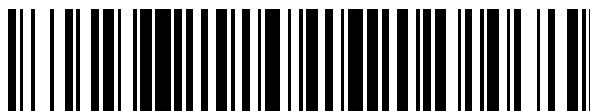


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 483 152**

51 Int. Cl.:

A61K 33/00 (2006.01)

A61K 33/30 (2006.01)

A61Q 17/00 (2006.01)

A61K 36/00 (2006.01)

A61K 36/28 (2006.01)

A61K 36/258 (2006.01)

A61K 36/82 (2006.01)

A61K 36/886 (2006.01)

A61K 36/236 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2010 E 10382048 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014 EP 2363135**

54 Título: **Composiciones anti-medusas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.08.2014

73 Titular/es:

ANTONIO PUIG, S.A. (100.0%)
Plaza Europa, 46-48
08902 Hospitalet de Llobregat, ES

72 Inventor/es:

GINESTAR GONZÁLEZ, JOSÉ;
PANYELLA COSTA, DAVID;
RECASENS GRACIA, MAR;
CAMPDERRÓS SERRAMIA, LAIA y
GALINDO PARRES, SILVIA

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 483 152 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones Anti-medusas

- 5 La presente invención se refiere al uso de composiciones para evitar la picadura de organismos venenosos de medios acuáticos. Particularmente, la invención se refiere al uso de composiciones para evitar la picadura de cnidarios y mixozoos.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

- 10 Las picaduras de medusas son un suceso común entre los submarinistas y los aficionados a la playa en todo el mundo, con una estimación de 150 millones de envenenamientos al año. Con frecuencia se producen muertes y hospitalizaciones en las regiones del Indo-Pacífico, mientras que las picaduras mortales son poco habituales en Europa. Sin embargo, a pesar de la menor mortalidad, el envenenamiento por medusas causa una preocupación generalizada en las playas europeas, especialmente para los niños.

- 15 Además de las medusas, otros animales del mismo grupo, los del filo Cnidaria, son tóxicos para los seres humanos con un mayor o menor efecto. El filo Cnidaria incluye animales tales como anémonas de mar, avispa de mar, corales y cubomedusas. Todos estos animales poseen un tipo de células venenosas, denominadas cnidocitos, que usan principalmente para capturar a las presas. Estas células son responsables de la picadura de los cnidarios.

- 20 Cada cnidocito contiene un orgánulo denominado cnidocisto, que comprende una cápsula con forma de bulbo que contiene unida a la misma una estructura hundida y enrollada de tipo filamentosos. El lado de la célula orientado hacia el exterior también tiene un disparador parecido a un pelo denominado cnidocilio. La cápsula del cnidocisto almacena una gran concentración de iones de calcio. Cuando el disparador se activa por ciertos estímulos, los iones de calcio se liberan desde la cápsula al interior del citoplasma del cnidocito produciendo un gradiente de alta concentración de calcio a través de la membrana plasmática del cnidocito. La presión osmótica resultante produce una entrada rápida de agua al interior de la célula. Este aumento del volumen de agua en el citoplasma hace que el cnidocisto enrollado se expulse rápidamente penetrando en el organismo diana, y la estructura hundida de tipo filamentosos se evierte en su interior. Esta descarga no tarda más de unos pocos 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.

- 35 Para regular la descarga, los cnidocitos están conectados como "baterías" que contienen varios tipos de cnidocitos conectados a células de soporte y neuronas. Las células de soporte contienen quimiorreceptores que, junto con el mecanorreceptor del cnidocito (cnidocilio), hacen que sólo la combinación correcta de estímulos, tales como la pesa nadando y agentes químicos que se encuentran en la cutícula o la piel de la presa, produzca la descarga.

- 40 Los animales parasitarios del grupo de los mixozoos poseen orgánulos que se parecen mucho a los cnidocitos. En el caso de los mixozoos, estos orgánulos se denominan cápsulas polares y juegan un papel importante en el ciclo infeccioso de estos parásitos acuáticos.

- 45 Para el tratamiento del envenenamiento por cnidarios normalmente se aplican remedios para después de la picadura tales como cremas calmantes y antídotos. Sin embargo, la eficacia de estos remedios con frecuencia es poco satisfactoria, de manera que la mejor práctica es evitar el contacto con estos animales. Las camisetas protectoras y los trajes para proteger frente a las picaduras son excelentes para impedir el contacto con los cnidarios y se recomiendan para los submarinistas en regiones en las que son comunes las medusas letales, pero no son prácticos para los bañistas ni son completamente eficaces cuando se trata de una infección por mixozoo. Por lo tanto, son deseables otras estrategias de prevención para evitar la picadura de cnidarios y la infección por mixozoos.

- 50 En este sentido, Salles *et al* (*J. exp. Biol.*, 1994, vol. 187, pág. 201-206) describió que el Gd^{3+} y el La^{3+} podían ser útiles para prevenir picaduras de cnidarios dañinos. Estos autores investigaron las propiedades de activación de los cnidocitos *in situ* de *Pelagia noctiluca* (Scyphozoa) por contacto físico con una sonda de gelatina que, además de estimular la batería de cnidocitos, retenía a los cnidocitos descargados, permitiendo de esta manera una evaluación cuantitativa de la respuesta. En brazos orales tratados previamente con 2 mmol/l de La^{3+} o 20 μ mol/l de Gd^{3+} , se inhibió la descarga. Este resultado confirmó la dependencia del Ca^{2+} de la activación del cnidocito e indicó que estos cationes podían ser útiles para inhibir la descarga.

- 60 Además, el documento WO 98/53807 describe 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 de la cápsula polar. Los cationes metálicos preferidos para este uso incluyen Ca, Mg, Na, Mn, Co, K y Fe. En otra solicitud de patente, WO 05/076731, el mismo autor describe composiciones que comprenden una emulsión de aceite en agua que contiene una sal inorgánica, comprendiendo dicha sal cationes de Ca, Mg, Na, K, Zn, Ti, Ga o La

para el mismo uso. Son composiciones preferidas las que contienen cationes de Ca, Mg y La. Las emulsiones proporcionadas son para uso en la prevención de la descarga de los cnidocistos.

En un estudio de colaboración se evaluaron los efectos protectores de una composición que contenía cationes de Ca y Mg formulada en una loción de filtro solar contra las medusas Chrysaora fuscescens y Chiropsalmus quadumanus (Boer Kimball A. et al, Wilderness and Environmental Medicine, 2004, vol. 15, pág. 102-108). El estudio concluyó que el inhibidor de la picadura de medusas no elimina la picadura de la medusa C. fuscescens o C. quadumanus, pero reduce significativamente la frecuencia y la gravedad de las picaduras, proporcionando algunos efectos positivos.

Por lo que se sabe en la técnica, se deduce que se necesitan estrategias adicionales para minimizar los efectos del envenenamiento por cnidarios y proporcionar una protección práctica para los nadadores aficionados y profesionales. Por lo tanto, sigue teniendo un gran interés en los campos de la cosmética y la farmacia la provisión de composiciones útiles para inhibir la descarga de los cnidocistos, evitando de esta manera la picadura de cnidarios y la infección por mixozoos.

EXPLICACIÓN DE LA INVENCIÓN

Sorprendentemente, se ha descubierto que composiciones que comprenden extractos de plantas inhiben la descarga de los cnidocistos y cápsulas polares, siendo útiles de esta manera para evitar el envenenamiento producido por la picadura de organismos venenosos que contienen estos cnidocistos. Las composiciones de la invención tienen la ventaja, con respecto a los tratamientos conocidos contra el envenenamiento por cnidarios, de contener inhibidores naturales de la descarga de cnidocistos.

