

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 930**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 8/97</b>	(2007.01)
<b>A61Q 19/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 36/23</b>	(2006.01)
<b>A61K 36/328</b>	(2006.01)
<b>A61K 36/38</b>	(2006.01)
<b>A61K 36/324</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/92</b>	(2006.01)
<b>A61L 15/40</b>	(2006.01)
<b>A61K 35/644</b>	(2015.01)
<b>A61K 36/185</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.03.2013 PCT/IB2013/052433**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.10.2013 WO13144861**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2013 E 13722547 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2830587**

54 Título: **Composición dermoprotectora y dermoequilibrante**

30 Prioridad:

**27.03.2012 IT RM20120121**

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

**16.08.2017**

73 Titular/es:

**ABOCA S.P.A. SOCIETA' AGRICOLA (100.0%)  
Frazione Aboca 20  
52037 Sansepolcro (AR), IT**

72 Inventor/es:

**MERCATI, VALENTINO y  
MAIDECCHI, ANNA**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 629 930 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Composición dermoprotectora y dermoequilibrante

5 Técnica anterior

El tratamiento de lesiones y heridas cutáneas representa uno de los problemas más antiguos de la humanidad y desde tiempos antiguos se han buscado remedios para facilitar la reparación del tejido cutáneo con una recuperación consiguiente de una piel sana y elástica.

10 Un tipo particular de lesiones es el representado por lesiones cutáneas que también pueden afectar al tejido subyacente y en las que no hay heridas abiertas, tales como irritaciones, erupciones, quemaduras de primer grado, procesos de cicatrización de heridas en las que la piel ha cicatrizado o lesiones causadas por presión como úlceras de decúbito de primer grado. En el caso de lesiones causadas por presión, tales como úlceras de decúbito o quemaduras de primer grado o en el proceso de cicatrización de heridas, úlceras, quemaduras, cicatrices que afectan a la piel o al tejido subyacente, es extremadamente importante intentar evitar daños localizados en estas áreas de mayor sensibilidad.

20 En estos casos es deseable tratar la piel de la región afectada para prevenir que la afección actual, incluso de una lesión menor o cicatrización parcial, empeore, ocasionando la formación de nuevas lesiones.

25 En el caso de lesiones causadas por presión, tales como, por ejemplo, úlceras de decúbito, estas son áreas dañadas ubicadas en la piel o el tejido subyacente causadas por presión, estiramiento o presión que afecta a estas áreas que se debe normalmente a que el paciente no es capaz de moverse desplazando las áreas de presión en su momento y, por lo tanto, evitar los daños causados por una larga ausencia de microcirculación asociada a la presión y roce en regiones localizadas.

30 Una úlcera de decúbito es una alteración del tejido con un desarrollo necrótico que afecta a tejidos blandos interpuestos entre la superficie de soporte y el hueso subyacente.

Tal enfermedad se deriva del decúbito prolongado en una posición fija que, mediante compresión y estiramiento de los tejidos, los hace isquémicos.

35 La lesión surge en lugares particularmente susceptibles y se ve favorecida por fenómenos locales o generales.

Las áreas más afectadas son las regiones sacra, calcánea y supratrocantérea.

En los casos más graves cualquier área subyacente a una superficie ósea puede verse afectada.

40 Existen cuatro "fases" o "tipos" anatomopatológicos y clínicos.

FASE o TIPO I

45 Eritema persistente con piel intacta es predictor de úlcera cutánea.

FASE o TIPO II

50 Pérdida parcial del espesor de la piel que afecta a la epidermis, dermis o ambas. La úlcera es superficial y aparece como una abrasión o una ampolla fina.

FASE o TIPO III

55 Pérdida total del espesor de la piel que implica el daño o la necrosis de tejido subcutáneo llegando hasta la fascia muscular subyacente, sin sobrepasar la misma. Inicialmente hay presente una costra, tras su retirada permanece una úlcera que aparece como un cráter profundo.

FASE o TIPO IV

60 Pérdida total del espesor de la piel, con destrucción extensa y necrosis de tejidos, músculos, huesos y estructuras de soporte (tendones, cápsulas articulares). La lesión está cubierta por una costra. Tras su retirada, permanece una úlcera profunda que puede ser socavada y tener vías fistulosas.

65 El paciente en riesgo de desarrollar úlceras de decúbito muestra, como factor de riesgo, todas estas afecciones en las que hay presente una alteración en la movilidad que implica fuerzas de compresión, fuerzas de estiramiento y fuerzas de fricción que actúan sobre la piel.

Además, en el caso de inmovilidad, existen factores adicionales conocidos que favorecen la evolución de lesiones, tales como desnutrición, incontinencia, trastorno cognitivo, deshidratación, vejez, infecciones, obesidad, delgadez extrema, isquemia o hipoxia, etcétera.

5 Tales lesiones pueden prevenirse y limitarse en gran medida a través de un tratamiento médico apropiado.

El tratamiento de lesiones de decúbito también tiene implicaciones sociales y económicas considerables, por ejemplo, la presencia de llagas crónicas (úlceras diabéticas, úlceras venosas por estasis, úlceras de decúbito, etc.) es muy común en poblaciones humanas y animales (por ejemplo, mamíferos); el coste promedio para el tratamiento de pacientes es muy alto y, en el caso de pacientes humanos, tal coste supone una carga considerable para los sistemas de salud nacionales.

En términos de una buena práctica médica, para evitar este tipo de lesión o para limitar la aparición de esta, son necesarias soluciones preventivas para tratar y manipular al paciente junto con un tratamiento inmediato de las afecciones del tipo I para limitar lo máximo posible la evolución de la lesión hacia fases de naturaleza más invasiva y difícil recuperación.

A menudo, especialmente cuando se necesita un tratamiento frecuente o prolongado, o cuando se tratan sujetos que ya se han sometido a diversos tratamientos farmacológicos o cuando las afecciones del paciente requieren posiciones corporales que no facilitan la regeneración de tejido o cicatrización de la lesión cutánea, es deseable usar productos de una fuente natural. En consecuencia, es preferible evitar el uso de fármacos, mediante el uso de un producto aun así de buena eficacia para el tratamiento de lesiones en las que la piel y también los tejidos subyacentes pueden estar afectados, sin heridas abiertas. Además, en la fase preventiva es preferible no usar: alcohol etílico o productos a base de alcohol porque tales sustancias, a pesar de ser desinfectantes, causan la deshidratación de la piel. También es preferible evitar el uso de pastas muy densas que son difíciles de retirar sin usar un detergente y polvos que reducen la película hidrolipídica de la piel.

#### Sumario de la invención

30 La presente invención se refiere a una composición novedosa para el tratamiento o la prevención de lesiones cutáneas que no implican la presencia de heridas abiertas o en la prevención o la ralentización de cualquier empeoramiento de las mismas, que comprende, como principios activos, cera de abejas, un extracto de incienso y/o un extracto de mirra; en combinación con un extracto de Centella asiática, un extracto de Hypericum, aceite de jojoba y excipientes. Se encontró que tal composición, por la selección de los principios activos, poseía una fuerte acción dermoequilibrante y dermatoprotectora y se encontró que tenía una gran eficacia en el tratamiento de lesiones cutáneas elementales o primarias, es decir, aquellas lesiones que no implican la presencia de heridas abiertas.

Se encontró que la selección de los componentes descrita en la presente invención era absolutamente no tóxica y bien tolerada y hacía posible la producción de una composición que mostraba un conjunto de efectos protectores, emolientes y de cicatrización en el tratamiento y la prevención de lesiones cutáneas así como en la prevención de cualquier empeoramiento de las mismas (por ejemplo, prevención de la evolución desde úlceras de decúbito de tipo fase tipo I hasta úlceras de decúbito de tipo fase II y reversión de úlceras de decúbito de tipo I a piel sana).

Se encontró que la composición de la invención era efectiva, en ensayos comparativos, para el tratamiento o la prevención de lesiones cutáneas que no implican la presencia de heridas abiertas y la prevención o la ralentización de cualquier empeoramiento de las mismas con respecto a composiciones utilizadas comúnmente en estos casos, tales como por ejemplo, pomadas o cremas que comprenden óxido de zinc.

Una piel bien tratada es menos propensa a desarrollar lesiones y cicatriza más rápidamente que una piel en malas condiciones, los inventores han creado un producto preventivo capaz de mantener la integridad de la película hidrolipídica de la piel, que gracias a sus propiedades anti-roce y anti-fricción tiene un efecto barrera y causa consiguientemente de forma indirecta los siguientes efectos:

- acción hidratante/emoliente
- acción lenitiva antiinflamatoria
- acción de mejora de la microcirculación

que son generalmente acciones deseables y particularmente útiles en casos de incontinencia e inmovilidad del sujeto que va a tratarse.

#### Descripción detallada de los dibujos

La figura 1 muestra un modelo experimental *in vitro* que imita las condiciones de exposición a un producto de barrera *in vivo* (ejemplo 4).

