

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 116**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/19** (2006.01)

**A61K 8/27** (2006.01)

**A61K 33/00** (2006.01)

**A61K 33/30** (2006.01)

**A61Q 17/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2010 E 10382090 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2013 EP 2380577**

54 Título: **Combinaciones antimedusas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.02.2014**

73 Titular/es:

**ANTONIO PUIG, S.A. (100.0%)  
Travessera de Gràcia 9  
08021 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**GINESTAR GONZÁLEZ, JOSÉ;  
PANYELLA COSTA, DAVID;  
CATALÁ ESCURSELL, REMEI;  
VIDAL TASA, JORDI y  
MONTANYÀ DEJUAN, SÒNIA**

74 Agente/Representante:

**ZEA CHECA, Bernabé**

**ES 2 444 116 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

Combinaciones antimedusas

- 5 **[0001]** La presente invención se refiere al uso de combinaciones para evitar la picadura de organismos venenosos de ambientes acuáticos. En particular, la invención se refiere al uso de combinaciones de cationes de lantano y cinc para evitar la picadura de cnidarios y mixozoos.

**Técnica antecedente**

- 10 **[0002]** Las picaduras de medusa ocurren con frecuencia entre buceadores y amantes de la playa de todo el mundo, con una estimación de 150 millones de envenenamientos anuales. En las regiones del Indo-Pacífico son corrientes los accidentes graves y las hospitalizaciones, mientras que las picaduras letales no son comunes en Europa. A pesar de la menor tasa de mortalidad, el envenenamiento por picaduras de medusa es, no obstante, una preocupación primordial  
15 en las playas europeas, especialmente en niños.

- [0003]** Además de las medusas, otros animales del mismo grupo, filo Cnidaria, son tóxicos para los seres humanos en mayor o menor medida. El filo Cnidaria incluye animales tales como anémonas marinas, avispas de mar, corales y cubomedusas. Todos ellos poseen un tipo de células venenosas, denominadas cnidocitos, que utilizan principalmente  
20 para capturar a sus presas. Estas células son las responsables de las picaduras de los cnidarios.

- [0004]** Cada célula cnidocitaria contiene un orgánulo denominado cnidocisto, que comprende una cápsula en forma de bulbo que contiene una estructura filamentososa hueca enrollada unida a la misma. El lado orientado hacia el exterior de la célula también tiene un gatillo piloso denominado cnidocilo. La cápsula del cnidocisto almacena una gran  
25 concentración de iones de calcio. Cuando determinados estímulos activan el gatillo, los iones de calcio se liberan de la cápsula hacia el citoplasma del cnidocito provocando un enorme gradiente de concentración de calcio a través de la membrana plasmática del cnidocito. La presión osmótica resultante produce una rápida afluencia de agua en la célula. Este aumento del volumen de agua en el citoplasma obliga a expulsar el cnidocisto enrollado penetrando rápidamente en el organismo diana, y la estructura filamentososa hueca se evierte dentro del mismo. Esta descarga sólo dura algunos  
30 microsegundos, y se dice que es uno de los acontecimientos mecánicos más rápidos encontrados en la naturaleza. Después de la penetración, el contenido tóxico del cnidocisto se inyecta en el organismo diana.

- [0005]** Para regular la descarga, los cnidocitos están conectados como "baterías", conteniendo diversos tipos de cnidocitos conectados a células auxiliares y neuronas. Las células auxiliares contienen quimiorreceptores, que, junto  
35 con el mecanorreceptor en el cnidocito (cnidocilo), permiten que solo la combinación correcta de estímulos provoque la descarga, tales como presas nadadoras o sustancias químicas que se encuentran en la cutícula o piel de las presas.

- [0006]** Los animales parásitos del grupo de los mixozoos poseen orgánulos muy parecidos a los cnidocistos. En el caso de los mixozoos, estos orgánulos se denominan cápsulas polares y desempeñan un papel fundamental en el  
40 ciclo infeccioso de estos parásitos acuáticos.

- [0007]** Los remedios después de una picadura, tales como las cremas y antídotos calmantes suelen aplicarse en el tratamiento de envenenamiento por cnidarios. Sin embargo, la eficacia de estos remedios no suele ser satisfactoria, por lo que lo más aconsejable es evitar el contacto con estos animales. Las camisetas de lycra y los trajes  
45 anti-picaduras son excelentes para prevenir el contacto con cnidarios y se recomienda a los buceadores su uso en regiones en las que las medusas mortales son habituales, pero no son prácticos para los bañistas, ni completamente eficaces frente a infecciones por mixozoos. Por lo tanto, son deseables otras estrategias de prevención para evitar la picadura de cnidarios y la infección por mixozoos.