En los últimos años ha habido un fuerte interés en extractos de plantas y agentes fitoquímicos basándose en sus supuestos efectos sanitarios beneficiosos - no sólo en la industria de alimentos funcionales y complementos, sino también en compañías cosméticas y farmacéuticas. La recuperación del conocimiento y las prácticas asociadas con estos recursos de plantas forman parte de una importante estrategia asociada con la conservación de la biodiversidad, el descubrimiento de nuevos compuestos activos y la mejora de la calidad de vida de comunidades rurales pobres.

Los presentes inventores han encontrado una nueva aplicación práctica para los extractos de plantas.

De esta manera, un primer aspecto de la presente invención se refiere al uso de una composición tópica que comprende una cantidad eficaz de al menos un extracto de plantas, junto con vehículos y/o excipientes tópicos apropiados cosmética y/o farmacéuticamente aceptables, para evitar la picadura de organismos venenosos que contienen cnidocistos.

Como se ha mencionado anteriormente, los organismos venenosos de los grupos Cnidaria y Myxozoa tienen especial importancia para la salud pública en áreas costeras. Al inhibir la descarga de cnidocistos y cápsulas polares, las composiciones de la invención evitan la picadura de estos organismos, previniendo de esta manera la infección y los efectos tóxicos.

Otro aspecto de la invención es un método para evitar la picadura de un organismo seleccionado entre el grupo consistente en Cnidaria y Myxozoa que comprende la administración tópica de una composición que comprende una cantidad eficaz de al menos un extracto de plantas, junto con excipientes o vehículos tópicos farmacéutica y/o cosméticamente aceptables apropiados, antes del contacto con dicho organismo.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención tienen la ventaja general de contener ingredientes naturales. Los extractos de plantas tienen una larga historia de uso medicinal y cosmético, especialmente en regiones orientales, y se han vuelto cada vez más populares en los países occidentales debido a sus propiedades beneficiosas. Las composiciones de la invención presentan ventajas adicionales que están relacionadas con los diferentes componentes de los extractos de plantas. Por ejemplo, el extracto de té y el extracto de avena contienen flavonas y polifenoles, que se sabe que son fuertes antioxidantes y se ha notificado que presentan propiedades anticancerosas.

Además, el extracto de avena se usa con frecuencia en preparaciones tópicas debido a sus efectos anti-irritantes y contra el picor. El extracto de hoja de olivo contiene otro potente antioxidante, el hidroxitirosol, mientras que el extracto de regaliz contiene un compuesto muy antioxidante y antiinflamatorio denominado glicirrizato.

Como se ha mencionado anteriormente, algunos cationes metálicos tales como el lantano, gadolinio, cinc, calcio, sodio, potasio, magnesio y titanio se han descrito como agentes que presentan un efecto inhibidor de la descarga de los cnidocistos de los cnidarios. Como la descarga de los cnidocistos es un proceso dependiente de Ca^{2+} , el efecto

inhibidor se atribuye a su actividad bloqueante de los canales de Ca^{2+} (véase Salleo et al, mencionado anteriormente).

Ahora se ha descubierto que, sorprendentemente, la combinación de estas sustancias descritas previamente con nuevos agentes inhibidores mejora los efectos de las composiciones anti-cnidarios al tener un efecto sinérgico sin tener efectos antagonistas. Como se muestra en los ejemplos proporcionados más adelante, la combinación de un extracto de plantas con ciertos cationes metálicos muestra efectos sinérgicos en la inhibición de la descarga de los cnidocitos. Por lo tanto, estas composiciones, que también forman parte de la invención, tienen la ventaja de que presentan un mejor comportamiento en la prevención de la picadura de los cnidarios y la infección por los mixozoos.

Finalmente, otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de una combinación para la administración simultánea o secuencial de al menos un extracto de plantas y una fuente externa de un catión metálico seleccionado entre el grupo consistente en lantano, gadolinio, cinc, calcio, sodio, potasio, magnesio y titanio, para evitar la picadura de organismos venenosos que contienen cnidocitos.

También forma parte de la invención el uso de una composición tópica que comprende la combinación anterior junto con excipientes o vehículos tópicos apropiados farmacéutica o cosméticamente para evitar la picadura de organismos venenosos que contienen cnidocitos.

EXPLICACIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Cnidaria es un filo que contiene más de 9000 especies de animales encontrados exclusivamente en medios acuáticos y principalmente marinos. Algunos cnidarios son bien conocidos por su nombre común, por ejemplo, medusas, anémonas de mar, avispas de mar, corales y cubomedusas. Su característica distintiva es los cnidocitos, células urticantes especializadas que usan principalmente para capturar a las presas.

Un cnidocito (también denominado nematocito o cnidoblasto) es un tipo de célula venenosa única para el filo Cnidaria. Estas células contienen una estructura urticante denominada cnidocitos, así como un disparador parecido a un pelo orientado externamente denominado cnidocilio.

El término "cnidocisto" (también denominado cnido o nematocisto) se define como la estructura de tipo cápsula, urticante, intracelular característica de todos los cnidarios. Cuando se activa, el cnidocisto se expulsa rápidamente penetrando en un organismo diana y evertiendo una estructura hueca de tipo filamentosos que inyecta neurotoxinas en su interior. Este mecanismo es responsable de la picadura realizada por ciertos cnidarios, tales como las medusas.

Los mixozoos son animales parasitarios de medios acuáticos. La infección se produce a través de esporas con valvas que contienen uno o dos esporoblastos y una o más cápsulas polares que contienen filamentos que anclan la espora a su hospedador. Los esporoblastos después se liberan como una forma móvil, denominada amébula, que penetra en los tejidos del hospedador. Ciertos estudios filogenéticos, así como la gran similitud entre las cápsulas polares de los mixozoos y los cnidocitos de los cnidarios, han hecho que muchos expertos consideren a los mixozoos como miembros muy modificados del filo Cnidaria. En el sentido de la presente invención, el término "cnidocisto" se usará para hacer referencia tanto a los cnidocitos de los cnidarios como a las cápsulas polares de los mixozoos.

La expresión "extractos de plantas" se usa en la presente memoria en el sentido convencional para hacer referencia a preparaciones concentradas de plantas obtenidas extrayendo los constituyentes activos de la planta con medios adecuados. Estos constituyentes activos pueden obtenerse a partir de diversas partes de una planta tales como semillas, acículas, hojas, raíces, corteza, piñas, tallos, rizomas, células callosas, protoplastos, órganos y sistemas de órganos, y meristemas. Los medios adecuados para extraer los ingredientes activos incluyen, por ejemplo, el uso de disolventes orgánicos, microondas o extracción con fluidos supercríticos. Algunas veces los ingredientes activos se incorporan directamente en composiciones alimentarias, farmacéuticas o cosméticas en una diversidad de formas, incluyendo un componente puro o semi-puro, un extracto sólido o líquido, o un material vegetal sólido.

