* Categorías especiales de documentos citados:</p> <p>“A” documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p> <p>“E” solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p> <p>“L” documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).</p> <p>“O” documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.</p> <p>“P” documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p>	<p>“T” documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.</p> <p>“X” documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p> <p>“Y” documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.</p> <p>“&amp;” documento que forma parte de la misma familia de patentes.</p>
--	--

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 13-Agosto-2008 (13-08-.2008)	Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional 18-AGOSTO-2008 (18-08-2008)
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M. Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España. N° de fax 34 91 3495304	Funcionario autorizado H. Aylagas Cancio N° de teléfono +34 91 349 8563

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/ES 2007/000753

C (continuación).		DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES	
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°	
X	US 5897865 A (NGUYEN) 27.04.1999, columna 1.	1-7, 17, 19, 20.	
X	FR 2655054 A1 (PACIFIC CHEMICAL CO) 31.05.1991, página 1, reivindicaciones.	1-7, 17, 19, 20.	
X	IOANNIDES, D ET AL.: "The role of cosmetics and photochemical protection in preventing skin aging". Kosmetische Medizin, 2007, vol. 28, n° 3, páginas 100-106, página 104, segundo párrafo.	13-16.	

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional N°

PCT/ES 2007/000753

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
WO 03039452 A	15.05.2003	CA 2465945 A	15.05.2003
		US 2003105031 A	05.06.2003
		US 2003105027 A	05.06.2003
		US 2003103954 A	05.06.2003
		US 2003103953 A	05.06.2003
		US 6753325 B	22.06.2004
		WO 03051287 A	26.06.2003
		US 2003118536 A	26.06.2003
		CA 2465888 A	26.06.2003
		AU 2002365155 A	30.06.2003
		AU 2002365155 B	18.10.2007
		MXPA 04004377 A	11.08.2004
		MXPA 04004376 A	11.08.2004
		EP 1505984 A	16.02.2005
		JP 2005510509 T	21.04.2005
		EP 1536801 A	08.06.2005
		CN 1630521 A	22.06.2005
		CN 1635907 A	06.07.2005
		JP 2005528333 T	22.09.2005
		ZA 200403365 A	31.05.2006
NZ 532775 A	27.10.2006		
AU 2002309615 B	18.10.2007		
US 6440468 B	27.08.2002	WO 9603999 A	15.02.1996
		ES 2081264 AB	16.02.1996
		EP 0726074 AB	14.08.1996
		ES 2092452 AB	16.11.1996
		JP 9503528 T	08.04.1997
		JP 3048642 B	05.06.2000
		ES 2103689 AB	16.09.1997
		DK 726074 T	06.10.2003
		PT 726074 T	31.10.2003
		ES 2197203 T	01.01.2004
		DE 69531146 T	03.06.2004
GB 2304050 AB	12.03.1997	GB 2274058 AB	13.07.1994
		GB 2309902 AB	13.08.1997
EP 1133992 A	19.09.2001	WO 0121185 A	29.03.2001
		CA 2351482 A	29.03.2001
		ES 2154615 AB	01.04.2001
		ES 2154610 AB	01.04.2001
		AU 7525300 A	24.04.2001
		ES 2157862 AB	16.08.2001
		JP 2003509464 T	11.03.2003
		US 2004126442 A	01.07.2004
		US 7220438 B	22.05.2007
US 6841177 B	11.01.2005		
WO 03088986 A	30.10.2003	GB 2387541 A	22.10.2003
		AU 2003229923 A	03.11.2003

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional N°

PCT/ES 2007/000753

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
		EP 1501526 A	02.02.2005
		US 2005222250 A	06.10.2005
		JP 2005530738 T	13.10.2005
US 5897865 A	27.04.1999	US 6048533 A	11.04.2000
			11.04.2000
			11.04.2000
FR 2655054 AB	31.05.1991	JP 3170407 A	24.07.1991
		JP 7014851 B	22.02.1995
		KR 920004818 B	18.06.1992

**CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD**

**A61K 36/9066** (2006.01)

**A61Q 17/00** (2006.01)

**A61P 17/06** (2006.01)

**A61Q 19/04** (2006.01)