- 50 **[0008]** En este sentido, Salleo *et al* (J. exp. Biol., 1994, vol. 187, págs. 201-206) desvelaron que el  $Gd^{3+}$  y el  $La^{3+}$  podrían ser útiles en la prevención de picaduras de cnidarios dañinos. Estos autores investigaron las propiedades de activación de cnidocitos de *Pelagia noctiluca in situ* por contacto físico con una sonda de gelatina que, además de estimular la batería del cnidocito, retenía los cnidocistos descargados, permitiendo así una evaluación cuantitativa de la respuesta. En brazos orales previamente tratados con  $La^{3+}$  2 mmol/l o  $Gd^{3+}$  20  $\mu$ mol/l, se inhibió la descarga. Estos  
55 resultados confirmaron la dependencia del  $Ca^{2+}$  para la activación del cnidocito e indicaron que dichos cationes podrían ser útiles para inhibir la descarga.

- [0009]** Adicionalmente, el documento WO 98/53807 desvela composiciones que comprenden una cantidad eficaz de antihistamínicos y/o una cantidad eficaz de al menos un catión metálico para inhibir la descarga del cnidocisto o  
60 cápsula polar. Los cationes metálicos preferidos para este uso incluyen Ca, Mg, Na, Mn, Co, K y Fe. En una solicitud de patente adicional, WO 05/076731, el mismo autor desvela composiciones que comprenden una emulsión de aceite en agua que contiene una sal inorgánica, en la cual dicha sal comprende cationes de Ca, Mg, Na, K, Zn, Ti, Ga o La para el mismo uso. Las composiciones preferidas son las que contienen cationes de Ca, Mg y La. Las emulsiones proporcionadas se usarán en la prevención de la descarga del cnidocisto.

65

[0010] En un estudio de colaboración, se evaluaron los efectos protectores de una composición que contenía cationes de Ca y Mg contra las medusas Chrysaora fuscescens y Chiropsalmus quadrumanus formulada en una loción de protección solar (BoerKimball A. *et al*, *Wilderness and Environmental Medicine*, 2004, vol. 15, págs. 102-108). El estudio llegó a la conclusión que el inhibidor de picaduras de medusas no eliminaba la picadura de las medusas C. fuscescens y C. quadrumanus, pero reducía significativamente la frecuencia y gravedad de las picaduras, proporcionando así algunos efectos positivos.

[0011] Por tanto, se necesitan estrategias adicionales para minimizar los efectos del envenenamiento por cnidarios y para proporcionar una protección práctica a nadadores profesionales y aficionados. El suministro de composiciones útiles para inhibir la descarga de los cnidocistos, evitando así la picadura de cnidarios y la infección por mixozoos, sigue siendo de gran interés en el campo de la cosmética y la farmacia.

### Descripción resumida de la invención

[0012] Sorprendentemente, se ha descubierto que la combinación de cationes de cinc y lantano es muy eficaz para inhibir la descarga del cnidocisto.

[0013] Tal y como se mostrará en los siguientes ejemplos, la combinación de cationes de cinc y lantano tiene una interacción sinérgica en la inhibición de la descarga del cnidocisto, sin presentar ningún efecto antagónico. Por tanto, esta combinación mejora los efectos de composiciones anti-cnidarios anteriores, proporcionando una inhibición mejorada de la descarga del cnidocisto. En otras palabras, en presencia de cationes de cinc y lantano, los cnidocitos del organismo cnidario o mixozoo, incluso aunque estos se pongan en contacto con un cuerpo extraño, no lo reconocen como un peligro o nutriente, con el resultado de que no se disparan sus orgánulos urticantes. La combinación proporcionada muestra un efecto mejorado al impedir la picadura de organismos venenosos que contienen cnidocistos.

[0014] Por tanto, un primer aspecto de la presente invención es el uso de una combinación de una cantidad efectiva de cationes de  $Zn^{2+}$  y  $La^{3+}$  para evitar la picadura de organismos venenosos que contienen cnidocistos.

[0015] Las combinaciones de la invención pueden incorporarse a composiciones tópicas y formularse de tal forma que proporcionen una barrera física sobre la piel que impida que el estímulo de la piel natural provoque que el cnidario dispare el mecanismo de descarga del cnidocisto. Además de ejercer un efecto barrera, las presentes composiciones contienen, como agentes activos, una cantidad eficaz de cationes de cinc y lantano, que inhiben la descarga del cnidocisto. La actividad inhibidora de la combinación sinérgica, junto con el efecto barrera de la formulación tópica, es muy eficaz al evitar la picadura de cnidarios.

[0016] Por tanto, un segundo aspecto de la invención proporciona el uso de una composición tópica que comprende una cantidad eficaz de cationes de  $Zn^{2+}$  y  $La^{3+}$ , junto con excipientes y/o vehículos tópicos farmacéutica o cosméticamente aceptables, apropiados para evitar la picadura de organismos venenosos que contienen cnidocistos.

[0017] Además de ser eficaz evitando la picadura de organismos cnidarios, la combinación de la invención también puede mejorar la integridad cutánea. Además tiene un efecto de alivio en irritaciones cutáneas menores y en la protección contra infecciones microbianas debido a sus propiedades como astringente leve y biocida tópico.