Más a menudo el extracto de plantas se formula en preparaciones adecuadas: comprimido en forma de pastillas, transformado en píldoras, usado para preparar infusiones (tés), tinturas, etc., o mezclado con excipientes para preparar lociones, pomadas, cremas, etc. Son ejemplos no limitantes de extractos de plantas de la invención extracto de té, extracto de avena, extracto de tomillo, extracto de hoja de olivo, extracto de trigo, extracto de regaliz, aloe vera, extracto de camomila, extracto de lavanda, extracto de hamamelis, extracto de ginseng, extracto de hipérico, extracto de café, extracto de bambú y extracto de koji. Estos y muchos otros extractos de plantas están disponibles en el mercado o pueden obtenerse directamente a partir de la planta que se desea incluir en las composiciones de la invención.

Los extractos de plantas contienen no sólo uno, sino múltiples constituyentes, de los que muchos son activos. Con frecuencia, el efecto beneficioso se obtiene por la combinación de muchos de estos compuestos activos, aunque en algunos casos hay un compuesto particular el que es el principal responsable de la mayor parte de la actividad.

- 5 El extracto de plantas, como se usa en la presente memoria, también incluye extractos “sintéticos”, es decir, diversas combinaciones de componentes y/o constituyentes de plantas conocidos que se combinan para imitar sustancialmente la composición y/o actividad de un extracto de plantas de origen natural. Los extractos sintéticos tendrán dos o más, tres o más, o cuatro o más ingredientes activos en común con una planta. Aún más preferiblemente, los extractos sintéticos tendrán sustancialmente el mismo número de ingredientes activos. También
10 se consideran parte de la presente invención extractos de plantas naturales o sintéticos que están enriquecidos en uno o varios componentes.

- Como se ha mencionado anteriormente, se proporciona el uso de composiciones que comprenden extractos de plantas que inhiben la descarga de los cnidocitos. Estas composiciones son útiles para evitar la picadura de organismos venenosos que contienen cnidocitos tales como cnidarios y mixozoos. De esta manera, en una realización particular del primer aspecto de la invención, el cnidocisto a inhibir pertenece a un organismo seleccionado entre el grupo consistente en Cnidaria y Myxozoa. Preferiblemente, las composiciones de la invención se usan para evitar la picadura de medusas.

- 20 Como se explica más adelante, la inhibición de la descarga de cnidocitos por extractos de plantas se ha evaluado por contacto físico con sondas de gelatina que incorporan estos extractos. También se ha descubierto que compuestos fenólicos que están presentes en altas concentraciones en extractos de plantas, tales como polifenoles o terpenos, son muy eficaces en la inhibición de la descarga de cnidocitos. Otros componentes de plantas no
25 fenólicos tales como el glicirrizato (que es un compuesto de azúcar) presentan una actividad inhibidora. Parece muy probable que la combinación de diversos compuestos de inhibidores haga que el extracto de plantas sea muy eficaz para inhibir la descarga de los cnidocitos. En otras palabras, en presencia de los extractos de plantas, los cnidocitos del organismo cnidario, aunque entraran en contacto con un cuerpo extraño, no lo reconocerían como peligroso o nutritivo, con el resultado de que no se dispararían sus orgánulos urticantes.

- 30 En una realización, el extracto de plantas a incluir en las composiciones de la invención se selecciona entre los que contienen compuestos fenólicos. En otra realización, el extracto de plantas a incluir en las composiciones de la invención se selecciona entre los que contienen glicirrizato, hidroxitirosol y/o polifenoles. En una realización preferida de la invención, el extracto de plantas se selecciona entre el grupo consistente en extracto de té, extracto de avena, extracto de regaliz y extracto de hoja de olivo. Las composiciones de la invención pueden comprender uno o más de
35 estos extractos.

- Una cantidad eficaz de extracto de té, extracto de avena, extracto de regaliz o extracto de hoja de olivo está comprendida entre un 0,001 y un 10% de la composición total. En una realización, la cantidad eficaz de extracto de té, extracto de avena, extracto de regaliz o extracto de hoja de olivo está comprendida entre un 0,001 y un 8% de la
40 composición total. En otra realización, la cantidad eficaz del extracto de té, extracto de avena, extracto de regaliz o extracto de hoja de olivo está comprendida entre un 0,001 y un 6% de la composición total. En otra realización, la cantidad eficaz de extracto de té, extracto de avena, extracto de regaliz o extracto de hoja de olivo está comprendida entre un 0,001 y un 5%, preferiblemente entre un 0,003 y un 3%, más preferiblemente entre un 0,01 y un 2%, e incluso más preferiblemente entre un 0,1 y un 2% de la composición total. Las concentraciones se expresan en
45 porcentaje en peso (% p/p) de agentes activos en la composición total.

- Las composiciones tópicas de la invención se formulan de tal forma que se proporciona una barrera física sobre la piel que impide que los estímulos naturales de la piel alcancen al cnidario para disparar el mecanismo de descarga de los cnidocitos. Además de ejercer un efecto de barrera, las presentes composiciones contienen una cantidad eficaz de uno o más extractos de plantas como agentes activos que inhiben la descarga de los cnidocitos. La actividad inhibidora del extracto de plantas, junto con el efecto de barrera de la formulación tópica, es muy eficaz para evitar la picadura de los cnidarios.

- La composición tópica usada se formula preferiblemente como una emulsión. Una emulsión es un sistema dispersado que comprende al menos dos fases inmiscibles, estando una fase dispersada en la otra en forma de pequeñas gotas. Típicamente se incluye un agente emulsionante para mejorar la estabilidad. Cuando la fase dispersada es agua y el medio de dispersión es un aceite, la emulsión se denomina una emulsión de agua en aceite (w/o). Cuando un aceite se dispersa en forma de pequeñas gotas a lo largo de la fase acuosa, la emulsión se denomina emulsión de aceite en agua (o/w). Otros tipos de emulsiones conocidas en la técnica son 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 por la fase oleosa, y emulsiones SWOP, también conocidas como emulsiones de inversión.

Las emulsiones para su uso en el sentido de la presente invención preferiblemente son compatibles con las siguientes formulaciones galénicas: pulverizadores naturales (sin gas), aerosoles, geles, cremas, lociones y/o barras. Otras formulaciones galénicas útiles para la administración tópica incluyen, pero sin limitación, pomadas, liposomas, suspensiones líquidas, espumas o mezclas de las mismas. La composición tópica también puede disponerse en una lámina para formar un producto de toallitas húmedas. La emulsión a seleccionar depende de la formulación deseada. Por ejemplo, tanto las emulsiones de agua en aceite como las emulsiones de aceite en agua son compatibles con formulaciones de pulverizador 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 pulverizador natural, aerosol, loción, crema o gel pero no con una formulación de barra. Además, las formulaciones usadas preferiblemente son resistentes al agua.

Las formulaciones tópicas pueden prepararse de acuerdo con métodos bien conocidos en el estado de la técnica. Los vehículos apropiados, y sus cantidades, pueden determinarse fácilmente por los especialistas en la técnica de acuerdo con el tipo de formulación que se va a preparar. Los componentes que constituyen la base de la emulsión forman el "sistema emulsionante", al que se debe añadir la fase acuosa, la fase oleosa, agentes activos y otros excipientes. En los ejemplos proporcionados a continuación se describen ejemplos no limitantes de sistemas emulsionantes que son adecuados para su uso en la presente invención.

