

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 742 851**

51 Int. Cl.:

A61K 38/01 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.03.2014 PCT/EP2014/054319**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2014 WO14135622**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2014 E 14714943 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2019 EP 2964248**

54 Título: **Tratamiento y profilaxis de la dermatitis por radiación**

30 Prioridad:

06.03.2013 GB 201304041
06.03.2013 US 201361773225 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.02.2020

73 Titular/es:

WATER-JEL EUROPE LLP (100.0%)
Unit 3&4 The Mead Business Centre The Mead Lane
Hertford, Hertfordshire SG13 7BJ, GB

72 Inventor/es:

LAIT, MARK y
BISHOP, GEORGE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 742 851 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

Tratamiento y profilaxis de la dermatitis por radiación

5 La presente invención se refiere a formulaciones tópicas que comprenden agua purificada, fluido de proteína de la leche y espesante, en particular un hidrogel y una loción, y a su uso en el tratamiento, en particular en un proceso de dos etapas, para el tratamiento de la dermatitis por radiación.

Antecedentes

Una quemadura por radiación es una lesión de la piel u otro tejido biológico provocada por la exposición a radiación. Los tipos de radiación de mayor relevancia son la radiación térmica, la energía de radiofrecuencia, la luz ultravioleta y la radiación ionizante.

10 La radioterapia es el uso médico de la radiación ionizante, en general como parte el tratamiento del cáncer para controlar o destruir células malignas. La radioterapia puede ser curativa en varios tipos de cáncer si las células cancerosas están localizadas en un área del cuerpo. También se puede usar como parte de la terapia curativa, para prevenir la recidiva tumoral después de la cirugía para eliminar un tumor maligno primario (por ejemplo, las etapas tempranas del cáncer de mama). La radioterapia es sinérgica con la quimioterapia, y se ha usado antes, durante y
15 después de la quimioterapia en los cánceres susceptibles.

La radioterapia tiene varias aplicaciones en afecciones no malignas, tales como el tratamiento de la neuralgia trigeminal, neuromas acústicos, enfermedad ocular tiroidea grave, pterigiión, sinovitis vello nodular pigmentada y prevención del crecimiento de queloides, reestenosis vascular, y osificación heterotópica. Sin embargo, su uso en las afecciones no malignas es limitado, parcialmente por preocupaciones sobre el riesgo de cánceres inducidos por la
20 radiación.

La dermatitis por radiación o radiodermatitis es una enfermedad cutánea asociada a la exposición a radiación ionizante. La dermatitis por radiación se da hasta cierto grado en la mayoría de pacientes que reciben radioterapia, con o sin quimioterapia. Hasta un 95% de los pacientes tratados con radioterapia para el cáncer experimentarán una reacción cutánea. Algunas reacciones son inmediatas, mientras otras pueden darse más tarde (p.ej. meses después
25 del tratamiento) (Porock et al 2009). La dermatitis por radiación se manifiesta en general en unas pocas semanas después del inicio de la radioterapia, mientras en general se presenta en forma de parches rojos (eritema). También se puede presentar con descamación o formación de ampollas.

La reacción se puede hacer más grave durante el tratamiento y durante hasta alrededor de una semana tras el final de la radioterapia. La piel finalmente puede hacerse más fina y comenzar a supurar, debido a la pérdida de la integridad de la barrera epitelial y a la presión oncótica disminuida, denominada descamación. Aunque esta fase es incómoda, normalmente la recuperación es rápida. Las reacciones cutáneas tienden a empeorar en áreas en las que hay pliegues naturales de la piel, tales como bajo la mama en mujeres, detrás de la oreja y en la ingle. Con el tiempo la piel irritada se curará, pero puede no llegar a ser tan elástica como antes.
30

La radiodermatitis puede ser dolorosa y embarazosa, y se ha asociado a una calidad de vida disminuida (Fisher et al 2000). La aparición y el desarrollo de la dermatitis por radiación depende de muchos factores, que incluyen la dosis de radiación aplicada, el tipo de radiación, el nivel de energía de la dosis, el periodo total de tratamiento, el tamaño del área tratada, el fraccionamiento y factores que varían entre individuos. La radiodermatitis grave requiere modificaciones o retrasos del tratamiento, lo que puede comprometer la eficacia de la radioterapia (Hymes et al 2006).
35

40 Dado el alcance y la gravedad de la radiodermatitis, es crucial que el personal de enfermería de oncología esté familiarizado con la presentación clínica y las intervenciones basadas en la evidencia para la radiodermatitis.