[0018] En un tercer aspecto, la invención proporciona un método para evitar la picadura de un organismo seleccionado del grupo que consiste en Cnidarios y Mixozoos, que comprende la administración tópica de la composición tal y como se define anteriormente, antes de ponerse en contacto con dicho organismo.

### Descripción detallada de la invención

[0019] El filo Cnidaria contiene más de 9000 especies de animales encontradas exclusivamente en ambientes acuáticos y principalmente marinos. Algunos cnidarios son muy conocidos por su nombre común, como por ejemplo las medusas, anémonas marinas, avispas de mar, corales y cubomedusas. Su rasgo distintivo son los cnidocitos, células urticantes especializadas que utilizan principalmente para capturar a sus presas.

[0020] Un cnidocito (denominado también nematocito o cnidoblasto) es un tipo de célula venenosa exclusiva del filo Cnidaria. Estas células contienen una estructura urticante denominada cnidocisto, así como un disparador piloso orientado hacia el exterior, denominado cnidocilo.

[0021] El término "cnidocisto" (denominado también cnido o nematocisto) se define como la estructura intracelular, urticante, en forma de cápsula, característica de todos los cnidarios. Al dispararse, el cnidocisto se expulsa rápidamente y penetra en un organismo diana y everta una estructura filamentosa hueca que inyecta neurotoxinas en su interior. Este mecanismo es el responsable de la picadura provocada por determinados cnidarios, tales como las medusas.

**[0022]** Los mixozoos son animales parásitos de ambientes acuáticos. La infección se produce a través de esporas provistas de válvulas que contienen una o dos células de esporoblasto y una o más cápsulas polares que contienen filamentos que anclan la espora a su huésped. A continuación, los esporoblastos se liberan como una forma móvil, denominada amébola, que penetra en los tejidos del huésped. Los estudios filogenéticos, así como la gran similitud  
5 entre las cápsulas polares de los mixozoos y los cnidocistos de los cnidarios, han llevado a muchos expertos a considerar a los mixozoos como miembros muy modificados del filo Cnidaria. En el sentido de la presente invención, el término "cnidocisto" se utilizará para hacer referencia tanto a los cnidocistos de los cnidarios como a las cápsulas polares de los mixozoos.

**[0023]** La expresión "fuente de cationes" hace referencia a cualquier sustancia que sea capaz de proporcionar un ion cargado positivamente, tal como una sal. Cualquier sal del catión puede utilizarse en la presente invención.

**[0024]** Tal y como se menciona anteriormente, los presentes inventores ha encontrado, sorprendentemente, que la combinación de cationes de cinc y lantano tiene una interacción sinérgica en la inhibición de la descarga del cnidocisto,  
15 mostrando así una actividad mejorada evitando la picadura de organismos que contienen dichos cnidocistos.

**[0025]** En una realización preferida del primer aspecto de la invención, los cnidocistos que se van a inhibir pertenecen a un organismo seleccionado del grupo que consiste en cnidarios y mixozoos. Preferentemente, las combinaciones de la invención se utilizan para evitar la picadura de medusas.  
20

**[0026]** Aunque no existe uniformidad acerca de los cálculos y definiciones de las interacciones, la descripción más aceptada define una interacción cuando el efecto de la combinación observado difiere de los efectos de los constituyentes individuales. El estudio de la interacción de dos sustancias implica tanto la evaluación de su eficacia individual como los efectos de diferentes combinaciones.  
25

**[0027]** La representación gráfica de la interacción entre dos compuestos activos podría expresarse de la siguiente manera. El eje x muestra las combinaciones de pares de dosis y las concentraciones de las sustancias individuales ensayadas en el estudio y el eje y muestra los resultados obtenidos expresados como número de nematocistos descargados por mm<sup>2</sup>. La línea recta que conecta los efectos de ambas sustancias por separado es el lugar de puntos  
30 que producirá este efecto en una combinación aditiva simple, la línea de aditividad. Un resultado por debajo de la línea de aditividad sugiere una sinergia y un resultado por encima de la línea, un antagonismo.

**[0028]** La representación gráfica de la interacción entre los cationes de lantano y de cinc se muestra en la FIG. 1 y en la FIG. 2. Como puede observarse, la combinación de estos agentes produce un efecto sinérgico, tal como muestra la  
35 inhibición de la descarga de cnidocistos de Pelagia noctiluca y de Rhizostoma pulmo.

**[0029]** La proporción de cationes de cinc con respecto a lantano que se utiliza en las combinaciones de la invención está comprendida entre 1:100 y 100:1 (Zn<sup>2+</sup>: La<sup>3+</sup>). Preferentemente, la proporción de Zn<sup>2+</sup> con respecto a La<sup>3+</sup> está comprendida entre 1:50 y 50:1, más preferentemente entre 1:20 y 20:1, aún más preferentemente entre 1:10 y 10:1 e  
40 incluso aún más preferentemente, la proporción de Zn<sup>2+</sup> con respecto a La<sup>3+</sup> está comprendida entre 1:6 y 6:1. En una realización preferida, la combinación de la invención comprende cationes de lantano y cinc en una proporción de 6:1.