Las composiciones de la invención pueden contener uno o más agentes de filtro solar. Los agentes de filtro solar que pueden usarse en la presente invención tienen que poder absorber o bloquear los efectos perjudiciales de la radiación ultravioleta. Además, no pueden ser tóxicos ni irritantes cuando se aplican a la piel. El agente de filtro solar puede incluirse en la formulación en una cantidad de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 40% (p/p) de la composición total. La cantidad de agente de filtro solar en la composición variará en el intervalo anterior dependiendo del factor de protección solar (SPF) deseado. Cuanto mayor sea el SPF, mayor será la cantidad total de agente de filtro solar. Preferiblemente, los agentes de filtro solar se incluyen a una concentración comprendida entre el 4% y el 35% (p/p) para conseguir un SPF de 2 a 50+. Más preferiblemente, los agentes de filtro solar se incluyen a una concentración comprendida entre el 10 y el 30%. Aún más preferiblemente, los agentes de filtro solar se incluyen a una concentración comprendida entre el 19 y el 23% para productos de alto SPF.

En una realización particular, la composición de la invención es una loción que contiene un sistema emulsionante que comprende poligliceril-4 diisostearato /polihidroxiestearato/ sebacato, aceite de ricino hidrogenado y cera microcristalina, y un agente de filtro solar seleccionado entre el grupo consistente en octocrileno, butil metoxidibenzoilmetano, bis-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina, dietilhexil butamido triazona, etilhexil triazona y dióxido de titanio, o mezclas de los mismos.

Las composiciones tópicas definidas anteriormente comprenden excipientes apropiados para administración tópica que pueden ser excipientes farmacéuticos y/o cosméticos incluyendo, pero sin limitación, emulsionantes, protectores, adsorbentes, emolientes, tensioactivos, estabilizantes, conservantes, humectantes, agentes tamponantes, agentes solubilizantes, agentes para disipar la humedad, agentes impermeabilizantes, agentes antiespumantes y agentes de penetración en la piel.

Los excipientes usados tienen afinidad por la piel, se toleran bien, son estables y se usan en una cantidad adecuada para proporcionar la consistencia y la facilidad de aplicación deseadas. Además, las composiciones pueden contener otros ingredientes tales como aromas, colorantes y otros componentes conocidos en el estado de la técnica para su uso en formulaciones tópicas.

Las composiciones tópicas de la invención también pueden incorporar ingredientes activos adicionales. Son ejemplos no limitantes de agentes activos adecuados para su uso en las composiciones de esta invención: agentes calmantes de la piel, antihistamínicos, anti-oxidantes y vitaminas.

En una realización, el ingrediente activo adicional es un inhibidor de la descarga de cnidocistos. Los compuestos que según se ha descrito previamente son activos contra la descarga de cnidocistos son antihistamínicos y ciertos cationes metálicos. Son cationes metálicos adecuados en el sentido de esta invención el lantano, gadolinio, cinc, calcio, sodio, potasio, magnesio y titanio. El catión puede estar en forma de cualquier fuente adecuada, tal como una sal, por ejemplo, una sal cloruro. Preferiblemente, el catión metálico incluido en la composición de la invención es lantano.

En una realización preferida, la composición de la invención comprende adicionalmente una fuente externa de un catión de lantano en una concentración comprendida entre el 0,01 y el 4%, preferiblemente entre el 0,1 y el 2%, más preferiblemente alrededor de 0,44% de la composición total.

Como se ha mencionado anteriormente, los presentes inventores han descubierto que la combinación de extractos de plantas con cationes metálicos tiene un efecto sinérgico en la inhibición de la descarga de cnidocistos.

La interacción entre agentes activos puede estudiarse por medios gráficos para averiguar si la combinación de dos componentes activos específicos produce un efecto aditivo, sinérgico o antagonista. El análisis de interacción de las combinaciones de extracto de avena y extracto de té verde con lantano se ilustra en los ejemplos proporcionados más adelante.

La relación a usar para los inhibidores de la descarga de cnidocistos que se incluyen en las composiciones de la invención puede estar comprendida entre 1:500 y 1:1 (extracto de plantas:cación metálico). En una realización particular, la relación está comprendida entre 1:400 y 1:2, preferiblemente entre 1:300 y 1:2, más preferiblemente entre 1:200 y 1:2 e incluso más preferiblemente entre 1:200 y 1:3 (extracto de plantas:cación metálico). En otra realización, la relación está comprendida entre 1:100 y 1:3, preferiblemente entre 1:50 y 1:3, más preferiblemente entre 1:25 y 1:3, e incluso más preferiblemente entre 1:10 y 1:4 (extracto de plantas:cación metálico).

En una realización preferida, la composición de la invención contiene extracto de avena, extracto de té o una mezcla de los mismos y La^{3+} . Preferiblemente, la cantidad de La^{3+} está comprendida entre un 0,01 y un 4% de la composición total, la cantidad de extracto de avena está comprendida entre un 0,001 y un 10% de la composición total y la cantidad de extracto de té está comprendida entre un 0,001 y un 10% de la composición total. Más preferiblemente, la cantidad de La^{3+} está comprendida entre un 0,1 y un 2% de la composición total, la cantidad de extracto de avena está comprendida entre un 0,01 y un 2% de la composición total y la cantidad de extracto de té está comprendida entre un 0,01 y un 2% de la composición total.

A lo largo de toda la descripción y las reivindicaciones, la palabra “comprende” y variaciones de esta palabra no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas. A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto habitual en la materia a la que pertenece esta invención. En la puesta en práctica de la presente invención pueden usarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria.

Otros objetos, ventajas y características adicionales de la invención serán evidentes para los expertos en la materia después del examen de la descripción o pueden aprenderse por la puesta en práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración y no pretenden ser limitantes de la presente invención. Además, la presente invención cubre todas las combinaciones posibles de realizaciones particulares y preferidas descritas en la presente memoria.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

FIG. 1. Interacción de extracto de avena y lantano en la inhibición de la descarga de cnidocistos en Pelagia noctiluca. Número de cnidocistos descargados/mm² (Y). Extracto de avena al 0,075% (A), extracto de avena al 0,055% y La^{3+} al 0,09% (B), extracto de avena al 0,038% y La^{3+} al 0,18% (C), extracto de avena al 0,019% y La^{3+} al 0,27% (D), La^{3+} al 0,36% (E). Porcentajes de concentraciones expresados en p/v. Cnidocistos grandes (L), cnidocistos medios (M), cnidocistos pequeños (S), cnidocistos totales (T). Línea de aditividad (α). Curva de Sinergia ($\emptyset$).

FIG. 2. Interacción de extracto de té verde y lantano en la inhibición de la descarga de cnidocistos en Pelagia noctiluca. Número de cnidocistos descargados/mm² (Y). Extracto de té al 0,015% (A), extracto de té al 0,011% y La^{3+} al 0,03% (B), extracto de té al 0,008% y La^{3+} al 0,06% (C), extracto de té al 0,004% y La^{3+} al 0,09% (D), La^{3+} al 0,12% (E). Porcentajes de concentraciones expresados en p/v. Cnidocistos grandes (L), cnidocistos medios (M), cnidocistos totales (T). Línea de aditividad (α). Curva de Sinergia ($\emptyset$).

FIG. 3. Puntuaciones de dolor 0, 15, 30, 60, 90 y 120 minutos después de finalizar la aplicación del tentáculo. Loción comercial (1), loción de ensayo (2), control (3).

FIG. 4. Puntuaciones clínicas 0, 15, 30, 60, 90 y 120 minutos después de finalizar la aplicación del tentáculo. Loción comercial (1), loción de ensayo (2), control (3).

FIG. 5. Piezas del área próxima a la umbrela de cada tentáculo en contacto con cuatro zonas de ensayo en los antebrazos.