La figura 2 muestra, a modo de ejemplo, el patrón del módulo  $G'$  en función del esfuerzo de cizalladura para un material viscoelástico, la figura representa el perfil  $G'$  típico obtenido mediante el análisis de barrido de esfuerzo para una muestra viscoelástica.

5 La figura 3 notifica un perfil de "recuperación/fluencia" típico obtenido para un material viscoelástico.

La figura 4 notifica los perfiles de viscosidad de las dos formulaciones que se examinan.

10 Ambas muestras se caracterizan por un comportamiento pseudoplástico, es decir, por valores de viscosidad que disminuyen según aumenta el gradiente deslizante aplicado. El grado de pseudoplasticidad parece mayor para la composición de la invención con respecto a la comparación. En el gráfico los valores relacionados con la composición de la invención se notifican con cuadrados blancos y aquellos relacionados con el producto con dióxido de zinc con cuadrados negros.

15 La figura 5 notifica los valores de los módulos conservativo ( $G'$ ) (círculos blancos para la composición de la invención y rombos negros para el producto con óxido de zinc) y módulos disipativos ( $G''$ ) (cuadrados blancos para la composición de la invención y rectángulos negros para el producto con dióxido de zinc) obtenidos para las dos formulaciones que se examinan a medida que varía la frecuencia de aplicación del esfuerzo de cizalladura, seleccionada en el área de viscoelasticidad lineal. Valores de los módulos conservativo ( $G'$ ) y disipativo ( $G''$ ) como una función de la frecuencia obtenida para las dos formulaciones que se examinan (valores medios  $\pm$ DE;  $n = 3$ )

20 La figura 6 notifica los perfiles de "recuperación-fluencia" obtenidos para las dos muestras que se examinan. Curvas "de recuperación/de fluencia" obtenidas para las dos muestras que se examinan (valores medios  $\pm$ DE;  $n = 3$ ). Rombos negros para el producto con dióxido de zinc, cuadrados blancos para la composición de la invención.

#### Divulgación detallada de la invención

30 La composición dermoequilibrante y dermoprotectora de la presente invención comprende, como principales componentes activos fundamentales, cera de abejas, extracto de incienso y/o extracto de mirra; y extracto de Centella asiática, extracto de Hypericum y aceite de jojoba. Tal composición, gracias a sus efectos protectores, emolientes y tratantes, se ha mostrado particularmente eficaz en el tratamiento de lesiones cutáneas que no implican la presencia de heridas abiertas, en la prevención o la ralentización de cualquier evolución hacia fases más graves de tales lesiones.

35 Lesiones cutáneas que no implican la presencia de heridas abiertas, de acuerdo con la presente invención, son aquellas lesiones en las que la capa superficial de la piel y las capas subyacentes, aunque no están heridas, son particularmente frágiles, irritables y dañadas.

40 Ejemplos no limitantes de este tipo de lesiones son quemaduras de primer grado, úlceras de decúbito de primer grado, lesiones causadas por presión, erupciones, heridas o quemaduras recién cerradas, irritaciones, eritema.

45 En una realización de la invención, la composición descrita en el presente documento es eficaz en el tratamiento de lesiones causadas por presión tales como úlceras de decúbito de tipo I fomentando una regresión de tal fase a una piel no hiperémica, o ralentizando o evitando la evolución de úlceras de tipo I a úlceras de tipo II con respecto a úlceras de tipo I tratadas por ejemplo con composiciones a base de óxido de zinc, utilizadas comúnmente para este tipo de tratamiento.

50 De acuerdo con la invención, la composición descrita en el presente documento también puede ser eficaz en la prevención de la aparición de erupciones debido a incontinencia urinaria y fecal patológica o no patológica. Tales tipos de incontinencia son por ejemplo fisiológicos en bebés y niños de hasta 2 o 3 años y son normalmente patológicos después de esa edad.

55 En esta realización, la composición descrita en el presente documento puede usarse para un fin preventivo tal cual es así como incorporada en un dispositivo tal como una toalla, pañal o paño absorbente y similar.

60 De acuerdo con la presente invención, de acuerdo con la bibliografía científica, el incienso y la mirra son resinas de un origen vegetal secretadas fisiológicamente por plantas o, más a menudo en respuesta a un traumatismo mecánico (incisiones, cortes) o a un estrés (ataque de patógenos) que consiste en un grupo complejo de sustancias sólidas, translúcidas, ocasionalmente líquidas, insolubles en agua, solubles en alcohol, acetona, éter y cloroformo.

65 Tales resinas contienen mezclas complejas de alcoholes o ácidos alifáticos, lignanos, ácidos resínicos, resinotanoles, ésteres y resenos (que derivan de procesos de polimerización y oxidación de terpenos de aceites esenciales) y otros.

Desde el punto de vista químico se encuentran muchos compuestos distintos en las resinas: alcoholes o ácidos alifáticos que tienen cadenas carbonosas de distinta longitud, ácidos aromáticos libres, ácidos resínicos, alcoholes de monoterpene, alcoholes de diterpene, alcoholes de tripterpeno, resinoleos, compuestos fenólicos de la familia del esterol, etc.

5 De acuerdo con la presente invención, la composición comprenderá incienso, mirra, en forma molida (o en polvo) y/o en forma de un extracto o mezclas de las misma.

El experto en la técnica será capaz en cualquier caso de identificar resinas adicionales además de las que se enumeran en el presente documento simplemente a modo de analogía sin uso alguno de una etapa inventiva.

10 Por lo tanto, la composición puede contener, como ya se ha mencionado, tales resinas en una forma molida, granulada o en forma de un extracto seco y/o liofilizado y/o restos de tales extractos que se suspenderán a continuación en aceite de origen vegetal y/o mineral.

15 En una realización particular, el compuesto seco (granos de incienso/mirra) se volverán a suspender para formar, de este modo, un extracto oleoso, a un porcentaje de del 0,01 al 10 % en peso respecto al aceite, en un aceite adecuado para su uso tópico.

20 Tal aceite puede ser de origen vegetal (aceite de semillas de girasol, aceite de oliva, aceite de semillas de argán, aceite de jojoba, aceite de almendras dulces, aceite de nuez de macadamia, aceite de semillas de borraja, aceite de semillas de oenothera, aceite de germen de trigo, aceite de linaza) u origen mineral (parafina líquida) o mezclas de los mismos.

25 De forma ventajosa, los extractos de incienso y/o mirra, además de contribuir a la creación de un efecto barrera sobre la piel mediante la composición descrita en el presente documento, también permite que los otros componentes de la composición permanezcan adheridos durante un periodo más largo en contacto con la piel irritada, evitando una rápida desaparición de los mismos mediante fluidos biológicos (orina, heces, sudor), permitiendo de este modo que la composición mantenga su efecto durante un periodo de tiempo más largo y de la forma más eficaz.

30 El extracto oleoso como se describe en el presente documento estará presente a un porcentaje del 40 al 60 % en peso de la composición descrita en el presente documento.

35 Esto significa que el extracto oleoso de incienso y/o mirra puede estar presente en la mezcla a una concentración de aproximadamente el 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 o 60 % en peso de la composición.

40 Por supuesto, también están incluidos los números decimales entre cada número entero mencionado. Tal como por ejemplo 49,1; 49,2; 49,3; 49,4; 49,5; 49,6; 49,7; 49,8; 49,9 y de este modo para cada número mencionado en el intervalo anterior.

45 La composición también comprenderá un extracto de Centella asiática (hojas), en una realización particular de la invención esta puede ser un extracto de hoja oleoso, tal extracto estará normalmente presente a una concentración en peso de la composición del 10 al 20 %, es decir, aproximadamente el 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 % en peso. También en este caso, están comprendidos los números decimales entre cada número entero mencionado. A modo de ejemplo, el porcentaje total de Centella asiática en el extracto descrito anteriormente puede estar comprendido entre el 0,1 y el 10 % en peso respecto al aceite.

50 Por supuesto, también están incluidos los números decimales entre cada número entero mencionado. Tal como por ejemplo 15,1; 15,2; 15,3; 15,4; 15,5; 15,6; 15,7; 15,8; 15,9 y de este modo para cada número entero mencionado en el intervalo anterior.

55 En todas las realizaciones descritas en el presente documento, los "aceites vegetales" comprendidos en los extractos serán normalmente semillas o aceites de frutas y puede ser uno de los aceites vegetales mencionados anteriormente o una mezcla de los mismos.

Otro principio activo de la composición de acuerdo con la invención se representa mediante un extracto de Hypericum (flores y/o hojas y/o pedúnculo), que puede ser un extracto oleoso.

60 Tal extracto estará normalmente presente a una concentración en peso de la composición del 10 al 20 %, es decir, aproximadamente el 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 % en peso. También en este caso, están comprendidos los números decimales entre cada número entero mencionado. A modo de ejemplo, el porcentaje total de hypercum perforatum en el extracto descrito anteriormente puede estar comprendido entre el 0,001 y el 10 % en peso respecto al aceite.