**[0030]** Los cationes de las combinaciones proporcionadas pueden estar en forma de cualquier fuente de cationes adecuada, tal como una sal. En una realización particular, la fuente de cationes es un haluro de cinc y un haluro de  
45 lantano. Preferentemente, la fuente de cationes es cloruro de cinc y cloruro de lantano.

**[0031]** Las combinaciones anteriormente descritas pueden incorporarse en composiciones tópicas para aplicarlas a la piel de un sujeto para proteger a dicho sujeto de la picadura de organismos del grupo de los cnidarios y de la infección por mixozoos.  
50

**[0032]** En una realización, una cantidad efectiva de la combinación en el sentido de la presente invención está comprendida entre 0,01 y 4 % de Zn<sup>2+</sup> y entre 0,01 y 4 % de La<sup>3+</sup>. Las concentraciones se expresan en porcentajes en peso (% p/p) de los agentes activos, es decir, de cationes en la composición total. En otra realización, la cantidad de cada catión, de cinc y de lantano, está comprendida entre 0,05 y 2,5 %, preferentemente entre 0,1 y 2 % de la  
55 composición total. En una realización preferida, la cantidad de Zn<sup>2+</sup> es 0,07 % y la cantidad de La<sup>3+</sup> es 0,43 % de la composición total.

**[0033]** La composición tópica de la invención está formulada preferentemente como una emulsión. Una emulsión es un sistema disperso que comprende al menos dos fases inmiscibles, una de las cuales está dispersa en la otra en forma de gotitas. Normalmente, para mejorar la estabilidad, se incluye un agente emulsionante. Cuando el agua es la fase dispersa y el medio de dispersión es un aceite, la emulsión se denomina emulsión de agua en aceite (w/o). Cuando se dispersa un aceite en forma de gotitas a través de la fase acuosa, la emulsión se denomina emulsión de aceite en agua (o/w). Otro tipo de emulsiones conocidas en la técnica son las emulsiones múltiples, tales como las emulsiones de agua en aceite en agua (w/o/w), emulsiones GELTRAP, en las que la fase acuosa interna se gelifica y se cubre con la  
65 fase oleosa y las emulsiones SWOP, también conocidas como emulsiones de inversión. Las emulsiones que se

utilizan en el sentido de la presente invención son preferentemente compatibles con las siguientes formulaciones galénicas: pulverizaciones naturales, aerosoles, geles, cremas, lociones y/o barras. Otras formulaciones galénicas útiles para administración tópica incluyen, sin limitación, pomadas, liposomas, suspensiones líquidas, espumas o mezclas de las mismas. La composición tópica puede disponerse también en una lámina para formar un producto en forma de toallitas húmedas. La emulsión que se seleccione dependerá de la formulación deseada. Por ejemplo, tanto las emulsiones de agua en aceite como las de aceite en agua son compatibles con formulaciones de pulverización natural, aerosol, loción, crema, gel y barra, mientras que las emulsiones w/o/w, las emulsiones GELTRAP y las emulsiones SWOP son compatibles con formulaciones de pulverización natural, aerosol, loción, crema o gel, pero no con una formulación en barra. Además, las formulaciones utilizadas son preferentemente resistentes al agua.

10

**[0034]** Las emulsiones pueden prepararse según métodos bien conocidos en el estado de la técnica. Los vehículos apropiados y cantidades de los mismos pueden determinarse fácilmente por los expertos en la materia según el tipo de formulación que se vaya a preparar. Los componentes que integran la base de la emulsión constituyen el "sistema emulsionante", al que se añadirá la fase acuosa, la fase oleaginoso, los agentes activos y otros excipientes. En los ejemplos siguientes se desvelan ejemplos no limitantes de sistemas emulsionantes que son adecuados para su uso en la presente invención.

**[0035]** En una realización particular, la composición de la invención es una loción que contiene un sistema emulsionante que comprende diisostearato de poliglicerilo-4/polihidroxistearato/sebacato, aceite de ricino hidrogenado y cera microcristalina.

**[0036]** Las composiciones de la invención pueden contener uno o más agentes de protección solar. Los agentes de protección solar que pueden utilizarse en la presente invención deberán poder absorber o bloquear los efectos nocivos de la radiación ultravioleta. Además, no deberán ser tóxicos ni irritantes cuando se apliquen sobre la piel. El agente de protección solar puede incluirse en la formulación de aproximadamente 1 % a aproximadamente 40 % (p/p) de la composición total. La cantidad del agente de protección solar en la composición variará dentro del intervalo anterior dependiendo del factor de protección solar (FPS) deseado. Cuanto mayor sea el FPS, mayor será la cantidad total del agente de protección solar. Preferentemente, los agentes de protección solar se incluyen a una concentración entre 4 y 35 % (p/p) para conseguir un FPS de 2 a 50+. Más preferentemente, los agentes de protección solar se incluyen a una concentración entre 10 y 30 %. Aún más preferentemente, los agentes de protección solar se incluyen a una concentración entre 19 y 23 % para productos con alto FPS.