Sin embargo, una encuesta de investigación de D'haese et al (2005) descubrió que existe una amplia discrepancia en las intervenciones de enfermería para la prevención y el tratamiento de la radiodermatitis. D'haese entrevistó a personal de enfermería de radiooncología en Bélgica y descubrió solamente un nivel pequeño a moderado de acuerdo en el personal con respecto a la prevención y el tratamiento de la radiodermatitis. La mayor variación fue en las prácticas preventivas. Estos resultados sugieren que existe confusión en el personal de enfermería de oncología (y probablemente sus pacientes) con respecto a la prevención y el tratamiento de la radiodermatitis.
45

Se han sugerido numerosos tratamientos para la prevención y el tratamiento de la radiodermatitis. Entre los tratamientos sugeridos están: ácido ascórbico, vitamina D, gel de aloe vera, cremas de camomila y caléndula y pomada de almendra (Kassab et al 2009), hidratación con una crema sin lanolina, hidrófila, sin perfumar, esteroides tópicos, lavado suave con un jabón o champú suave (Bolderston et al 2006). Se ha descubierto que el lavado suave es más eficaz en la prevención y el tratamiento de la radiodermatitis que el aloe vera tópico (Richardson et al 2005).
50

Sin embargo, hay muy poco soporte científico para cualquiera de estos tratamientos. Así, existe la necesidad de una formulación tópica que sea eficaz tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la dermatitis por radiación y que sea simple de usar.
55

En el momento actual, el tratamiento de referencia para la dermatitis por radiación es un apósito seco y limpio. Sin embargo, esta aproximación no proporciona alivio ni ayuda de manera activa en la cicatrización del área dañada.

5 En la presente memoria se presenta una formulación tópica nueva para la profilaxis y el tratamiento de la dermatitis por radiación que se ha demostrado que reduce la probabilidad de desarrollar dermatitis por radiación de grado 3 o 4 (en las escalas de RTOG o NCI). Además, el tratamiento es sencillo de usar por parte del paciente.

Resumen de la invención

Así, en un primer aspecto, se proporciona una formulación tópica de hidrogel para la profilaxis y/o el tratamiento de la dermatitis por radiación, que consiste básicamente en:

- 89-93,5% p/p de agua purificada,
- 10 4-8% p/p de fluido de proteína de la leche,
- 0,5-1,15% p/p de glicerina,
- 0,1-3,5% p/p de trolamina,
- 0,5-1,2% p/p de conservante,
- 0,1-0,9% p/p de carbómero,
- 15 0,25-0,85% p/p de espesante, y
- 0-1% p/p de edetato disódico.

Parece que el fluido de proteína de la leche tiene propiedades ventajosas para la profilaxis o el tratamiento de la dermatitis por radiación.

20 De manera ventajosa, una formulación que comprende agua purificada, espesante y fluido de proteína de la leche se puede modificar para proporcionar diversos grosores de tratamiento tópico. Por ejemplo, una formulación viscosa espesa para aplicarla sobre la piel tras el tratamiento con radiación absorberá calor a la vez que permitirá la aplicación en un área discreta. Además, el fluido de proteína de la leche se puede aplicar en el área de radiación sin desperdiciarlo sobre áreas "no dañadas". De manera alternativa, por ejemplo, una formulación menos viscosa que se puede absorber más fácilmente en la piel proporciona una hidratación continuada y un acondicionamiento a la piel

25 en el periodo posterior al tratamiento.

En un ejemplo, se proporciona una formulación de hidrogel para el tratamiento primario de la dermatitis por radiación, en particular para rehidratar y aliviar la piel afectada.

30 El tratamiento primario, como se emplea en la presente memoria, significa el tratamiento inmediatamente después o poco después del tratamiento con radiación, por ejemplo, en 12 horas desde el tratamiento con radiación, tal como en 11, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 hora o menos, especialmente en 2 horas.

En un segundo aspecto, se proporciona una formulación tópica de loción para la profilaxis y/o el tratamiento de la dermatitis por radiación que consiste básicamente en:

- 7-19% p/p de un inhibidor de UVA y/o UVB no metálico,
- 54,5-65,5% p/p de agua purificada,
- 35 6-15% p/p de benzoato de alquilo C₁₂₋₁₅,
- 4-8% p/p de fluido de proteína de la leche,
- 1-5% p/p de caprilil meticona,
- 1-2,5% p/p de un emulsionante,
- 0,25-1,25% p/p de un agente gelificante,
- 40 1-2,5% p/p de monoestearato de glicerilo,
- 1-2,5% p/p de estearato citrato de glicerilo,
- 0,5-1,2% p/p de conservante,
- 0-1% p/p de edetato disódico, y

2% p/p de un espesante.