65

Por supuesto, también están incluidos los números decimales entre cada número entero mencionado. Tal como por ejemplo 15,1; 15,2; 15,3; 15,4; 15,5; 15,6; 15,7; 15,8; 15,9 y de este modo para cada número entero mencionado en el intervalo anterior.

5 Los aceites pueden ser uno o más de los aceites vegetales mencionados anteriormente.

La composición de acuerdo con la invención también comprenderá aceite de jojoba, en particular, puede comprender aceite de semillas de jojoba. Tal extracto estará normalmente comprendido a una concentración en peso de la composición del 5 al 15%, es decir, aproximadamente el 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 en peso de la composición. Por supuesto, también están incluidos los números decimales entre cada número entero mencionado.

Por supuesto, también están incluidos los números decimales entre cada número entero mencionado. Tal como por ejemplo 12,1; 12,2; 12,3; 12,4; 12,5; 12,6; 12,7; 12,8; 12,9 y de este modo para cada número entero mencionado en el intervalo anterior.

15 Para terminar, la composición comprenderá cera de abejas como principio activo a una concentración en peso de la composición del 3 al 17%, es decir, aproximadamente el 3, 4, 5, 6, 7 % en peso de la composición, comprendiendo los números decimales entre un número entero y el siguiente.

20 Por supuesto, también están incluidos los números decimales entre cada número entero mencionado. Tal como por ejemplo 5,1; 5,2; 5,3; 5,4; 5,5; 5,6; 5,7; 5,8; 5,9 y de este modo para cada número entero mencionado en el intervalo anterior.

25 En una realización, dicha cera de abejas es cera amarilla de panal de abeja de Apis mellifera.

La divulgación de la presente invención notificar a continuación algunos ejemplos de composición en la que los principios activos están presentes en los intervalos mencionados anteriormente.

30 Todos los principios activos vegetales usados o la mayoría de los mismos se obtendrán preferentemente a partir de cultivo orgánico.

En todos los casos en los que se ha mencionado previamente el uso de aceite vegetal, tal como aceite de semillas, para la preparación de los extractos, tal aceite también puede estar en forma de una emulsión de aceite en agua, agua en aceite o incluso aceite en gel o gel en aceite.

35 No solo pueden estar los extractos en forma de una emulsión, sino que también la misma composición puede formularse como una emulsión. Una emulsión "aceite en agua" se define como una emulsión en la que la fase dispersante es del tipo acuoso y la fase dispersada es del tipo oleoso mientras que el caso contrario es una emulsión de agua en aceite.

40 La composición puede comprender adicionalmente uno o más excipientes adecuados para la creación de una fórmula final deseada que puede estar, por ejemplo, en forma de una emulsión (también en forma de una crema) de aceite en agua, emulsión de agua en aceite, aceite en gel o gel en aceite, emulsiones múltiples, pulverizaciones y formulaciones anhidras (gel, pasta, ungüento).

45 Tales excipientes pueden ser, por ejemplo, emulsionantes (alcohol cetárico, cetearil glucósido, aceite de ricino hidrogenado), aditivos reológicos, antioxidantes (tales como vitaminas, tocoferoles u otros antioxidantes conocidos en la técnica).

50 El agente emulsionante puede ser un tensioactivo, que disminuyendo la tensión interfacial disminuye la energía libre del sistema; de modo alternativo, pueden usarse sustancias no tensioactivas, tales como goma arábiga, gelatina o polvos finamente separados (por ejemplo, talco). En una realización, los excipientes pueden estar presentes a una concentración total en peso del 3 al 8 %, siendo tal concentración obviamente indicativa, teniendo en cuenta que en cualquier caso el experto en la técnica será capaz de adaptar la concentración de los excipientes necesarios según la realización que quieren preparar sin la adición de una etapa inventiva.

55 La composición puede comprender adicionalmente agentes perfumantes y/o colorantes que le proporcionan un olor agradable, tal como por ejemplo, uno o más aceites esenciales tales como, por ejemplo, aceite esencial de lavanda, aceite esencial de melaleuca, limón, menta, naranja y/o agentes colorantes que permiten, por ejemplo, reconocer fácilmente las áreas de aplicación de la composición, siendo el colorante, por ejemplo, temporal de modo que no interfiere con otras aplicaciones posteriores de la composición.

60 En una realización, dichos agentes colorantes y/o perfumantes están comprendidos a una concentración en peso del 0,001 al 3 %.

65

"Concentración total en peso" significa una concentración en peso en la composición del total de diversos excipientes o la concentración en peso en la composición del total de los diversos agentes perfumantes y/o colorantes presentes en la composición.

- 5 Como ya se ha mencionado anteriormente, la composición de la invención es una composición para uso tópico que puede diseñarse en forma de una emulsión de aceite en agua, emulsión de agua en aceite, emulsiones múltiples, cremas, pulverizaciones y formulaciones anhidras (ungüento, gel, pasta, pulverización) de acuerdo con las técnicas usadas ampliamente en la técnica. La formulación del presente documento denominada "pulverización" puede ser una formulación anhidra o también una formulación en emulsión, la forma con dispensador de pulverización también permite la aplicación a uno mismo en áreas que son más difíciles de alcanzar (como por ejemplo, la espalda), útil en todos esos casos en los que la formulación se usa, por ejemplo, para aliviar el enrojecimiento por el sol, eritema o irritaciones cutáneas de diversos tipos. Ejemplos no limitantes de la composición de acuerdo con la invención son los siguientes.

Ejemplo de composición 1

Extracto oleoso de incienso	del 45 al 55 %
Extracto oleoso de Centella asiática	del 12 al 18 %
Extracto oleoso de Hypericum	del 12 al 18 %
Aceite de jojoba	del 7 al 13 %
Cera de abejas	del 3 al 7 %
Trihidroxiestearina	del 2 al 6 %
Tocoferol	del 0,01 al 1,5 %
Aceite esencial de melaleuca	del 0,01 al 1 %

Ejemplo de composición 2

Extracto oleoso de mirra	del 45 al 55 %
Extracto oleoso de Centella asiática	del 12 al 18 %
Extracto oleoso de Hypericum	del 12 al 18 %
Aceite de borraja	del 2 al 10 %
Cera de abejas	del 3 al 7 %
Sílice coloidal	del 2 al 6 %
Tocoferol	del 0,01 al 1,5 %
Aceite esencial de lavanda	del 0,01 al 2 %

Ejemplo de composición 3

Extracto oleoso de mirra	del 5 al 15 %
Extracto oleoso de Centella asiática	del 3 al 10 %
Extracto oleoso de Hypericum	del 3 al 10 %
Aceite de borraja	del 2 al 10 %
Cera de abejas	del 0,5 al 5%
Cetilestearyl glucósido	del 2 al 6 %
Alcohol cetilesteárico	del 2 % al 6 %
Goma xantana	del 0,2 al 1%
Tocoferol	del 0,01 al 1,5 %
Aceite esencial de lavanda	del 0,01 al 2 %
Aceite esencial de melaleuca	del 0,01% al 0,6%
Agua Desionizada	del 40% al 60%

- 15 En el ejemplo de composición 1, anterior, serán preferentes los porcentajes de extracto oleoso de incienso del 48 al 52 %, de extracto oleoso de Centella asiática del 13 al 16 %, de extracto oleoso de Hypericum del 13 al 16 %, de cera de abejas del 4 al 6 %, de aceite de jojoba del 9 al 11 % y un porcentaje total de excipientes del 13 al 0 %.
- 20 Como se ha mencionado anteriormente, los intervalos ejemplificados anteriormente pueden sustituirse por cualquier número entero comprendido en dichos intervalos (finales incluidos) y por cualquier número decimal entre cada uno de dichos números enteros.

- 25 Por ejemplo, para la realización particular del ejemplo de composición 1 anteriormente mencionado, el 48-52 % puede indicar el 48, 49, 50, 51 o 52 % y cualquier número decimal comprendido entre 48 y 49, entre 49 y 50, entre 50 y 51 y entre 51 y 52, tal como por ejemplo 49,1; 49,2; 49,3; 49,4; 49,5; 49,6; 49,7; 49,8; 49,9, etcétera. De forma similar, el intervalo 13-16 % puede, por lo tanto, indicar el 13, 14, 15 o 16 % y cualquier número decimal comprendido entre 13 y 14, entre 14 y 15, entre 15 y 16, tal como por ejemplo 12,1; 12,2; 12,3; 12,4; 12,5; 12,6;

12,7; 12,8; 12,9. El intervalo del 4-6 % puede indicar el 4, 5 o 6 % y cualquier número decimal comprendido entre 4 y 5 y entre 5 y 6, tal como por ejemplo 5,1; 5,2; 5,3; 5,4; 5,5; 5,6; 5,7; 5,8; 5,9.

5 El extracto de incienso o extracto de mirra en los anteriores ejemplos pueden sustituirse por una mezcla de extracto de incienso y de extracto de mirra como se describe en la presente divulgación.