**[0037]** En el estado de la técnica se conoce una amplia selección de agentes de protección solar apropiados para aplicaciones tópicas. Ejemplos no limitantes de agentes de protección solar que se utilizan en las composiciones de la invención son octocrileno, butil metoxidibenzoilmetano, bis-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina, dietilhexil butamido triazona, etilhexil triazona y dióxido de titanio, o mezclas de los mismos.

**[0038]** Las composiciones de la invención pueden incorporar otros ingredientes activos. Son ejemplos no limitantes de agentes activos adecuados para su uso en las composiciones de esta invención: agentes calmantes de la piel, antihistamínicos, antioxidantes y vitaminas.

**[0039]** Las composiciones tópicas anteriormente definidas comprenden excipientes apropiados para la administración tópica que pueden ser excipientes farmacéuticos y/o cosméticos, incluyendo, pero sin limitación, emulsionantes, protectores, adsorbentes, emolientes, tensioactivos, estabilizantes, conservantes, hidratantes, agentes tampón, agentes solubilizantes, agentes desecantes, agentes impermeabilizantes, agentes antiespumantes y agentes de penetración en la piel. Los excipientes utilizados tienen afinidad con la piel, se toleran bien, son estables y se utilizan en una cantidad adecuada para proporcionar la consistencia y la facilidad de aplicación adecuadas. Además, las composiciones podrán contener otros ingredientes, tales como fragancias, colorantes y otros componentes conocidos en el estado de la técnica para su uso en formulaciones tópicas.

50

**[0040]** La composición tópica de la invención está destinada a su aplicación sobre la piel del sujeto susceptible de entrar en contacto con un organismo cnidario o mixozoo para evitar la picadura de dichos organismos. La composición es eficaz cuando se aplica antes del contacto con dichos organismos. Preferentemente, la composición se aplicará entre 15 y 30 minutos antes de la exposición solar o del baño y volverá a aplicarse con frecuencia, especialmente después del baño.

**[0041]** A lo largo de la descripción y de las reivindicaciones, la palabra "comprende" y variaciones de la misma, no pretende excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas. A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que normalmente le daría un experto habitual en la materia, a la cual pertenece la presente invención. Pueden utilizarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria en la realización práctica de la presente invención.

**[0042]** Otros objetos, ventajas y características de la invención resultarán evidentes para los expertos en la materia tras el examen de la descripción o pueden aprenderse con la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y

dibujos se proporcionan a modo de ilustración y no pretenden limitar la presente invención. Además, la presente invención cubre todas las combinaciones posibles de realizaciones particulares y preferidas descritas en la presente memoria.

## 5 Breve descripción de las figuras

### [0043]

10 FIG. 1. Interacción entre cationes de lantano y cinc en la inhibición de la descarga del cnidocisto en Pelagia noctiluca. Zn<sup>2+</sup> 0,233 % (A), Zn<sup>2+</sup> 0,174 % y La<sup>3+</sup> 0,03 % (B), Zn<sup>2+</sup> 0,116 % y La<sup>3+</sup> 0,06 % (C), Zn<sup>2+</sup> 0,058 % y La<sup>3+</sup> 0,09 % (D), La<sup>3+</sup> 0,12 % (E). Número de cnidocistos descargados/mm<sup>2</sup> (Y). Cnidocistos grandes (G), cnidocistos pequeños (P), total de cnidocistos (T). Línea de aditividad ( $\alpha$ ). Curva de sinergia ( $\emptyset$ ).

15 FIG. 2. Interacción entre cationes de lantano y cinc en la inhibición de la descarga del cnidocisto en Rhizostoma pulmo. Zn<sup>2+</sup> 0,116 % (A), Zn<sup>2+</sup> 0,058 % y La<sup>3+</sup> 0,03 % (B), La<sup>3+</sup> 0,06 % (C). Número total de cnidocistos descargados/mm<sup>2</sup> (Y). Línea de aditividad ( $\alpha$ ). Curva de sinergia ( $\emptyset$ ).

## Descripción detalla de realizaciones particulares

### 20 Ejemplo 1: sistemas emulsionantes

[0044] Los siguiente sistemas emulsionantes son útiles en la formulación de las composiciones de la invención.

Tabla 1. Sistemas emulsionantes para emulsión de aceite en agua (o/w)

Emulsiones no iónicas, aniónicas	
	% de formulación total (p/p)
Estearato de glicerilo, Estearato de PEG 100	1,5-5
Estearato de Peg-40	0,5-4
Alcohol cetearílico	0,5-4
Goma de esclerocio	0,1-2
Poliacrilamida, isoparafina c13-c14	0,1-2
Emulsiones catiónicas	
	% de formulación total (p/p)
Cloruro de diestearidimonio	2-6
Metosulfato de palmoiletil hidroxietilmonio dihidrogenado	1-4
Alcohol estearílico	0-5
Alcohol cetearílico	0-5
Estearato de glicerilo	0-3
Poliacrilato-13 y poliisobuteno y polisorbato 20	0,1-2