En un ejemplo, se proporciona una loción para hidratar y mantener la integridad de la piel afectada.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una formulación de hidrogel según la descripción y una formulación de loción según la descripción para el uso en un proceso de dos etapas para la profilaxis y/o el tratamiento de la dermatitis por radiación que comprende las etapas de:

a) aplicar una capa del hidrogel de la invención a la piel intacta tras la radioterapia y dejarla sobre la piel durante al menos 20 minutos;

b) aplicar la loción de la invención a la piel intacta para proporcionar hidratación; en la que la etapa b) se repite tan a menudo como se desee para aliviar la molestia.

En un ejemplo, la capa de hidrogel aplicada en la etapa a) es una capa abundante, tal como de 0,5 mm o más.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un kit de partes que comprende al menos una aplicación de la formulación de hidrogel y al menos una aplicación de la formulación de loción.

En otro aspecto adicional de la invención, se proporciona un hidrogel de la invención y/o una loción de la invención para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de la dermatitis por radiación.

La presente descripción proporciona por primera vez una formulación especializada y segura para aliviar y estimular la cicatrización y la regeneración del tejido dañado.

Descripción

La formulación tópica, como se emplea en la presente memoria, significa una preparación que se aplica en la superficie del cuerpo, tal como la piel, que incluye, pero sin limitación, una crema, espuma, pomada, pasta, loción o gel, que incluye un hidrogel.

La profilaxis, como se emplea en la presente memoria, se refiere a la prevención de una afección dirigida a detener el desarrollo de la afección, tal como la dermatitis por radiación.

El tratamiento, como se emplea en la presente memoria, se refiere a la inversión de una afección, la mejora o el alivio de los síntomas asociados a una afección o la prevención del desarrollo adicional/empeoramiento de una afección, tal como la dermatitis por radiación.

La radiación incluye la radiación térmica, la energía de radiofrecuencia, la luz ultravioleta y la radiación ionizante, especialmente la radiación ionizante.

La dermatitis por radiación, como se emplea en la presente memoria, no pretende significar o incluir las quemaduras solares.

En un ejemplo, la radiación significa radiación ionizante.

La dermatitis por radiación, como se emplea en la presente memoria, se refiere a la enfermedad cutánea asociada a la exposición a la radiación ionizante. Los grados de radiación se describen mediante las escalas de RTOG y NCI descritas más adelante.

El agua purificada, como se emplea en la presente memoria, significa un agua que se ha limpiado y/o filtrado para que sea adecuada para la aplicación tópica. Como se emplea en la presente memoria, el agua purificada tiene una función de absorción de calor, dirigida a refrescar la sensación de calor en la piel tras la exposición a radiación. El agua purificada también actúa como disolvente.

El fluido de proteína de la leche o la proteína de la leche, como se define en la presente memoria, es el nombre de la INCI para el fluido de lactocina, y se refiere a un complejo que comprende una o más proteínas hidrosolubles de la leche, por ejemplo caseínas y/o proteínas del suero, y una o más citocinas, tales como Lactokine®, de manera más específica fluido Lactokine® PF. La lactocina contiene una red de moléculas de señalización activadas y estabilizadas derivadas de la leche, que estimulan el propio sistema de protección de la piel. Cuando se emplea en las formulaciones de la presente descripción, se cree que tiene propiedades regenerativas y anti-inflamatorias. En general, la lactocina tiene un intervalo de pH de 5,8-7,0.

El fluido Lactokine® se prepara a partir de la leche, que contiene una diversidad de nutrientes tales como proteínas, grasas lácteas y vitaminas A, D, E, B2 y B12, ácido fólico y calcio. El fluido Lactokine® está diseñado para estimular las funciones de las células regenerativas de la piel incrementando los niveles de energía de las células y contrarrestando la formación del mediador inflamatorio prostaglandina E2 (PGE2).

En un ejemplo, el fluido de proteína de la leche se añade a la formulación en forma seca y se rehidrata en el medio acuoso de la formulación.