10 La composición de la invención, cuando se diseña en forma de un ungüento o emulsión de aceite en agua, o de un gel oleoso comprenderá los extractos descritos anteriormente principalmente en forma de extractos oleosos en los que el único agente de suspensión puede estar, por ejemplo, representado por un aceite vegetal o por una mezcla del mismo, tal como, por ejemplo, aceite de semillas de girasol, aceite de linaza, aceite de jojoba, aceite de macadamia, aceite de argán, aceite de semillas de borraja, aceite de semillas de oenothera, aceite de germen de trigo o mezclas de los mismos.

15 La composición de acuerdo con la presente invención puede diseñarse en forma de una composición farmacéutica o dispositivo médico o comprendida en un dispositivo médico de acuerdo con una cualquiera de las clases descritas en la directriz 93/42/EEC relativa a los productos médicos (que también comprende sustancias y no únicamente "dispositivos" en el sentido mecánico del término) o en cualquier forma de acuerdo con las disposiciones normativas del país en el que se producirá tal composición.

20 Todos los excipientes mencionados anteriormente estarán en una forma farmacéuticamente aceptable en el caso de producción de una composición farmacéutica (por lo tanto, grado farmacéutico) y también puede ser así en el caso de un dispositivo médico.

25 Cuando están presentes, todos los excipientes conocidos por el experto en la técnica podrán usarse en la preparación de formulaciones como se ha mencionado anteriormente. Un ejemplo no limitante de excipientes adecuados para la preparación de la composición de acuerdo con la invención se representa mediante uno o más de trihidroxiestearina (por ejemplo, Rheocin®), Tocoferol, aceite esencial de melaleuca, cetilestearil glucósido, alcohol cetilestearílico, goma xantana, sílice coloidal; aceite esencial de lavanda; agua desionizada; aceite de semillas de girasol, aceite de linaza, aceite de jojoba, aceite de macadamia, aceite de argán, aceite de semillas de borraja, aceite de semillas de oenothera, aceite de germen de trigo o mezclas de los mismos.

Los excipientes pueden ser uno o más de los excipientes enumerados anteriormente en porcentajes del 0 al 21 %, preferentemente del 2 al 10 %, tal como por ejemplo sobre el 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 %.

35 Por supuesto, también están incluidos los números decimales entre cada número entero mencionado. Tal como por ejemplo 5,1; 5,2; 5,3; 5,4; 5,5; 5,6; 5,7; 5,8; 5,9 y de este modo para cada número entero mencionado en el intervalo anterior.

40 Son preferentes las composiciones en las que el porcentaje de excipientes es inferior al 6 %.

45 Por lo tanto, la invención también se refiere a dispositivos médicos tales como por ejemplo parches medicados, gasas medicadas, vendas medicadas, toallas medicadas, paños medicados, pañales medicados, es decir, parches, gasas, vendas, toallas, paños o pañales que comprenden o están al menos parcialmente cubiertos por o están al menos parcialmente impregnados con la composición de la invención descrita de la forma más apropiada.

50 Las gasas pueden diseñarse como gasas grasas y de forma similar las vendas y parches usando la composición diseñada en forma de un ungüento, pasta o crema, por ejemplo. Las toallas pueden impregnarse con la composición en forma de una emulsión de aceite con agua o gel, y los pañales o paños absorbentes pueden diseñarse mediante la inserción de la composición en las capas relevantes conocidas en la técnica para la inserción de composiciones protectoras o anti-irritantes.

55 Tales productos tales como pañales infantiles, paños absorbentes o "compresas higiénicas" comunes para paños para la incontinencia de mujeres y adultos, se usan comúnmente, por ejemplo, en campos relacionados con la infancia, mujer y geriatría, y el experto en la técnica conocerá dónde insertar la composición descrita en el presente documento y qué realización es la más adecuada sin la necesidad de enseñanzas en particular y basándose únicamente en las técnicas convencionales en la técnica.

Tales dispositivos serán aplicables en el área que va a tratarse y/o protegerse para un fin preventivo.

60 La invención también se refiere a un método para el tratamiento o la prevención de la aparición o el empeoramiento de lesiones cutáneas que no implican la presencia de heridas abiertas en las que tal método comprende una o más aplicaciones de la composición de la invención o del dispositivo médico que comprende lo mismo a diario o más veces sobre el área afectada.

La aplicación de la composición, por ejemplo, puede repetirse siempre que se requiera (por ejemplo, en cada cambio de pañal en el caso de prevenir el enrojecimiento relacionado con la incontinencia) o una, dos, tres, o más veces al día en general.

## 5 Ejemplos

### 1. Ensayo de irritación cutánea a través de "prueba de parche"

Se reclutaron 20 voluntarios sanos de ambos sexos entre 18 y 60 años de edad. La muestra se colocó en cámaras de aluminio Finn (Bracco) que se aplicaron a la piel de la espalda y/o a parches porosos que se aplicaron a la piel del antebrazo. La aplicación del producto a la piel tuvo una duración de 24 horas. Se evaluaron las reacciones cutáneas clínicamente 30 minutos y 24 horas después de la retirada de la cámara Finn y 30 minutos y 24 horas después de la retirada del parche poroso y se interpretaron usando un sistema teniendo en cuenta la severidad de las manifestaciones, de acuerdo con la escala que se notifica a continuación.

15

Escala de evaluación de reacción cutánea:

0 = sin eritema;  
 0,5 = eritema leve o no confirmado;  
 1 = mancha suave y enrojecimiento difuso;  
 2 = enrojecimiento moderado y uniforme;  
 3 = enrojecimiento intenso y uniforme;  
 4 = enrojecimiento encendido

20

25

0 = sin edema;  
 1 = edema muy suave (apenas visible);  
 2 = edema suave (bordes bien visibles);  
 3 = edema moderado  
 4 = edema grave (hinchazón extendida más allá del área de aplicación)

30

Clasificación del índice de irritación medio:

<0,5 = sin irritación  
 0,5 - 1 = irritación leve  
 1,0 - 3 = irritación moderada  
 ≥3 = irritación grave

35

Se encontró que la composición de la invención era no irritante, con un índice de irritación medio de 0,00 30 minutos después de la retirada del parche o de la cámara y de 0,00 24 horas después de la retirada del parche o cámara.

40

### 2. Evaluación del efecto de la composición de la invención en pacientes con úlceras de decúbito de fase I

Se trataron 50 pacientes que se informó que estaban hospitalizados con úlceras de decúbito de tipo I y se evaluó tratando a los pacientes durante un periodo de 3 a 10 días, una semana como promedio.

45

En estos 50 pacientes, hombres y mujeres de distintas edades pero padeciendo todas úlceras de decúbito de tipo I, el tratamiento con la composición de la invención conllevó una mejora de las afecciones cutáneas y el no empeoramiento de las mismas en un 94 % de los casos analizados, y únicamente se observó un empeoramiento de la situación de la piel en un 6 % de los casos.

50

En total, los casos en los que se observó una mejora en la afección cutánea fueron un 42 %.

En un 36 % de los casos, la regresión de úlceras de tipo I a una piel no hiperémica se observó sin ninguna duda.

### 3. Ensayo comparativo entre tratamiento con la composición de la invención y tratamiento con composiciones que comprenden óxido de zinc en pacientes con úlceras de decúbito de fase I

Se evaluó el mismo tipo de pacientes analizados previamente mediante el tratamiento de un grupo de pacientes con la composición de acuerdo con la invención y con una pomada usada comúnmente para llagas, que contiene óxido de zinc y se observó una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,00235$ ) entre la eficacia de la composición de la invención en comparación con la eficacia de la pomada de óxido de zinc. El porcentaje de sujetos que mostraron mejoras después del tratamiento con la composición de la invención fue del 42 % (21 sujetos) en comparación con el 20 % solo (10 sujetos) después del tratamiento con óxido de zinc. Un 2 % de los pacientes empeoró y el resto permaneció igual.