25

Tabla 2. Sistemas emulsionantes para emulsiones de agua en aceite (w/o)

	% de formulación total (p/p)
Isostearato de poliglicerilo-4	1,5-5
Cera microcristalina	0,1-1
Aceite de ricino hidrogenado	0,1-1

Tabla 3. Sistemas emulsionantes para emulsiones múltiples (w/o/w)

	% de formulación total (p/p)
Isostearato de poliglicerilo-4	1,5-5
Cera microcristalina	0,1-1
Aceite de ricino hidrogenado	0,1-1
Acrilatos (pemulen tr-2)	0,05-2
Poliacrilato-13 y poliisobuteno y polisorbato 20	0,1-5

Tabla 4. Emulsiones GELTRAP

	% de formulación total (p/p)
Octildodecanol/octildodecilo	1,5-5
Xiloxido/dipoli-hidroxiestearato de peg-30	1-6
Poliacrilato-13 y poliisobuteno y polisorbato 20	0,1-5

Tabla 5. Emulsiones SWOP

Emulsiones no iónicas, aniónicas	% de formulación total (p/p)
Isostearato de poliglicerilo-4	1,5 5
Decil glucósido	0,5-3
Goma xantana	0,2-2
Copolimero de acrilamida/ acrilato de sodio; parafina líquida; trideceth-6	0,5-2,5
Miristato de miristilo	0,5-3

5

Ejemplo 2: Interacción entre cationes de cinc y de lantano en la inhibición de la descarga del cnidocisto

**[0045]** Dos sustancias que producen efectos similares en ocasiones producirán efectos exagerados (sinergia), disminuidos (antagonismo) o similares (aditividad) cuando se utilizan simultáneamente. Es necesario realizar una evaluación cuantitativa para diferenciar los casos de sinergia y de antagonismo de una simple acción aditiva.

**[0046]** La interacción entre cationes de cinc y de lantano se investigó observando el efecto de cada uno de los cationes por separado y de sus combinaciones en la inhibición de la descarga del cnidocisto. Para la evaluación de la descarga del cnidocisto, se empleó un método basado en el contacto físico del cnidario con una sonda de gelatina. Dichas sondas, además de estimular la batería del cnidocito, retenían los cnidocistos descargados, permitiendo así una evaluación cuantitativa de la respuesta.

**[0047]** Las sondas de gelatina se fabricaron cubriendo un extremo de un sedal monofilamento de 6 cm de longitud (1 mm de diámetro) con 25 % (p/v) de gelatina en agua desionizada y después colocándolo en una atmósfera humidificada durante 30 minutos para solidificar la gelatina. Se disolvieron ZnCl<sub>2</sub>, LaCl<sub>3</sub> y combinaciones de los mismos en agua desionizada a concentraciones seleccionadas antes de añadir la gelatina. En experimentos preliminares, se ha encontrado que las concentraciones utilizadas para los constituyentes individuales, es decir, cuando se utilizaron Zn<sup>2+</sup> y La<sup>3+</sup> por separado, eran eficaces en la inhibición de la descarga de cnidocisto.

**[0048]** Las sondas cubiertas con gelatina corriente (sin compuesto activo incorporado) se utilizaron como controles y representaron cifras de máxima descarga.

**[0049]** Tras su solidificación, cada sonda de gelatina se frotó suavemente a través de los brazos orales de Pelagia noctiluca 5 veces durante 1 a 5 segundos en el tanque. Pelagia noctiluca es una de las especies de medusas más extendidas en el mar Mediterráneo. A continuación, las sondas se colocaron en placas en una atmósfera humidificada y se observaron al microscopio estereoscópico para cuantificar los cnidocistos. Los cnidocistos individuales que se habían descargado en las sondas de gelatina se contaron en 7 campos de visión diferentes y se calculó el valor medio. Los resultados son la media de sondas por triplicado.

**[0050]** Tanto los cationes de Zn<sup>2+</sup> como los de La<sup>3+</sup>, así como sus combinaciones, mostraron un efecto inhibitor, puesto que disminuyeron el número de nematocitos descargados por mm<sup>2</sup> de sonda de gelatina en comparación con los controles. Los resultados obtenidos, representados gráficamente en la FIG. 1, muestran que las combinaciones de cationes de Zn<sup>2+</sup> y de La<sup>3+</sup> son más eficaces que cada uno de los componentes por separado, mostrando así una interacción sinérgica.

40

**[0051]** Se encontraron resultados equivalentes al efecto de estos agentes en la inhibición de la descarga del cnidocisto en Rhizostoma pulmo, que es también una de las especies de medusa más comunes en el Mediterráneo (ver FIG. 2).