- 5 En un ejemplo, la formulación comprende el fluido de proteína de la leche, tal como un 2-8% de fluido de proteína de la leche. Tal como un 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8 o 7,9% de fluido de proteína de la leche, por ejemplo lactocina, tal como un 4-8% de lactocina, tal como un 5% de lactocina.
- Lactokine® está disponible de CLR Chemisches Laboratorium, Berlín.
- 10 El espesante o agente espesante, como se emplea en la presente memoria, es un ingrediente o ingredientes que incrementan la viscosidad de una formulación sin alterar sustancialmente sus otras propiedades. Los ejemplos de agentes espesantes incluyen polisacáridos tales como almidones, en particular almidón de maíz, carbómeros, agentes gelificantes y acrilatos, tales como polímero cruzado de acrilatos/acrilato de alquilo C₁₀₋₃₀.
- Las formulaciones y los métodos de la presente descripción, cuando se emplean, ayudan a mantener la integridad de la piel, minimizar los efectos perjudiciales del tratamiento con radiación y reducir las infecciones oportunistas que pueden darse cuando se daña la piel.
- 15 En una realización, se proporciona una formulación tópica con una viscosidad en el intervalo de 25.000 a 130.000 cP o en el intervalo de 290.000 a 510.000 cP.
- 20 En una realización, la formulación tópica según la presente descripción es una formulación de hidrogel. La formulación de hidrogel, como se emplea en la presente memoria, se refiere a una formulación capaz de absorber agua y dilatarse. El hidrogel en general es un gel formado por una red de cadenas de polímero hidrófilo capaz de contener hasta un 99,9% de agua, por ejemplo poli(acrilamida o poli(óxido de etileno)). Los hidrogeles son en general muy flexibles y mantienen la humedad alrededor de la herida para impedir la desecación y la contracción. El mantenimiento de la humedad alrededor de la herida también puede minimizar la formación de cicatrices y prevenir una flexibilidad reducida en el área de la lesión cutánea. Esto es ventajoso, ya que puede reducir el dolor asociado al tejido cicatricial y evitar el engrosamiento de la piel y la reducción de la elasticidad de la piel que, en los pliegues cutáneos, puede ser problemática.
- 25 Es deseable evitar la dureza de la piel, que puede surgir tras la lesión de la piel, ya que una piel endurecida es propensa a la descamación y al agrietamiento, lo que a su vez puede conducir a inflamación e infección.
- En una realización, la formulación de hidrogel tiene una viscosidad en el intervalo de 290.000 a 510.000 cP, tal como 300.000 a 500.000 cP.
- 30 En una realización, la formulación de hidrogel tiene una viscosidad en el intervalo de 300.000 a 360.000 cP medida utilizando un huso nº 64 (con protector) a 1 RPM. Por ejemplo 330.000 cP.
- En una realización, la formulación de hidrogel tiene una viscosidad en el intervalo de 70.000 a 200.000 cP. Tal como 70.000 a 200.000 cP medida utilizando un huso nº 64 a 1,5 RPM.
- 35 En una realización, la formulación tópica según la presente descripción es una loción. La loción, como se emplea en la presente memoria, se refiere a una formulación tópica líquida adecuada para extenderla.
- Extender, como se emplea en la presente memoria, se refiere a la capacidad de la formulación de ser distribuida sobre la superficie de la piel, en particular en forma de una capa fina.
- La capa fina, como se emplea en la presente memoria, en general tiene una profundidad de 1 mm o menos, por ejemplo 0,5 mm o menos, tal como 0,3 mm o menos, medida desde la superficie de la piel.
- 40 En una realización, una loción tiene una viscosidad en el intervalo de 25.000 a 130.000 cP, tal como 30.000 a 120.000 cP.
- En una realización, la loción tiene una viscosidad en el intervalo de 40.000 a 75.000 cP. Tal como 40.000 a 75.000 cP medida utilizando un huso nº 64 a 1,5 RPM.
- En una realización, la loción tiene una viscosidad en el intervalo de 30.000 a 50.000 cP. Tal como 30.000 a 50.000 cP medida utilizando un huso nº 64 a 5 RPM.
- 45 La viscosidad, como se emplea en la presente memoria, es una medida de la resistencia a fluir de un fluido. Corresponde a una "densidad" teórica de un líquido, y se mide en cP (centipoises). El centipoise es una medida de viscosidad en una escala CGS (centímetro gramo segundo). El agua tiene una viscosidad de 1 cP a 20 °C. La viscosidad se puede medir mediante el uso de un viscosímetro Brookfield, tal como un aparato Brookfield DV II Pro. En general, la viscosidad se mide a temperatura ambiente, tal como 20 a 25 °C, preferiblemente 25 °C.
- 50 El conservante, como se emplea en la presente memoria, se refiere a una sustancia que impide la descomposición o la contaminación por microorganismos o por cambios químicos. Los conservantes típicos adecuados para las formulaciones tópicas incluyen, pero sin limitación, fenoxietanol, etilhexilglicerina, caprilil glicol, clorfenesina,