EXPOSICIÓN DETALLADA DE MODOS DE REALIZACIÓN / EJEMPLOS

Ejemplo 1: sistemas emulsionantes

Los siguientes sistemas emulsionantes son útiles cuando se formulan 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, PEG 100 estearato	1,5 - 5
Peg-40 estearato	0,5-4
Alcohol cetearílico	0,5-4
Goma de Sclerotium	0,1-2
Poliacrilamida, isoparafina c13-14	0,1-2
Emulsiones catiónicas	
	% de formulación total (p/p)
Cloruro de diestearildimonio	2-6
Palmoiletil hidroxietilmonio metosulfato 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

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

	% de formulación total (p/p)
Isoestearato 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)
Isoestearato 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

10

Tabla 4. Emulsiones GELTRAP

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

15

Tabla 5. Emulsiones SWOP

Emulsiones aniónicas	
	% de formulación total (p/p)
Isoestearato de poliglicerilo-4	1,5-5
Lauril glucosa carboxilato sódico (20%)	0,5-3
Goma xantano	0,2-2

Copolímero de acrilamida/acrilato sódico; parafina líquida; trideceth-6	0,5-2,5
Miristato de miristilo	0,5-3

Emulsiones no-iónicas

	% de formulación total (p/p)
Isoestearato de poliglicerilo-4	1,5-5
Decil glucósido	0,5-3
Goma Xantano	0,2-2
Copolímero de acrilamida/acrilato sódico; parafina líquida; trideceth-6	0,5-2,5
Miristato de miristilo	0,5-3

Ejemplo 2: Inhibición *in vitro* de la descarga de cnidocistos por extractos de plantas y fitocompuestos

- 5 La eficacia de los extractos de plantas y fitocompuestos en la inhibición de la descarga de cnidocistos de Pelagia noctiluca (que es una de las especies más comunes a lo largo del Mar Mediterráneo) se evaluó por contacto físico con una sonda de gelatina. Dichas sondas, además de estimular la batería cnidocitos, retenían los diferentes tipos de cnidocistos descargados que pueden tener diferentes tamaños, permitiendo de esta manera una evaluación
- 10 cuantitativa de la respuesta. Los resultados mostrados más adelante demuestran un fuerte efecto inhibitor de varios extractos de plantas y fitocompuestos seleccionados en la descarga de cnidocistos.

- Cada sonda de gelatina se obtuvo recubriendo un extremo de sedal de un solo filamento y 6 cm de longitud (1 mm de diámetro) con 25% (p/v) de gelatina en agua desionizada y después se puso en una atmósfera humidificada durante 30 minutos para la solidificación de la gelatina. Las diferentes sustancias a ensayar se disolvieron en agua desionizada a concentraciones seleccionadas antes de la adición de gelatina: el extracto de avena (Burgundi Cosmetics) y el extracto de té (Symrise Iberica) se usaron a una concentración final de agente activo del 0,025% (p/v); el glicirrizato dipotásico y el hidroxitirosol se usaron a una concentración de 0,5 M. Sondas cubiertas únicamente con gelatina (sin incluir el compuesto activo) se usaron como controles y representaron cifras de
- 15 descarga máximas.

- Después de la solidificación, cada sonda de gelatina se pasó suavemente a través de los brazos orales de Pelagia noctiluca 5 veces de 1 a 5 segundos en los tanques. A continuación las sondas se pusieron en placas de atmósfera humidificada y se observaron con un estereomicroscopio para cuantificar los cnidocistos. Los cnidocistos individuales que habían descargado en las sondas de gelatina se contaron en 7 campos de visión diferentes y se
- 20 calculó el valor medio. Los resultados son la media de tres sondas.

- Se consideró un efecto inhibitor si la sustancia disminuía el número de nematocitos descargados por mm² de sonda de gelatina en comparación con los controles.

- 30 El efecto del extracto de avena, el extracto de té verde, el glicirrizato dipotásico y el hidroxitirosol en la descarga de cnidocistos se muestra en la tabla 6 expresado en % de cnidocistos descargados/mm² y el porcentaje correspondiente de inhibición. Se encontraron resultados equivalentes para el efecto de estos agentes sobre la inhibición de la descarga de cnidocistos en Rhizostoma pulmo, que también es una de las especies de medusas más comunes a lo largo del Mediterráneo (resultados no mostrados).

- 35 Tabla 6. Efecto de extractos de plantas y derivados de los mismos en la descarga de cnidocistos.

	Cnidocistos descargados/mm ² (%)	Inhibición (%)
Control	100	0
Extracto de avena	47,33	-52,67
Extracto de té verde	46,25	-53,75
Glicirrizato dipotásico	32,7	-67,3
Hidroxitirosol	43,6	-56,4

Ejemplo 3: combinación de inhibidores de la descarga de cnidocistos

Dos sustancias que producen efectos similares algunas veces producen efectos exagerados (sinergia), disminuidos (antagonismo) o similares (aditividad) cuando se usan conjuntamente. Se necesita una evaluación cuantitativa para distinguir la sinergia y los casos de antagonismo de una acción simplemente aditiva.

Aunque no existe uniformidad sobre los cálculos y definiciones de las interacciones, la descripción más aceptada define una interacción cuando el efecto observado de la combinación difiere de los efectos de los constituyentes individuales. Los estudios de interacción de dos sustancias implican tanto la evaluación de la eficacia individual como los efectos de diferentes combinaciones.

La representación gráfica de la interacción entre dos compuestos activos podría expresarse como se indica a continuación. El eje x muestra las combinaciones de pares de dosis a las concentraciones de sustancias individuales ensayadas en el estudio, y el eje y los resultados obtenidos expresados como número de nematocistos descargados por mm². La línea recta que conecta los efectos de las dos sustancias por sí mismas es la situación de puntos que producirán 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 es un antagonismo.

La FIG. 1 y la FIG. 2 representan, respectivamente, la interacción entre el extracto de avena y el lantano y el extracto de té y el lantano en la inhibición de la descarga de cnidocistos. El número de cnidocistos descargados en Pelagia noctiluca se analizó para cada combinación de agentes activos por contacto físico con una sonda de la gelatina como se describe en el Ejemplo 2. Las dosis de cada uno de los constituyentes se refieren a concentraciones de agente activo, es decir, de avena pura o extracto de té verde, y catión de lantano. En experimentos preliminares, se ha descubierto que las dosis empleadas para los constituyentes individuales son eficaces para inhibir la descarga de cnidocistos. Los resultados demuestran que las combinaciones son más eficaces que cada componente aislado, presentando de esta manera una interacción sinérgica.

Ejemplo 4: inhibición *in vivo* de la descarga de cnidocistos en Pelagia noctiluca

Además de los experimentos *in vitro* descritos anteriormente, la capacidad de una composición de acuerdo con la invención para evitar la picadura de Pelagia noctiluca se evaluó *in vivo* y se comparó con una loción anti-medusas comercial.

La composición de la invención se formuló como una loción y comprendía los siguientes ingredientes:

Loción de ensayo	% (p/p)
Aqua (agua)	51,161
Poligliceril-4 diisostearato /polihidroxiestearato/ sebacato	2,000
Cloruro de lantano	1,200
Extracto de semilla de Avena sativa (avena)	0,005
Extracto de hoja de Camellia sinensis	0,003
Aceite de ricino hidrogenado	0,100
Cera microcristalina	0,100

Veintiún sujetos sin una enfermedad cutánea evidente o patología dermatológica conocida se incluyeron en el estudio. Se pidió a los sujetos que no usaran hidratantes ni ningún otro producto cosmético en la parte anterior de los antebrazos durante los tres días previos.