**Referencias citadas en la descripción**

45

**[0052]**

- Salleo et al., J. exp. Biol., 1994, vol. 187, págs. 201-206
- WO 98/53807

## ES 2 444 116 T3

- WO 05/076731
- Boer Kimball A. et al, Wilderness and Environmental Medicine, 2004, vol. 15, págs. 102-108



**REIVINDICACIONES**

1. El uso de una combinación de una cantidad eficaz de cationes de  $Zn^{2+}$  y  $La^{3+}$  para evitar la picadura de organismos venenosos que contienen cnidocistos.  
5
2. El uso de la combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la proporción en peso de  $Zn^{2+}$  con respecto a  $La^{3+}$  está comprendida entre 1:50 y 50:1.
3. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el cual un haluro de cinc y un haluro de lantano son las fuentes que proporcionan los cationes de  $Zn^{2+}$  y de  $La^{3+}$  de la combinación.  
10
4. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el cual el cnidocisto pertenece a un organismo seleccionado del grupo que consiste en cnidarios y mixozoos.
- 15 5. El uso de una composición tópica que comprende la combinación tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-4, junto con excipientes y/o vehículos tópicos, farmacéutica y cosméticamente aceptables, apropiados para evitar la picadura de organismos venenosos que contienen cnidocistos.
6. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el cual el cnidocisto pertenece a un organismo seleccionado del grupo que consiste en cnidarios y mixozoos.  
20
7. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5-6, en el cual la cantidad eficaz de catión de cinc es de entre 0,01 y 4 % (p/p) y la cantidad eficaz de catión de lantano es de entre 0,01 y 4 % (p/p) de la composición total.
- 25 8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el cual la cantidad eficaz de catión de cinc es de entre 0,05 y 2,5 % (p/p) y la cantidad eficaz de catión de lantano es de entre 0,05 y 2,5 % (p/p) de la composición total.
9. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5-8 que adicionalmente comprende un sistema de emulsión.  
30
10. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el cual el sistema de emulsión comprende diisosteato de poliglicerilo-4/polihidroxiesteato/sebacato, aceite de ricino hidrogenado y cera microcristalina.
11. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5-10, que adicionalmente comprende uno o más agentes activos cosméticos o farmacéuticos seleccionados del grupo que consiste en agentes de protección solar, agentes calmantes de la piel, antihistamínicos, antioxidantes y vitaminas.  
35
12. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5-11, en el cual el agente de protección solar se selecciona del grupo que consiste en octocrileno, butil metoxidibenzoilmetano, bis-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina, dietilhexilbutamido triazona, etilhexil triazona y dióxido de titanio y mezclas de los mismos.  
40
13. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5-12, en el cual la composición se administra en forma de una crema, una loción, una pulverización natural, un aerosol, un gel, una espuma, una suspensión, una toallita o una barra.  
45
14. Un método para evitar la picadura de un organismo seleccionado del grupo que consiste en cnidarios y mixozoos que comprende la administración tópica de la composición como se define en cualquiera de las reivindicaciones 5-13, antes del contacto con dicho organismo.