- 5 compuestos de amonio cuaternario, tales como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cetrimida, cloruro de decualinio, y cloruro de cetilpiridinio; agentes mercúricos, tales como nitrato fenilmercúrico, acetato fenilmercúrico, y timerosal; agentes alcohólicos, por ejemplo, clorobutanol, alcohol feniletilico, y alcohol bencílico; ésteres antibacterianos, otros ejemplos incluyen ésteres de ácido parahidroxibenzoico; y otros agentes antimicrobianos, tales como clorhexidina, clorocresol, ácido benzoico y polimixina.
- En una realización, la formulación comprende fenoxietanol y etilhexilglicerina, tal como Euxyl PE 9010.
- En una realización, la formulación comprende Mikrokil COS, nombre de la INCI fenoxietanol y caprilil glicol y clorfenesina.
- 10 En una realización, la formulación comprende un conservante, por ejemplo un 0,5-1,5% de conservante, tal como un 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95, 1,0, 1,05, 1,1, 1,15, 1,2, 1,25, 1,3, 1,35, 1,4 o 1,45% de conservante, por ejemplo fenoxietanol y/o etilhexilglicerina, tal como un 0,75-1% de fenoxietanol y/o etilhexilglicerina, en particular un 0,75% o 1% de fenoxietanol y/o etilhexilglicerina. O, por ejemplo, fenoxietanol y caprilil glicol y clorfenesina, tal como un 1% de fenoxietanol y caprilil glicol y clorfenesina.
- 15 En un ejemplo, la formulación tópica comprende un agente quelante, por ejemplo un 0-1% de agente quelante, tal como un 0,05, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9 o 0,95% de agente quelante, en particular edetato disódico. En una realización, la formulación comprende un 0,05-0,2% de edetato disódico. En una realización, el hidrogel comprende un 0,1% de edetato disódico. En una realización, la loción comprende un 0,05 o 0,2% de edetato disódico.
- 20 El agente quelante, como se emplea en la presente memoria, es una sustancia que forma moléculas complejas solubles con ciertos iones metálicos, lo que inactiva los iones de forma que no pueden reaccionar normalmente con otros elementos o iones para producir precipitados o incrustaciones, por ejemplo, edetato disódico o EDTA.
- En una realización, el hidrogel comprende agua purificada, por ejemplo un 89-93,5% de agua, tal como un 89,5, 90, 90,5, 91, 91,5, 92, 92,5 o 93% de agua. En una realización, la formulación de hidrogel comprende un 91,15% de agua.
- 25 En una realización, el equilibrio del hidrogel está constituido por agua.
- En una realización, el hidrogel comprende un conservante, por ejemplo un 0,5-1,2% de conservante, tal como un 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95, 1,0, 1,05, 1,1 o 1,15% de conservante, tal como fenoxietanol y etilhexilglicerina. En una realización, la formulación comprende un 0,75% de fenoxietanol y etilhexilglicerina.
- 30 En un ejemplo, el hidrogel comprende un agente quelante. Tal como un 0-1% de agente quelante, tal como un 0,05, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9 o 0,95% de agente quelante, tal como edetato disódico. Preferiblemente, un 0,1% de edetato disódico.
- En un ejemplo, el hidrogel comprende además uno o más ingredientes seleccionados independientemente de: carbómero, modificador del pH y agente hidratante.
- 35 El carbómero, como se emplea en la presente memoria, significa una serie de polímeros de ácido acrílico. Los carbómeros funcionan como espesantes y estabilizantes de emulsión. Los carbómeros adecuados incluyen, pero sin limitación, carbómero 940 y carbómero TR1.
- En una realización, el hidrogel comprende carbómero, por ejemplo un 0,1-0,9% de carbómero, es decir, un 0,1-0,9% de la formulación total es carbómero, tal como un 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7 o 0,8%. En una realización, la formulación comprende un 0,7% de carbómero, tal como carbómero 940 y carbómero TR1, en particular un 0,4% de carbómero 940 y 0,3% de carbómero TR1.
- 40 El modificador del pH, como se emplea en la presente memoria, es un agente neutralizante, que incluye los adecuados para neutralizar carbómeros, tales como bases inorgánicas o trietanolamina/trolamina.
- En un ejemplo, el hidrogel comprende un modificador del pH, por ejemplo un 0,1-3,5% de modificador del pH, tal como un 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3 o 3,4%, tal como trietanolamina. Preferiblemente, un 0,8% de trietanolamina.
- 45 El agente hidratante, como se emplea en la presente memoria, significa un agente diseñado para hacer que la piel sea más suave y más flexible, y para incrementar la hidratación de la piel. Los hidratantes adecuados incluyen, pero sin limitación, glicerina, sorbitol, polietilen glicoles, urea, y propilen glicol, tal como glicerina.
- 50 De manera ventajosa, los agentes hidratantes de la formulación ayudan a mantener la humedad de la piel, y de ese modo ayudan a prevenir la sequedad de la piel, la descamación y el agrietamiento. Esto, a su vez, ayuda a prevenir que la piel provoque dolor y ayuda a prevenir las infecciones oportunistas que pueden darse en una piel agrietada o dañada.