65

#### 4. Ensayo de efecto barrera comparativo

Tal como se ha explicado en la sección de introducción de la aplicación, permite mantener la integridad de la película hidrolipídica de la piel, causando indirectamente los siguientes efectos:

- 5
- acción hidratante/emoliente
  - acción lenitiva antiinflamatoria
  - acción de mejora de la microcirculación
- 10 El efecto barrera de la composición de la invención también permite que los otros componentes de la composición permanezcan adheridos durante un periodo más largo en contacto con la piel irritada, evitando una rápida desaparición de los mismos mediante fluidos biológicos (orina, heces, sudor), permitiendo de este modo que la composición mantenga su efecto durante un periodo de tiempo más largo y de la forma más eficaz.
- 15 El efecto barrera de la composición según se reivindica en la reivindicación 1 y como se ejemplifica en el ejemplo de composición 1, y que por tanto comprende los ingredientes activos de un extracto de incienso y/o mirra en combinación con un extracto de Centella asiática, un extracto de Hypericum, aceite de jojoba, cera de abejas, se evaluó de este modo y se comprobó el efecto de la composición desprovista de cada uno de sus componentes.
- 20 Los datos notificados a continuación muestran cómo la combinación de los componentes seleccionados por los inventores realiza un efecto barrera extremadamente alto en comparación con la composición desprovista de cualquiera de sus componentes.
- 25 El ensayo de evaluación se llevó a cabo como sigue a través de un método desarrollado para simular *in vitro* la acción protectora de sustancias y formulaciones que, cuando se aplican a la piel y membranas mucosas *in vivo*, forman una película "aislante" contra agentes ambientales.
- El modelo se aprovecha del principio mediante el cual las células sometidas a contacto con un agente inflamatorio producen y segregan mediadores proinflamatorios (citoquinas) en el entorno extracelular en una cantidad en relación con el grado de inflamación causado. Cuanto mayor sea la cantidad de agente inflamatorio que llegue a las células, mayor será la cantidad de citoquinas liberadas.
- 30 El modelo se proporciona con la disposición de dos cámaras físicamente separadas mediante una membrana semipermeable que permite el pase de solutos suficientemente pequeños de tamaño. [Fig 1].
- 35 En la cámara inferior, que consiste en una placa que contiene pocillos para cultivos celulares, se cultivan células HuDe (nº BS PRC 41 traídas del Istituto Profilatrico di Brescia, Italia), mientras que la cámara superior, que consiste en un inserto para cultivos celulares complejos (transpocillos), aloja el agente inflamatorio.
- 40 Sobre la superficie de la membrana semipermeable del inserto que separa las dos cámaras, antes de la introducción del agente inflamatorio en la cámara superior, se estratifica una película fina de la muestra que se está examinando para evaluar cualquier EB sobre el pase libre del agente inflamatorio.
- 45 Como función de las capacidades aislantes de la muestra, dará como resultado un aumento de la migración del agente inflamatorio desde la cámara superior y, como consecuencia, una estimulación inferior de las células para producir citoquinas. El alcance de la reacción inflamatoria se calculó a través de la dosis semicuantitativa de citoquinas liberadas en el medio de cultivo de la cámara inferior, en particular, de interleucina 6 (IL-6).
- 50 Como control se usa un experimento similar en el que no se estratifica ninguna muestra sobre la membrana, haciendo posible de este modo la medición del efecto del agente inflamatorio sin ninguna barrera en adición a la membrana semipermeable.
- Además, se usa un control interno en el que las células cultivadas se tratan previamente con la sustancia adaptada para inducir la liberación del marcador y la muestra se coloca sobre la membrana semipermeable en ausencia de dicha sustancia, de este modo, se llevan a cabo una o más mediciones a tiempo de la cantidad de marcador en el medio de cultivo de dicho control interno. En el control interno, las células se estimulan por lo tanto, primero con la sustancia inductora y después tiene que evaluarse si la muestra que puede pasar la membrana e ir hacia las células empujada por el medio anterior tiene algún efecto en la disminución de la liberación del marcador no relacionado con el efecto barrera. Por ejemplo, cuando un agente inflamatorio se usa como sustancia inductora, el control interno hace posible entender si la reducción en la concentración de citoquinas en el medio de cultivo se debe al efecto barrera o si la muestra que puede pasar hacia las células empujada por el medio anterior tiene algún efecto en la reducción de la respuesta inflamatoria independientemente del efecto barrera.
- 60 El efecto barrera (EB) se expresa como un porcentaje de la reducción de la liberación de IL-6 y se calcula a través de la comparación con el control positivo en el que las dos cámaras están separadas por el mismo tiempo de membrana semipermeable sin la barrera creada por la muestra.
- 65

4.1 Preparación del cultivo celular:

5 Para cada muestra analizada, se sembraron células de la línea celular HuDe en los pocillos de una placa de cultivo celular, una para la prueba de barrera (PB) y otra para el control interno a una densidad de 40.000 células/ml en el medio MEM complementado con un 10 % de suero bovino (FBS); 1 ml de suspensión celular por pocillo.

Las células se tratan con la MUESTRA (CAM), con el CONTROL POSITIVO (C+) (agente inflamatorio sin muestra) y con el CONTROL NEGATIVO (C-) (solo medio) y cada prueba se lleva a cabo por triplicado.

10 Las placas se incubaron a 37 °C, durante la noche (22-24 horas).

4.2 Preparación de insertos para cultivos celulares complejos:

15 Se colocan insertos para cultivos celulares complejos (Becton Dickinson) sobre otras placas (y sobre cada una de ellas se aplica una cantidad fijada de colágeno de 0,1 ml/ml). Las placas se incubaron a 37 °C, durante la noche (22-24 horas).

4.3 Verificación de estado y nivel de confluencia celular:

20 Para proceder con el experimento, se requiere una confluencia no inferior al 95 %.

4.4 Secado de capa de colágeno:

25 A partir de las dos placas (PB y CI) con los insertos se retira el colágeno y el inserto que se ha dejado debajo del flujo de la campana durante el tiempo requerido para dejarlos secar completamente (10-15 minutos).

4.5 Prueba de barrera (pb)

30 Las etapas descritas a continuación se llevan a cabo en la placa de cultivo para la PB. Disposición de la capa de la muestra en la PB:

35 Sobre la membrana semipermeable de la muestra se inocularon 100 µl de una composición de alginato al 0,5 % y se dejaron estratificar durante 20 minutos mientras no se añade nada a los insertos C+ y C-. Una vez han transcurrido los 20 minutos, el exceso de muestra se elimina y las membranas se lavan con PBS de acuerdo con procedimientos especificados por el protocolo.

Adición de LPS (agente inflamatorio) a insertos de la PB

40 Una vez la capa de la muestra se ha secado, en los tres primeros insertos CAM y en los tres de C+, se inocularon 300 µl de solución de LPS (lipopolisacárido de membrana) a una concentración de 1µg/ml mientras que se añaden en los tres restantes de los C-300µl del medio MEM con un 5 % de FBS. Los insertos se insertan en sus pocillos respectivos con las células y las placas se incuban durante 1 h a 37 °C y con una atmósfera enriquecida con 5 % de CO<sub>2</sub>.

45 Una vez la incubación de 1 h se ha completado, se retiran y desechan los insertos y las placas se incuban de nuevo durante la noche (22-24 horas).

4.6. Ensayo de control interno (CI):

50 El ensayo de control interno se llevó a cabo al mismo tiempo que la exposición de la PB de células de CI a LPS:

Una vez secadas, en los primeros seis insertos del CI, tres para la muestra para analizar CAM y tres para el C+, se inoculan 300 µl de la solución de LPS mientras que se añaden en las tres restantes de los C-300 µl del medio.

55 Los insertos con LPS y MEM se insertan a continuación en los pocillos con células de CI y se incuban todos durante 1 h.

Retirada de LPS y secado de membrana de CI:

60 Después de que la incubación de 1 h se ha completado, se retiran los insertos de los pocillos con las células y se transfieren a la placa vacía mientras la placa con las células se coloca en una incubadora.

La solución LPS aún presente se retira de los insertos, estos últimos se someten a un lavado rápido con agua estéril ultrapura y se dejan secar.

65

Disposición de capa de muestra en el CI:

5 Sobre la membrana semipermeable de los tres insertos para la muestra se inocularon 100 µl de una composición de alginato al 0,5 % y se dejaron estratificar durante 20 minutos mientras no se añade nada a los insertos C+ y C-. Una vez han transcurrido los 20 minutos, el exceso de muestra se elimina y las membranas se lavan con PBS de acuerdo con procedimientos especificados por el protocolo.

Adición de LPS a insertos de CI:

10 Una vez los insertos con la muestra están listos, se añaden 300 µl de medio a todos los insertos (CAM, C+, C-). Los insertos se insertan en sus pocillos respectivos con las células y las placas se incuban durante 1 h a 37 °C.

15 Una vez la incubación de 1 h se ha completado, se retiran y desechan los insertos y las placas se incuban de nuevo durante la noche (22-24 horas).

4.7 Recogida de sobrenadantes e inmunoensayo de enzimas:

20 Una vez han transcurrido las 22-24 horas, se recogen los sobrenadantes de las placas de la PB y del CI para realizar la prueba ELISA y la dosificación semicuantitativa de IL-6.

Evaluación del efecto barrera (EB)

25 El EB de una sustancia o compuesto se expresa como % de reducción en la liberación de citoquina IL-6 por células expuestas a LPS en las que la muestra se ha probado con respecto al control positivo (C+) en el que las células solo se han expuesto a LPS.

$$EB = \% \text{ de reducción en la liberación de citoquina IL-6} = 100 - [(pg/\mu L \text{ citoquinas liberadas a partir de la muestra} / pg/\mu L \text{ citoquinas liberadas a partir de C+}) \times 100]$$

30 Los datos obtenidos, notificados en la tabla 1 a continuación, muestran cómo todas las muestras sometidas a ensayo (es decir, la composición según se reivindica en la reivindicación 1 desprovista de un componente) se encontró que tenían, en mayor o menos medida, un efecto barrera.