Después de delimitar 4 zonas, 2 zonas de productos de investigación para la formulación de la invención, 1 zona de formulación comercial y 1 zona de control sin tratar, formando cada una un cuadrado (6 cm x 4 cm) en la cara interna de los antebrazos, se aplicaron los productos (la loción de ensayo que comprendía la composición de la invención y la loción comercial) de acuerdo con un protocolo de aleatorización y se frotaron en la piel con un dedil en una cantidad de 2 mg/cm² (50 µl en 28 cm²) por zona. Los productos se dejaron secar y penetrar durante 30 minutos.

Se seccionaron tentáculos de medusas Pelagia noctiluca vivas y sanas que se encontraban en tanques con agua de mar. Para cada voluntario se usaron 4 tentáculos de la misma medusa. Se dejaron piezas de tamaño equivalente del área próxima a la umbrela de cada tentáculo en contacto con las cuatro zonas en los antebrazos durante 3 minutos (como ilustración, véase la Figura 5).

Después de retirar los tentáculos, los sujetos fueron examinados por un dermatólogo y se les preguntó sobre el dolor. La puntuación clínica mide el grado de inflamación en una escala de 0-3 de acuerdo con los siguientes

criterios: 0 (sin cambio), 1 (eritema), 2 (edema), 3 (pápulas). El dolor se evaluó subjetivamente por el voluntario en una escala de 0 (sin molestias) a 5 (dolor máximo). Las Figuras 3 y 4 representan respectivamente los resultados obtenidos para las puntuaciones de dolor y clínicas 0, 15, 30, 60, 90 y 120 minutos después de finalizar la aplicación de los tentáculos.

5 Los resultados demuestran la capacidad de las composiciones de la invención para evitar la picadura de la medusa in vivo medida en función de la reducción del dolor y los síntomas clínicos. Además, la composición de la invención tiene una mejor puntuación que la loción comercial para los parámetros medidos.

10 BIBLIOGRAFÍA CITADA EN LA DESCRIPCIÓN

- Salleo et al., J. exp. Biol., 1994, vol. 187, págs. 201-206
- WO 98/53807
- WO 05/076731

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

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de una composición tópica que comprende una cantidad eficaz de al menos un extracto de plantas, junto con vehículos y/o excipientes tópicos apropiados farmacéutica y/o cosméticamente aceptables, para evitar la picadura de organismos venenosos que contienen cnidocistos, donde el extracto de planta se selecciona de entre aquéllos que contienen glicirrizato, hidroxitirosol y/o polifenoles.
- 10 2. Uso de la composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde el extracto de plantas se selecciona entre el grupo consistente en extracto de té, extracto de avena, extracto de regaliz y extracto de hoja de olivo.
- 15 3. Uso de la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde la cantidad de extracto de té, si está presente, está comprendida entre un 0,001 y un 10% (p/p) de la composición total, la cantidad de extracto de avena, si está presente, está comprendida entre un 0,001 y un 10% (p/p) de la composición total, la cantidad de extracto de regaliz, si está presente, está comprendida entre un 0,001 y un 10% (p/p) de la composición total, y la cantidad de extracto de hoja de olivo, si está presente, está comprendida entre un 0,001 y un 10% (p/p) de la composición total.
- 20 4. Uso de la composición de acuerdo con la reivindicación 3, donde la cantidad de extracto de té, si está presente, está comprendida entre un 0,003 y un 3% (p/p) de la composición total, la cantidad de extracto de avena, si está presente, está comprendida entre un 0,003 y un 3% (p/p) de la composición total, la cantidad de extracto de regaliz, si está presente, está comprendida entre un 0,003 y un 3% (p/p) de la composición total y la cantidad de extracto de hoja de olivo, si está presente, está comprendida entre un 0,003 y un 3% (p/p) de la composición total.
- 25 5. Uso de la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende, además, un sistema emulsionante, y uno o más agentes cosmética o farmacéuticamente activos seleccionados entre el grupo consistente en agentes de filtro solar, agentes calmantes de la piel, antihistaminas, antioxidantes y vitaminas.
- 30 6. Uso de la composición de acuerdo con la reivindicación 5, que es para la administración en forma de una crema, una loción, un pulverizador natural, un aerosol, un gel, una espuma, una suspensión, una toallita o una barra.
- 35 7. Uso de la composición de acuerdo con las reivindicaciones 5-6, donde el sistema emulsionante comprende poligliceril-4 diisosteato /polihidroxiesteato/ sebacato, aceite de ricino hidrogenado y cera microcristalina, y el agente de filtro solar se selecciona entre el grupo consistente en octocrileno, butil metoxidibenzoil metano, bis etilhexiloxifenol metoxifenil triazina, dietilhexil butamido triazona, etilhexil triazona, dióxido de titanio y mezclas de los mismos.
- 40 8. Uso de la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende además una fuente externa de un catión metálico seleccionado entre el grupo consistente en lantano, gadolinio, cinc, calcio, sodio, potasio, magnesio y titanio.
- 45 9. Uso de la composición de acuerdo con la reivindicación 8, donde el catión es La^{3+} .
- 50 10. Uso de la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-9, que comprende La^{3+} en una cantidad comprendida entre el 0,01 y el 4% (p/p) de la composición total, y un extracto de plantas seleccionado entre el grupo consistente en extracto de avena en una cantidad comprendida entre el 0,001 y el 10% (p/p) de la composición total y extracto de té en una cantidad comprendida entre el 0,001 y el 10% (p/p) de la composición total.
- 55 11. Uso de la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el cnidocito es de un organismo seleccionado entre el grupo que consiste en Cnidaria y Myxozoa.
- 60 12. Un método para evitar la picadura de un organismo seleccionado entre el grupo consistente en Cnidaria y Myxozoa que comprende la administración tópica de la composición como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-11, antes del contacto con dicho organismo.
- 65 13. Una combinación de una cantidad eficaz de al menos un extracto de plantas y una cantidad eficaz de una fuente externa de un catión metálico seleccionado entre el grupo consistente en lantano, gadolinio, cinc, calcio, sodio, potasio, magnesio y titanio para la administración simultánea o secuencial para evitar la picadura de organismos venenosos que contienen chidocistos donde la cantidad de extracto de té, si está presente, está comprendida entre un 0,001 y un 10% (p/p) de la composición total, la cantidad de extracto de avena, si está presente, está comprendida entre un 0,001 y un 10% (p/p) de la composición total, la cantidad de extracto de regaliz, si está presente, está comprendida entre un 0,001 y un 10% (p/p) de la composición total, y la cantidad de extracto de hoja de olivo, si está presente, está comprendida entre un 0,001 y un 10% (p/p) de la composición total.