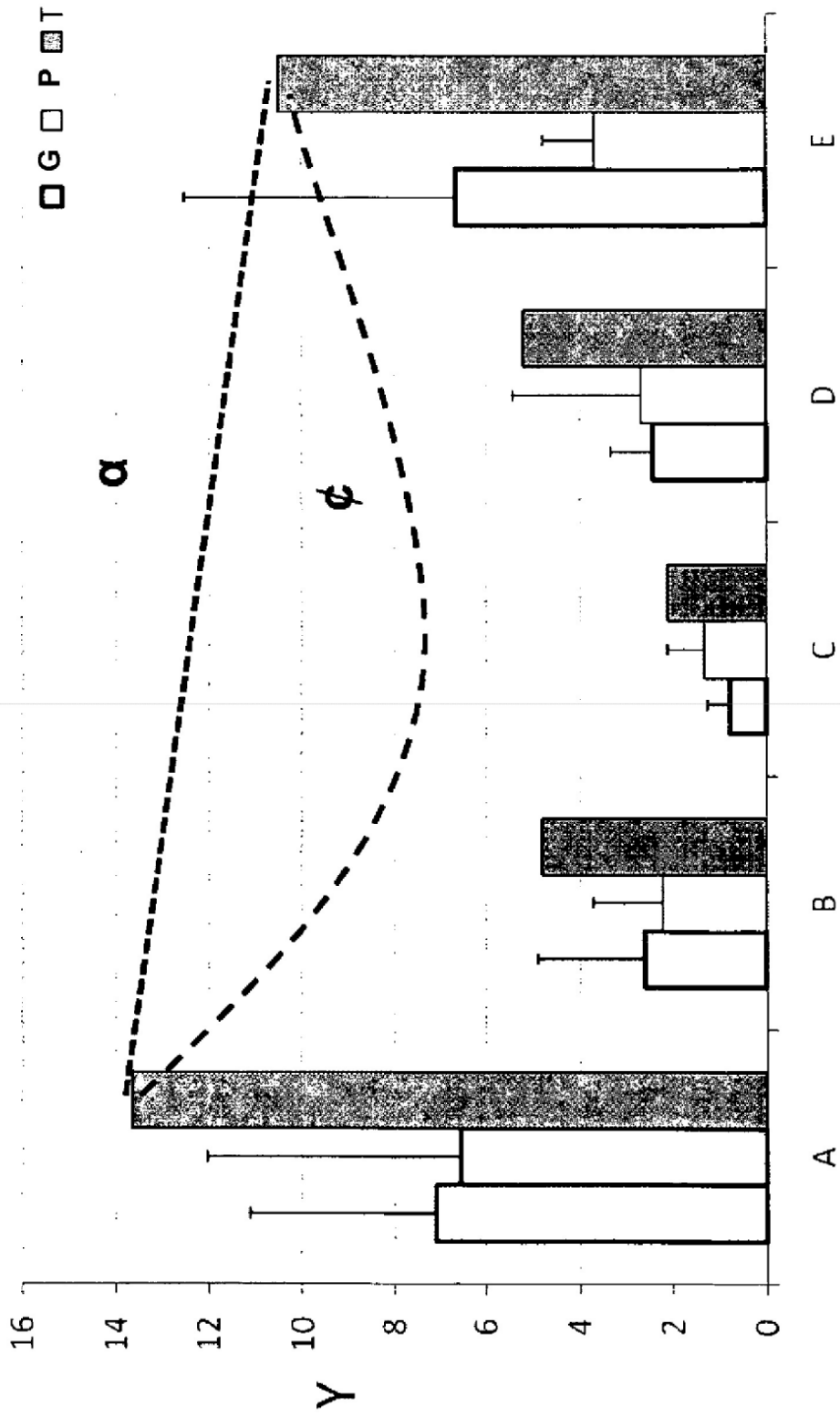


FIG.1

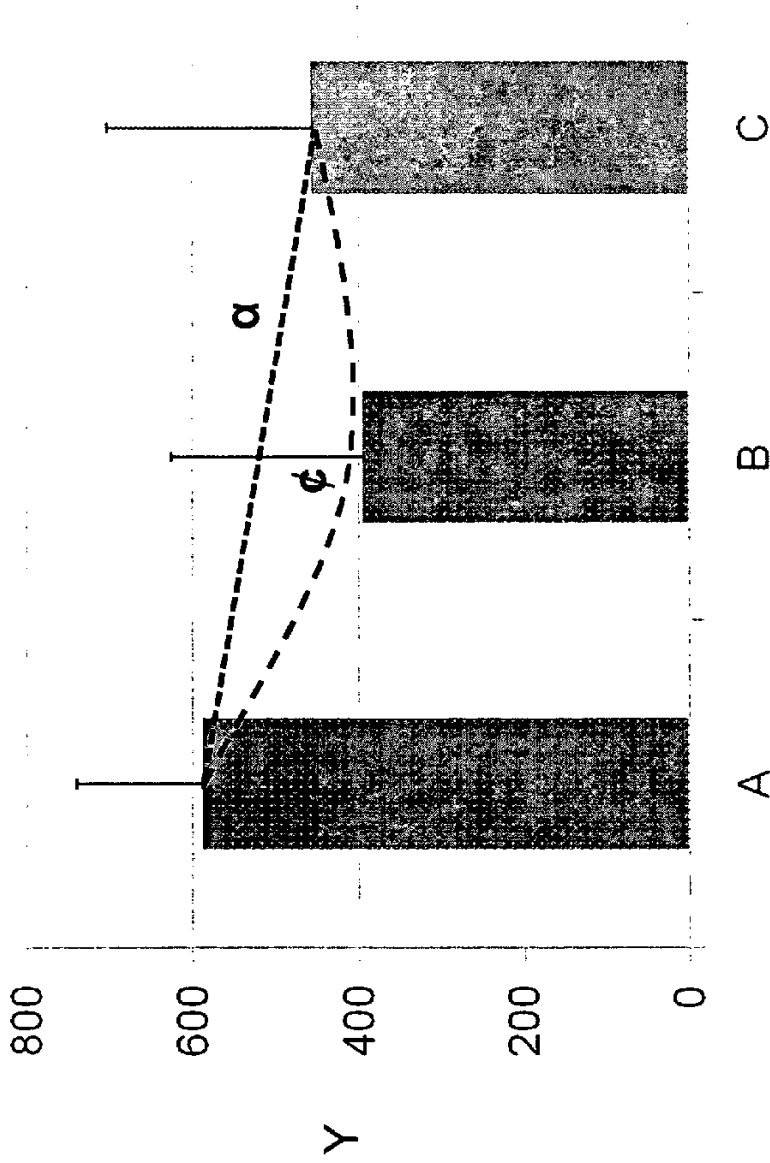


FIG. 2

**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

*Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden  
5 excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.*

**Documentos de patentes citados en la descripción**

- 10 • WO 98/53807 [0009] [0052] • WO 05/076731 [0009] [0052]

**Literatura diferente de patentes citadas en la descripción**

- **SALLEO et al.** *J. exp. Biol.*, 1994, vol. 187, 201-206 [0008] [0052]  
15 • **BOER KIMBALL A. et al.** *Wilderness and Environmental Medicine*, 2004, vol. 15, 102-108 [0010] [0052]