35 Los resultados muestran en particular que el efecto barrera más eficaz (inhibición de liberación de citoquina IL-6 del 97 %) se observa en la composición de la invención respecto a todas las otras formulaciones en las que hay ausente uno de los componentes de la formulación completa.

Tabla 1

Prueba de barrera llevada a cabo en la composición según se define en el ejemplo de composición 1	Inhibición en % de liberación de citoquina il-6
<p><i>Comprendiendo la composición</i>  <i>Como principios activos</i>                      Extracto oleoso de incienso                      Extracto oleoso de Centella asiática                      Extracto oleoso de Hypericum                      Aceite de jojoba                      Cera de abejas  <i>Como excipientes</i>                      Trihidroxiestearina                      Tocoferol                      Aceite esencial de melaleuca</p>	97
<p><i>Comprendiendo la composición</i>  <i>Como principios activos</i>                      Extracto oleoso de incienso                      Extracto oleoso de Centella asiática                      Extracto oleoso de Hypericum                      Aceite de jojoba  <i>Como excipientes</i>                      Trihidroxiestearina                      Tocoferol                      Aceite esencial de melaleuca                      (Sin cera de abejas)</p>	78

<p><i>Comprendiendo la composición</i>  <i>Como principios activos</i>                  Extracto oleoso de incienso                  Extracto oleoso de Centella asiática                  Extracto oleoso de Hypericum                  Cera de abejas  <i>Como excipientes</i>                  Trihidroxiestearina                  Tocoferol                  Aceite esencial de melaleuca                  (Sin aceite de jojoba)</p>	73
<p><i>Comprendiendo la composición</i>  <i>Como principios activos</i>                  Extracto oleoso de incienso                  Extracto oleoso de Hypericum                  Aceite de jojoba                  Cera de abejas  <i>Como excipientes</i>                  Trihidroxiestearina                  Tocoferol                  Aceite esencial de melaleuca                  (Sin Centella asiática)</p>	51
<p><i>Comprendiendo la composición</i>  <i>Como principios activos</i>                  Extracto oleoso de incienso                  Extracto oleoso de Centella asiática                  Aceite de jojoba                  Cera de abejas  <i>Como excipientes</i>                  Trihidroxiestearina                  Tocoferol                  Aceite esencial de melaleuca                  (Sin Hypericum)</p>	72
<p><i>Comprendiendo la composición</i>  <i>Como principios activos</i>                  Extracto oleoso de Centella asiática                  Extracto oleoso de Hypericum                  Aceite de jojoba                  Cera de abejas  <i>Como excipientes</i>                  Trihidroxiestearina                  Tocoferol                  Aceite esencial de melaleuca                  (Sin incienso)</p>	68

Se obtuvieron datos similares usando una composición que comprendía mirra en lugar de incienso.

5 5. Ensayo de evaluación de propiedades reológicas de la composición de la invención con respecto a un producto generalmente usado para úlceras de decúbito de fase I.

10 Se evaluaron las propiedades reológicas (viscosas y viscoelásticas) de formulaciones semisólidas, de la composición de la invención y compararon con un producto disponible en el mercado que contiene óxido de zinc y extractos naturales generalmente usados para los fines descritos en la presente invención.

5.1.1.

15 El resultado del análisis reológico comparativo entre la composición de la invención llevada a cabo según el ejemplo de composición 1 detallado (notificado en la divulgación detallada de la invención) se notifica a continuación con respecto a un producto disponible en el mercado que comprende extractos vegetales y óxido de zinc. El producto comparativo (pasta Bioderm) usado consiste en, además del principio activo de óxido de zinc, extracto de *Salvia officinalis*, extracto de *Malva Silvestris*, extracto de *Chamomilla Recutita*, extracto de *Tymus Vulgaris*, cera de abejas, aceite de jojoba virgen, aceite de almendras dulces, aceite de germen de trigo, derivados de lanolina, derivados de  
 20 aceite de oliva, derivados de aceite de coco, ácido láctico vegetal, ácido  $\alpha$ -cetoglutárico, derivados de elastina, glicerol farmacéutico, factores de hidratación natural (FHN), fragancia hipoalergénica a partir de extractos vegetales

y Bioderm-xiloi® que es una formulación específica a base de silicona agregada con aceites minerales dermo-compatibles.

5 Las propiedades reológicas, como se describirán a continuación, son funcionales con respecto a la acción protectora contra estímulos externos, que se muestra por tales formulaciones una vez se han aplicado a la piel.

#### 5.1.2 Mediciones de viscosidad

10 Las formulaciones que se examinan se sometieron a mediciones de viscosidad usando un reómetro rotacional (Rheostress RS600, Haake, Karlsruhe, G) equipado con un sistema de cono-placa (C35/1: Ø= 35 mm, ángulo = 1°). Las mediciones se llevaron a cabo a una temperatura de 37 °C, configurando los gradientes deslizantes en aumento en el intervalo de 10-300 segundos.

#### 5.1.3 Mediciones viscoelásticas dinámicas

15 Las formulaciones que se examinan se sometieron a mediciones viscoelásticas dinámicas a 37 °C, configurando un tiempo de regulación de la temperatura de 180 segundos. Tales mediciones incluyen la aplicación de esfuerzos de cizalladura que varían en tiempo de una forma sinusoidal a una cierta frecuencia (1). De forma distinta de lo que ocurre en las mediciones de viscosidad, en las mediciones de viscoelasticidad, la muestra se estudia en condiciones  
20 próximas al equilibrio, aplicando valores de esfuerzo de cizalladura muy bajos para no causar la destrucción de su estructura.

#### Análisis de esfuerzo de barrido

25 Tal análisis se realiza para investigar para cada muestra el área de viscoelasticidad lineal, es decir, el intervalo de esfuerzos de cizalladura que no causa variaciones en el componente elásticos de la muestra (es decir, destrucción de su estructura).

30 Las muestras se sometieron a esfuerzos de cizalladura en aumento a una frecuencia constante y se midió el patrón del módulo viscoelástico conservativo G'. La figura 2 presenta, a modo de ejemplo, el patrón del módulo G' como una función del esfuerzo de cizalladura para un material viscoelástico.

35 El intervalo de esfuerzos de cizalladura para los que se registraron valores constantes de G' se define como área de viscoelasticidad lineal, dentro de la cual se selecciona el valor de esfuerzo de cizalladura que va a usarse en el siguiente ensayo viscoelástico (prueba de oscilación).

#### Prueba de oscilación

40 Tal prueba implica la aplicación de un esfuerzo de cizalladura constante, seleccionado en el área de viscoelasticidad lineal, a frecuencias en aumento comprendidas en el intervalo de 0,1-10 Hz y la medición de los módulos elásticos conservativo (G') y disipativo (G'') como una función de frecuencia.

#### 5.1.4 Mediciones viscoelásticas inmóviles ("recuperación-fluencia")

45 Las formulaciones que se examinan se sometieron a la prueba de "recuperación-fluencia" a 37 °C, configurando un tiempo de regulación de la temperatura de 180 segundos. Tal test implicaba la aplicación a la muestra de un esfuerzo de cizalladura constante durante un cierto tiempo y las mediciones del patrón de cumplimiento J (obtenido mediante la normalización de la deformación por tensión experimentada por la muestra por el esfuerzo de cizalladura aplicado) como una función de tiempo (curva de "fluencia"). Una vez el esfuerzo aplicado se retira, la deformación  
50 por tensión recuperada a partir de la muestra se midió como una función de tiempo (curva de "recuperación") (1).

La figura 3 notifica un perfil de "recuperación/fluencia" típico obtenido para un material viscoelástico.

55 En general, en la curva de "fluencia" es posible distinguir tres áreas distintas (1), detectadas a partir de las porciones AB, B-C y C-D. La porción A-B identifica la región de cumplimiento inmediato, en la que las uniones entre las unidades estructurales de la muestra se tensan elásticamente. Esta área corresponde a la porción D-E en la curva de "recuperación" la cual identifica la deformación por tensión recuperada de forma inmediata a partir de la muestra tras la retirada del esfuerzo. La porción B-C, a la cual corresponde el área EF en la curva de "recuperación", representa el cumplimiento elástico retardado, es decir, la deformación por tensión recuperada no de forma instantánea a partir de la muestra, sino con un cierto retraso. La porción C-D, correspondiente a la región lineal del perfil de "fluencia", identifica la región viscosa que está en relación con la deformación que no se ha recuperado nunca a partir de la muestra (porción FG). El recíproco de la pendiente de la línea que representa la porción lineal C-D está en relación con la viscosidad residual o  $\eta$  que representa la viscosidad de la muestra en condiciones  
60 cercanas al reposo.

65

### 5.2 Mediciones de viscosidad

La figura 4 notifica los perfiles de viscosidad de las dos formulaciones que se examinan.