14. Uso de la combinación de acuerdo con la reivindicación 13, donde el catión metal es lantano

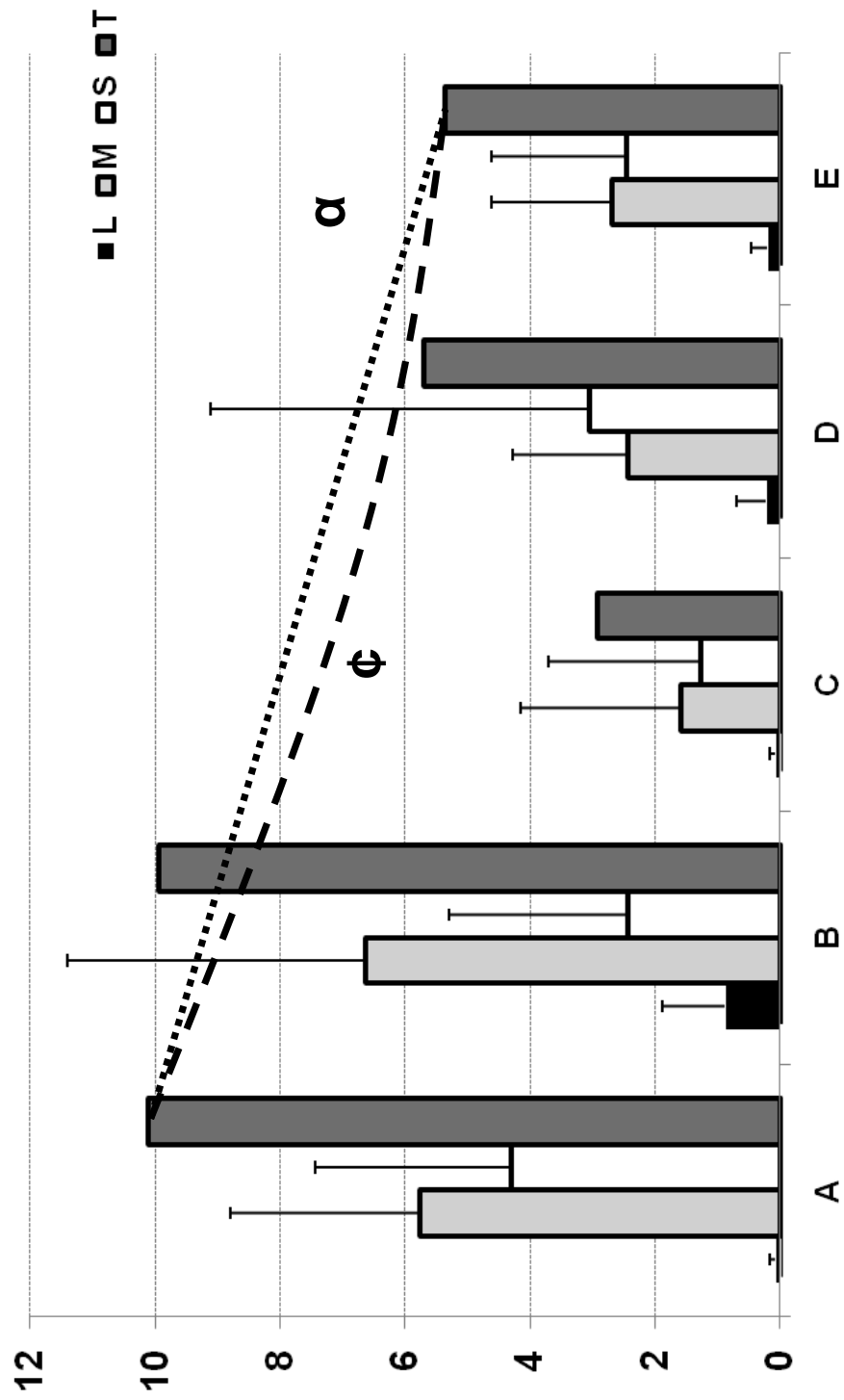


FIG. 1