En un ejemplo, el hidrogel comprende un agente hidratante. Tal como un 0,5-1,15% de agente hidratante, por ejemplo un 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0 o 1,1% de agente hidratante, tal como glicerina, en particular un 1% de glicerina.

5 En una realización, el hidrogel comprende un espesante, por ejemplo un 0,25-0,85% de espesante, tal como un 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75 o 0,8% de espesante, tal como un polímero cruzado de acrilatos/acrilato de alquilo C₁₀₋₃₀. Preferiblemente, un 0,5% de polímero cruzado de acrilatos/acrilato de alquilo C₁₀₋₃₀.

En un ejemplo se proporciona un hidrogel que comprende uno o más ingredientes seleccionados de: carbómero tal como carbómero 940 y/o carbómero TR1, modificador del pH tal como trolamina, y agente hidratante tal como glicerina.

10 En una realización, se proporciona un hidrogel que consiste básicamente en un 89-93,5% de agua purificada, 4-8% de fluido de proteína de la leche, 0,5-1,15% de glicerina, 0,1-3,5% de trolamina, 0,5-1,2% de conservante, 0,1-0,9% de carbómero, 0,25-0,85% de espesante, y 0-1% de edetato disódico.

En una realización, se proporciona un hidrogel según la invención en el que el espesante es polímero cruzado de acrilato/acrilato de alquilo C₁₀₋₃₀.

15 El polímero cruzado de acrilatos/acrilato de alquilo C₁₀₋₃₀ es un poli(ácido acrílico) reticulado.

En una realización, se proporciona un hidrogel que consiste básicamente en un 91,15% de agua purificada, 5% de lactocina, 1% de glicerina, 0,8% de trolamina, 0,75% de fenoxietanol y etilhexilglicerina, 0,4% de carbómero 940, 0,3% de carbómero TR1, 0,5% de polímero cruzado de acrilato/acrilato de alquilo C₁₀₋₃₀, y 0,1% de edetato disódico. En una realización, la viscosidad está en el intervalo de 290.000 a 510.000 cP, por ejemplo 300.000 a 500.000 cP, preferiblemente 300.000 a 350.000 cP.

20 En un ejemplo, el hidrogel tiene una capacidad térmica elevada. Aunque no se desea limitarse por la teoría, se cree que esto es debido al contenido elevado de agua del hidrogel. En el uso, cierta cantidad de humedad penetra en la piel, lo que crea un efecto convectivo térmico para transferir el calor provocado por el tratamiento con radiación, desde las capas internas de la piel hacia la superficie. Después tiene lugar un enfriamiento evaporativo. El resultado neto es una hidratación incrementada de la piel asociada a temperaturas reducidas en zonas subcutáneas.

La capacidad térmica, como se emplea en la presente memoria, significa la cantidad de calor necesaria para elevar la temperatura del gel 1 °C.

En un ejemplo, la capacidad térmica elevada del hidrogel funciona para absorber calor de la piel, y de ese modo proporcionar una sensación refrescante.

30 El contenido elevado de agua del hidrogel hace posible que absorba el calor de la piel. Aunque no se desea limitarse por la teoría, los presentes inventores creen que esto ayuda a prevenir el desarrollo de la quemadura por radiación reduciendo las capas de células cutáneas en las que penetra el calor asociado a la radioterapia. Esto es análogo al tratamiento de las quemaduras por calor con agua o un gel basado en agua.

En una realización, la formulación tópica es una loción.

35 La loción, como se emplea en la presente memoria, significa una formulación tópica de viscosidad baja a media para la aplicación en la piel intacta. En contraste, las cremas y los geles, que incluyen hidrogeles, tienen una mayor viscosidad.

40 De manera ventajosa, una viscosidad inferior significa que la loción se absorbe más fácilmente en la piel y es más fácil de extender sobre la piel, debido a que es menos propensa a ejercer resistencia en la superficie de la piel. Esto puede ser especialmente útil cuando el paciente padece dolor o pérdida de la integridad de la piel en el sitio de tratamiento.