5 Ambas muestras se caracterizan por un comportamiento pseudoplástico, es decir, por valores de viscosidad que disminuyen según aumenta el gradiente deslizante aplicado. Para gradientes deslizantes mayores que 100 1/s las dos muestras se caracterizan por dos perfiles comparables. El grado de pseudoplasticidad parece mayor para la composición de la invención con respecto a la pasta que contiene óxido de zinc.

10 Esta última se caracteriza en realidad a valores bajos del gradiente deslizante por una viscosidad más baja en comparación con la composición de la invención. Esto indica, para la composición de la invención, una mayor resistencia y de este modo, una mayor protección contra la aplicación de tensiones reducidas.

15 Los valores más bajos de viscosidad encontrados para ambas formulaciones a altos gradientes deslizantes indican la capacidad de los dos productos para amortiguar las fuerzas de fricción hasta un punto comparable.

### 5.3 Mediciones de viscosidad

20 Ambas muestras mostraron un área de viscoelasticidad lineal; por lo tanto, fue posible investigar las propiedades viscoelásticas de la misma.

25 La figura 5 notifica los valores de los módulos conservativo (G') y disipativo (G'') obtenidos para las dos formulaciones que se examinan a medida que varía la frecuencia de aplicación del esfuerzo de cizalladura, seleccionados en el área de viscoelasticidad lineal.

30 Debe observarse cómo ambas muestras están caracterizadas por valores G' casi independientes de frecuencia, indicando la presencia de una estructura gelatinosa. Ambas muestras se caracterizan adicionalmente por valores G' mayores que aquellos de G'' indicando la prevalencia del comportamiento elástico sobre el viscoso. La composición de la invención se caracteriza por valores mayores para ambos parámetros indicando una organización mayor de la muestra.

35 La figura 6 notifica los perfiles de "recuperación-fluencia" obtenidos para las dos muestras que se examinan. Debe observarse cómo la composición de la invención se caracteriza por un perfil de "fluencia" inferior que la pasta que contiene óxido de zinc, indicando que el esfuerzo aplicado causa una deformación por tensión inferior en la muestra de la invención. En el perfil de ambas muestras es posible identificar las tres áreas, elástica, elástica retardada y viscosa, típicas de materiales viscoelásticos. La composición de la invención tiene tres deformaciones por tensión principales (elástica, retardada y viscosa) menores que la pasta que contiene óxido de zinc. Caracterizándose la composición de la invención por una pendiente inferior que la última porción de la curva de "fluencia", se caracterizará por un valor de viscosidad residual mayor que la pasta que contiene óxido de zinc.

### 5.4. Conclusiones

45 Ambas muestras se caracterizan por propiedades pseudoplásticas. Tales propiedades son ventajosas para el uso de productos como agentes dermatoprotectores. Bajos valores de viscosidad y altos gradientes deslizantes garantizan un buen esparcimiento del producto con un mayor cumplimiento del paciente. Por otro lado, altos valores de viscosidad y bajos gradientes deslizantes indican una organización de la muestra útil en la protección del área de aplicación cuando se somete a esfuerzos aplicados a baja velocidad. Ante esta perspectiva, la composición de la invención que se caracteriza por un grado mayor de pseudoplasticidad está dotada con propiedades reológicas mejores funcionales con respecto a la protección.

50 En lo que respecta a los resultados de las pruebas viscoelásticas, estos muestran que ambas muestras tienen un comportamiento viscoelástico típico de una estructura "de tipo gel" con un componente elástico mayor que el viscoso. Las propiedades elásticas son funcionales con respecto a la acción protectora de los productos que proporcionan un efecto barrera contra esfuerzos externos. Los resultados obtenidos confirman lo que se observó a un valor deslizante bajo en las mediciones de viscosidad: La composición de la invención se caracteriza por componentes elásticos y viscosos mayores que la pasta, indicando una organización mayor y de este modo un efecto barrera mayor.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición que comprende: un extracto de incienso y/o un extracto de mirra; y un extracto de Centella asiática, un extracto de Hypericum, aceite de jojoba, cera de abejas, excipientes para el tratamiento o para la prevención de la aparición o del agravamiento de lesiones cutáneas que no implican la presencia de heridas abiertas.
- 10 2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dichas lesiones cutáneas son llagas, quemaduras de primer grado, lesiones causadas por presión, úlceras de decúbito de primer grado, heridas o quemaduras recién cerradas, irritaciones, erupciones.
- 15 3. La composición de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 o 2, que comprende adicionalmente uno o más agente perfumante y/o colorante.
- 20 4. La composición de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicho extracto de incienso es un extracto de incienso en aceite, aceite en agua o un aceite en gel; y/o en la que dicho extracto de Centella asiática es un extracto de hojas en aceite, aceite en agua o aceite en gel; y/o en la que dicho extracto de Hypericum es un extracto de flores y/o hojas y/o tallo en aceite, aceite en agua o aceite en gel; y/o en la que dicho aceite de jojoba es aceite de semillas; y/o en la que dicha cera de abejas es cera amarilla de panal de abeja de Apis mellifera; y/o en el que dicho excipiente se selecciona de uno o más de: aceite de ricino hidrogenado, tocoferol.
- 25 5. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 3 o 4, en la que uno o más agente perfumante se selecciona de aceites esenciales seleccionados de: aceite esencial de lavanda, aceite esencial de melaleuca, aceite esencial de limón, aceite esencial de naranja, aceite esencial de menta.
- 30 6. La composición de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicho extracto de incienso está comprendido a una concentración en peso de la composición del 40 al 60 %.
- 35 7. La composición de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dicho extracto de Hypericum está comprendido a una concentración en peso de la composición del 10 al 20%.
- 40 8. La composición de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 7, en el que dicho extracto de Centella asiática está comprendido a una concentración en peso de la composición del 10 al 20%.
- 45 9. La composición de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 8, en la que dicho aceite de jojoba está comprendido a una concentración en peso de la composición del 5 al 15%.
- 50 10. La composición de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 9, en la que dicha cera de abejas está comprendida en peso de la composición del 3 al 7%.
- 55 11. La composición de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 10, en la que dicho uno o más excipiente está comprendido a una concentración total en peso de la composición del 3 al 8%.
12. La composición de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 3 a 11, en la que dichos agentes colorantes y/o perfumantes están comprendidos a una concentración total en peso de la composición del 0,05 al 1%.
13. La composición de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 12 en forma de gel, ungüento, crema, pomada, pasta, pulverización, emulsión, suspensión, emulsión de aceite en agua, emulsión de agua en aceite, emulsión de aceite en gel, emulsión de gel en aceite.
14. Un dispositivo médico que comprende la composición de acuerdo con una o más de las reivindicaciones de 1 a 13.
15. El dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 14, en forma de un parche medicado, gasa medicada, venda medicada, toalla medicada, paño medicado, pañal medicado.