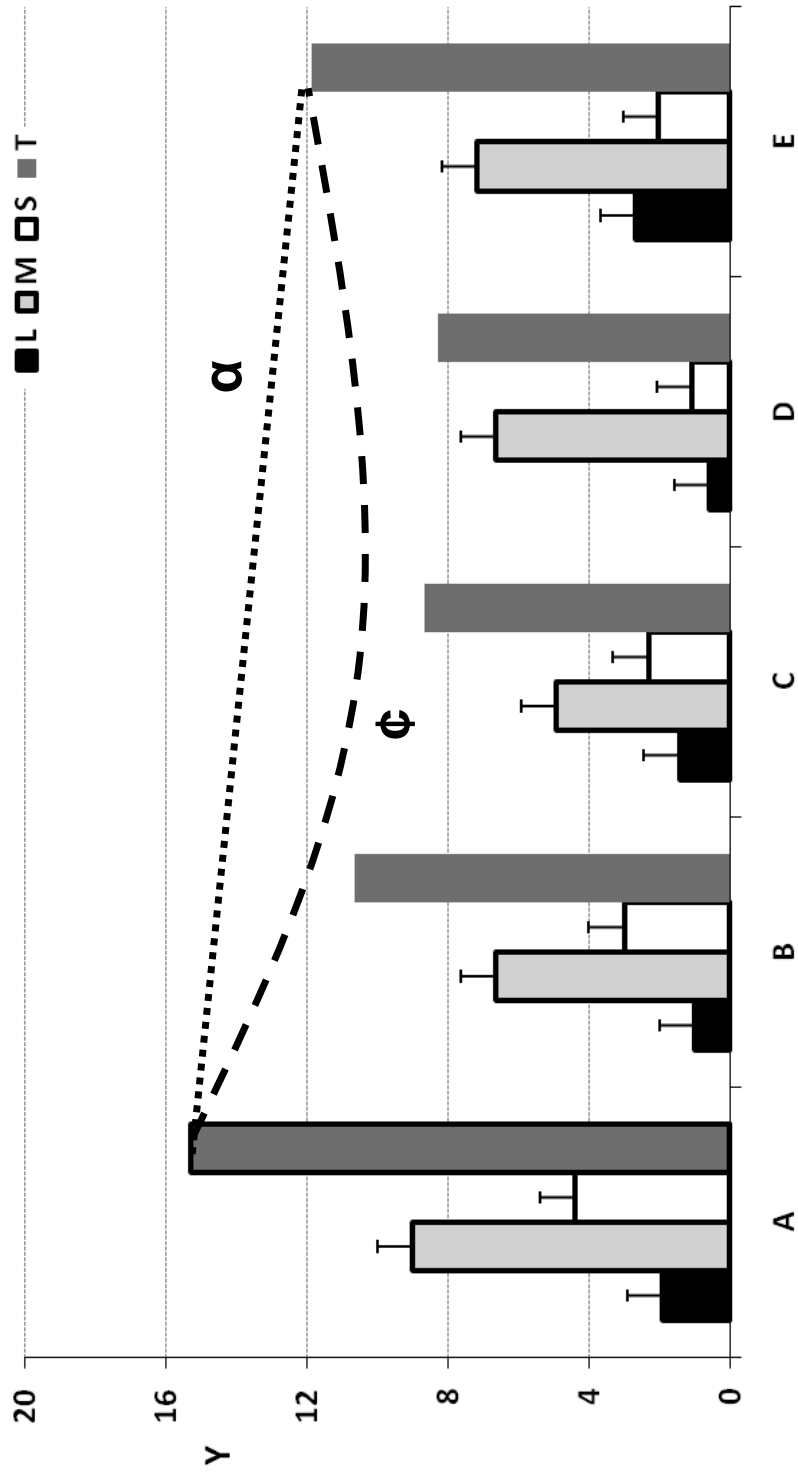


FIG. 2

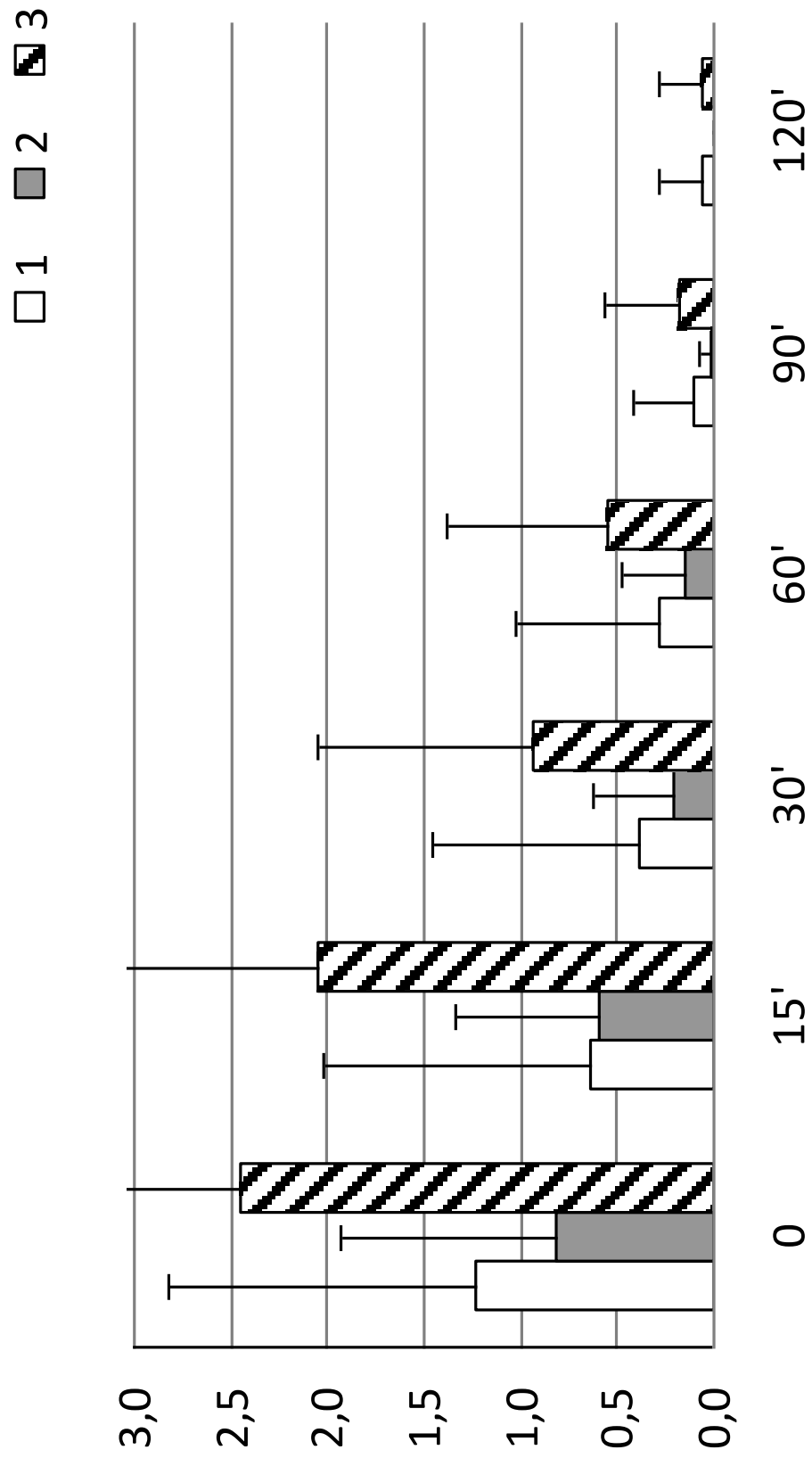


FIG. 3

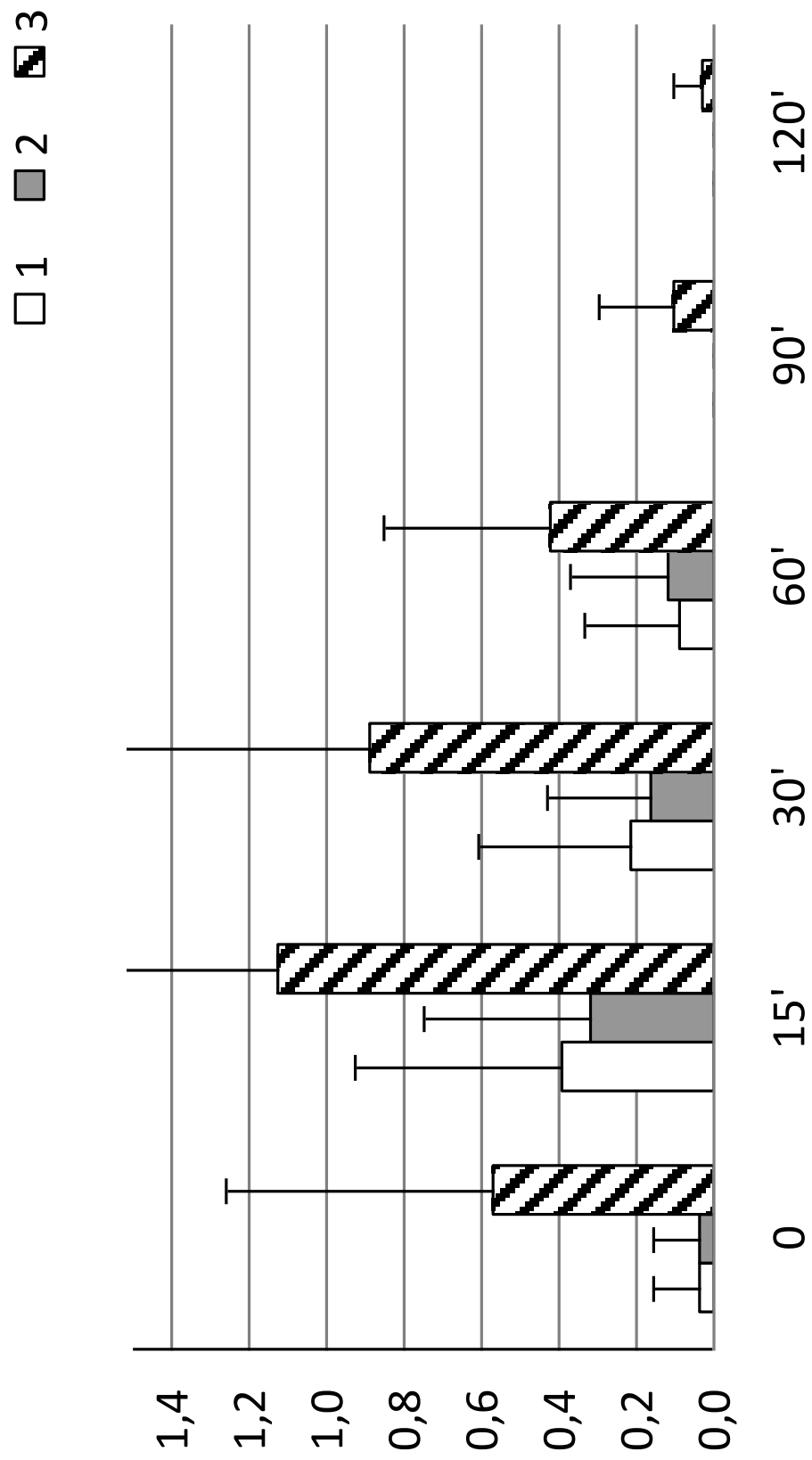


FIG. 4



FIG. 5