45 En una realización, la loción comprende agua purificada, tal como un 54,5-80% de agua. Tal como un 55, 55,5, 56, 56,5, 57, 57,5, 58, 58,5, 59, 59,5, 60, 60,5, 61, 61,5, 62, 62,5, 63, 63,5, 64, 64,5, 65,5, 66, 66,5, 67, 67,5, 68, 68,5, 69, 69,5, 70, 70,5, 71, 71,5, 72, 72,5, 73, 73,5, 74, 74,5, 75, 75,5, 76, 76,5, 77, 77,5, 78, 78,5, 79 o 79,5% de agua. Preferiblemente un 54,5-65,5% o 70-80% de agua, lo más preferiblemente un 58,8% o 75,95% de agua.

En una realización, el equilibrio de la loción es agua.

50 En una realización, la loción comprende un conservante, tal como un 0,5-1,5% de conservante. Tal como un 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95, 1,0, 1,05, 1,1, 1,15, 1,2, 1,25, 1,3, 1,35, 1,4 o 1,45% de conservante, tal como fenoxietanol y etilhexilglicerina, o fenoxietanol y caprilil glicol y clorfenesina. Preferiblemente un 1% de fenoxietanol y etilhexilglicerina o un 1% de fenoxietanol y caprilil glicol y clorfenesina.

En una realización, el conservante empleado en la formulación es Mikrokill COS.

- En una realización, el conservante empleado en la formulación es Euxyl PE 2010.
- En un ejemplo, la loción comprende un agente quelante. Tal como un 0-1% de agente quelante, tal como un 0,05, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9 o 0,95% de agente quelante, tal como edetato disódico. Preferiblemente, un 0,2% o 0,05% de edetato disódico.
- 5 En un ejemplo, el edetato disódico empleado en la formulación es Versene NA.
- En un ejemplo, la loción comprende además uno o más ingredientes seleccionados independientemente de un inhibidor de UVA y/o UVB no metálico, benzoato de alquilo C₁₂₋₁₅, caprilil meticona, emulsionante, agente gelificante, monoestearato de glicerilo, estearato citrato de glicerilo, alantoína, triglicérido caprílico, dimeticona, disolvente, aceite mineral, modificador del pH, agente quelante, conservante y tampón.
- 10 El inhibidor de UVA, como se emplea en la presente memoria, significa una sustancia capaz de bloquear o absorber ondas ultravioletas del espectro UVA con una longitud de onda de 320-400 nm. En particular, agentes absorbentes UVA tales como avobenzona y octoxinato.
- El inhibidor de UVB, como se emplea en la presente memoria, significa una sustancia capaz de bloquear o absorber ondas ultravioletas del espectro UVB con una longitud de onda de 290-320 nm. En particular, agentes absorbentes UVB tales como octocrileno, homosalato y octoxinato.
- 15 En una realización, la loción comprende un inhibidor de UVA y/o UVB no metálico, tal como un 7-19% de inhibidor. Tal como un 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o 18% de inhibidor, tal como un 16% de inhibidor.
- En una realización, el inhibidor de UVA y/o UVB no metálico se selecciona de octocrileno, octoxinato, avobenzona y homosalato o una mezcla de los mismos. Preferiblemente una mezcla de octocrileno, octoxinato y avobenzona que constituyen un 16% de la loción total. Preferiblemente un 10% de octocrileno, 3% de octoxinato y 3% de avobenzona.
- 20 En un ejemplo, el octocrileno empleado en la formulación es Neo Heliopan 303.
- En un ejemplo, el octoxinato empleado en la formulación es Neo Heliopan AV.
- En un ejemplo, la avobenzona empleada en la formulación es Neo Heliopan 357.
- 25 La mezcla, como se emplea en la presente memoria, significa una combinación de dos o más ingredientes seleccionados de una lista.
- En un ejemplo, la loción previene la lesión por radiación adicional absorbiendo la radiación UV.
- De manera ventajosa, la prevención de la lesión por radiación adicional puede conducir a un mejor pronóstico para el paciente, lo que incluye un tiempo de recuperación más corto. Es importante proteger el área dañada de la exposición a radiación adicional para proporcionar a la piel tiempo para curarse.
- 30 Benzoato de alquilo C₁₂₋₁₅, como se emplea en la presente memoria, es un emoliente, modificador de la sensación cutánea, agente anti-adherente, lubricante, aglutinante y agente humectante que también funciona como disolvente para los ingredientes de los protectores solares. Es un miembro de una clase de ingredientes conocida genéricamente como agentes acondicionadores de la piel.
- 35 En una realización, la loción comprende benzoato de alquilo C₁₂₋₁₅, tal como un 6-15% de benzoato de alquilo C₁₂₋₁₅. Tal como un 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14% de benzoato de alquilo C₁₂₋₁₅. Preferiblemente un 8% de benzoato de alquilo C₁₂₋₁₅.
- En un ejemplo, el benzoato de alquilo C₁₂₋₁₅ empleado en la formulación es Surfest TN.
- 40 El agente acondicionador de la piel, como se emplea en la presente memoria, es una expresión genérica que abarca emolientes, humectantes, oclusivos y otros ingredientes diversos que incluyen proteínas, siliconas, tensioactivos catiónicos y polímeros que actúan sobre la superficie de la piel para ayudar a proporcionar una sensación blanda, suave y flexible. Los ejemplos de agentes acondicionadores de la piel adecuados incluyen, pero sin limitación, benzoato de alquilo C₁₂₋₁₅, caprilil meticona, monoestearato de glicerilo, tal como estearato de glicerilo SE y estearato de glicerilo, estearato citrato de glicerilo, alantoína, triglicérido caprílico y dimeticona.
- 45 La piel suave y flexible es beneficiosa, ya que es menos propensa a lesiones adicionales, por ejemplo por desgarros o agrietamientos.
- Caprilil meticona, como se emplea en la presente memoria, es un agente acondicionador de la piel basado en sillicona.
- 50 En una realización, la loción comprende caprilil meticona, tal como un 1-5% de caprilil meticona. Tal como un 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4 o 4,5% de caprilil meticona.