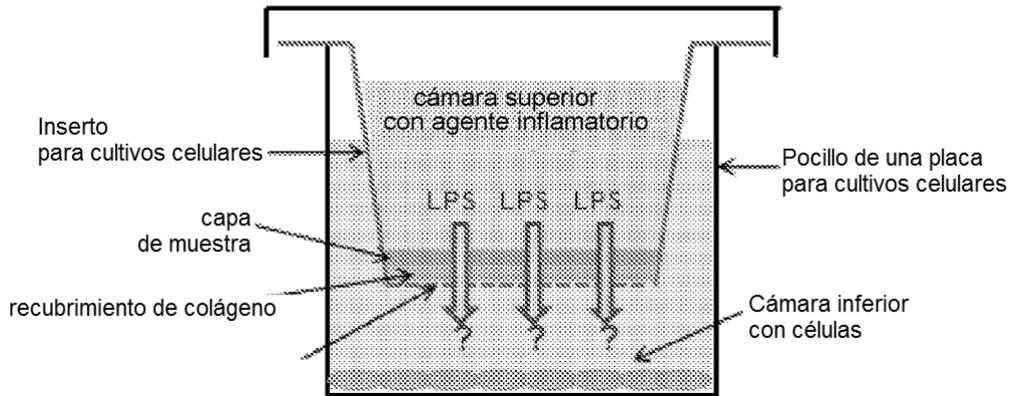


Fig. 1

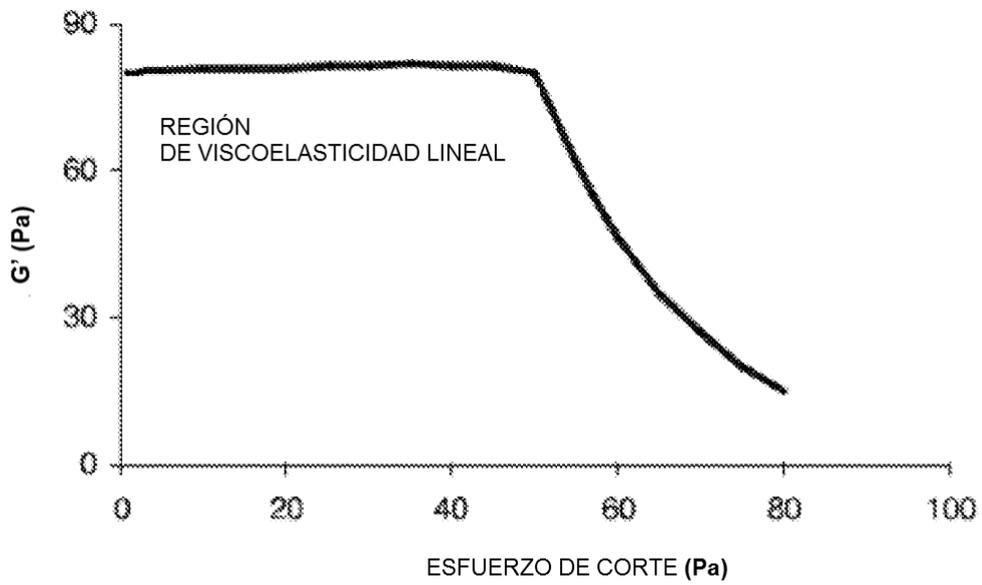


Fig 2

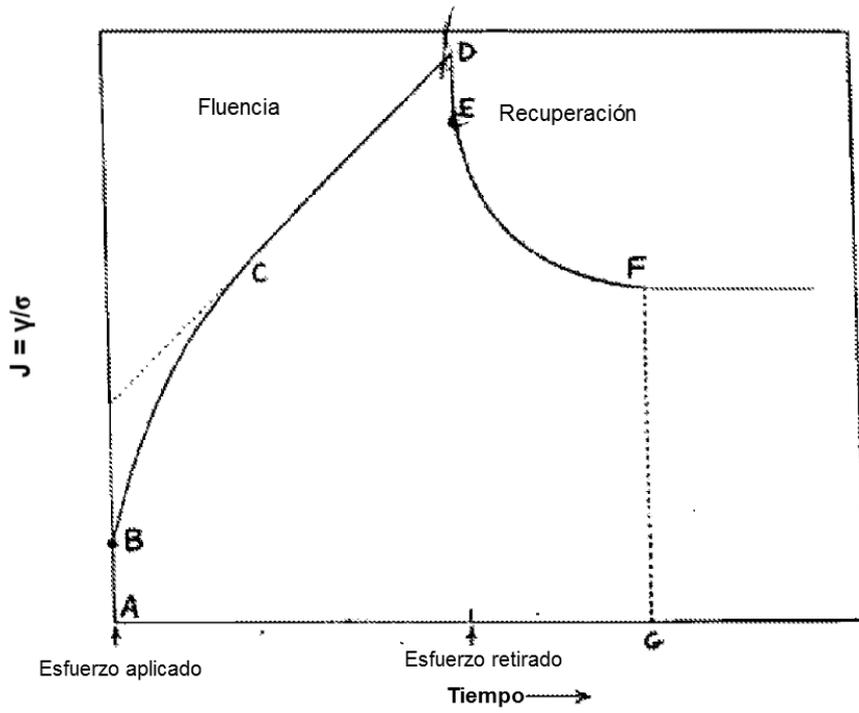


Fig. 3

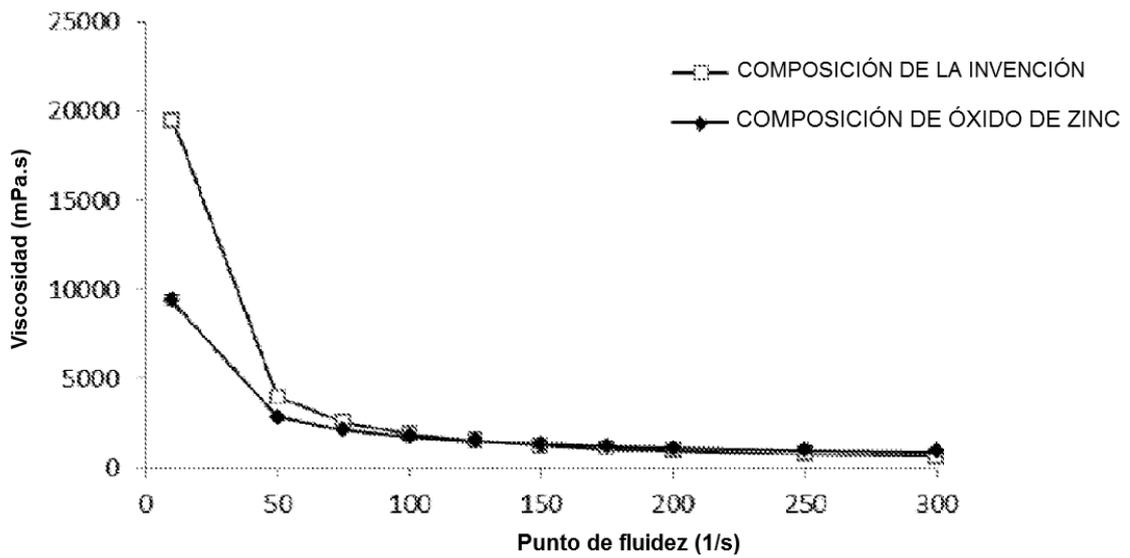


Fig. 4

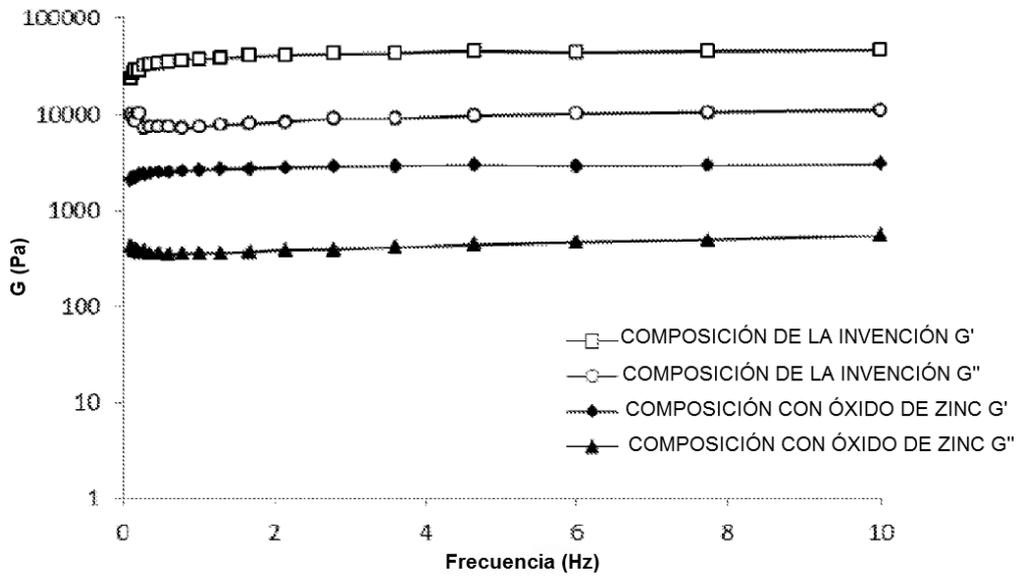


Fig. 5

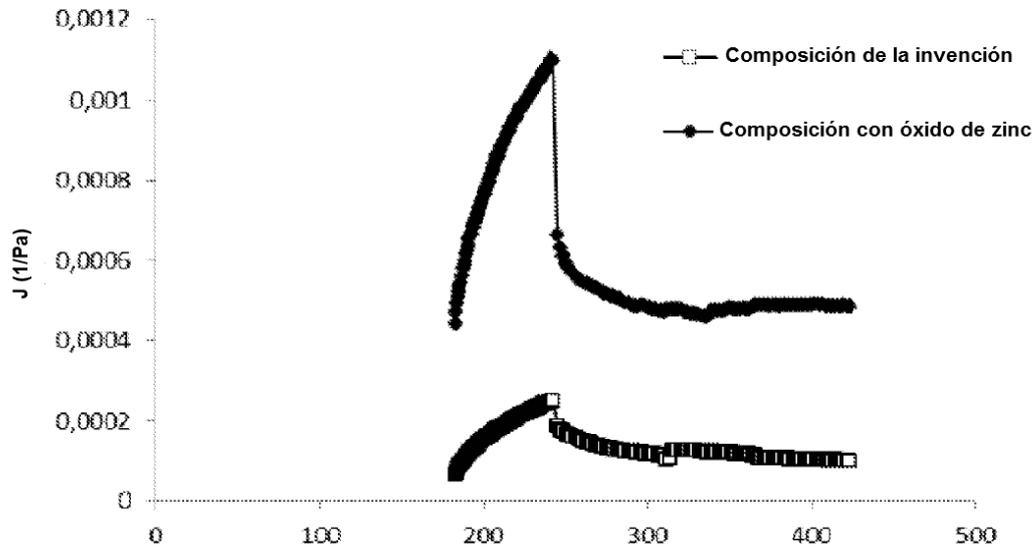


Fig. 6