En un ejemplo, la caprilil meticona empleada en la formulación es Silcare Silicone 41MI5.

En un ejemplo, la loción comprende un agente acondicionador de la piel, por ejemplo un 0,1-1,5% de agente acondicionador de la piel, tal como un 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3 o 1,4% de agente acondicionador de la piel. Por ejemplo alantoína, preferiblemente un 0,5% de alantoína.

- 5 Alantoína, como se emplea en la presente memoria, se refiere a un compuesto químico de fórmula $C_4H_6N_4O_3$. También se denomina 5-ureidohidantoína o glioxildiureido. Se cree que funciona incrementando la suavidad de la piel; estimulando la proliferación celular y la cicatrización de heridas; y con un efecto de alivio, anti-irritante, y protector de la piel formando complejos con agentes irritantes y sensibilizantes.

- 10 En un ejemplo, la loción comprende un 2-6% de agente acondicionador de la piel, tal como un 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0 o 5,5 % de agente acondicionador de la piel. Por ejemplo, triglicérido caprílico, preferiblemente un 4% de triglicérido caprílico.

- 15 Triglicérido caprílico, como se emplea en la presente memoria, es un producto derivado del aceite de coco y glicerina. Se considera un emoliente excelente y un ingrediente reparador de la piel en cosmética, debido a su mezcla de ácidos grasos que la piel puede utilizar para reparar su superficie y resistir la pérdida de humedad. El triglicérido caprílico/cáprico también puede funcionar como un espesante, pero su función principal es hidratar y reponer la piel.

En un ejemplo, el triglicérido caprílico empleado en la formulación es Liponate GC.

- 20 En un ejemplo, la loción comprende un 1-3% de dimeticona, tal como un 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8 o 2,9% de dimeticona. Preferiblemente un 2% de dimeticona. Dimeticona, como se emplea en la presente memoria, también conocida como polidimetilsiloxano (PDMS), es un aceite de silicona con muchas aplicaciones industriales. Es ópticamente transparente y en general inerte, atóxica, y no inflamable.

En un ejemplo, la dimeticona empleada en la formulación es fluido de silicona DC Q7-9120.

En un ejemplo, la loción comprende un 2-6% de aceite mineral, tal como un 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0 o 5,5% de aceite mineral, preferiblemente un 4% de aceite mineral.

- 25 El aceite mineral, como se emplea en la presente memoria, es cualquiera de diversas mezclas incoloras, inodoras, claras de alcanos en el intervalo de C_{15} a C_{40} de una fuente no vegetal (mineral), especialmente un destilado del petróleo.

En un ejemplo, el aceite mineral empleado en la formulación es Drakeol 7.

- 30 Como se emplea en la presente memoria, el aceite mineral tiene un papel doble, como protector y como hidratante de la piel.

- 35 El emulsionante, como se emplea en la presente memoria, es una sustancia que permite que dos o más líquidos normalmente inmiscibles se mezclen, es decir, se emulsionen. Los emulsionantes adecuados incluyen, pero sin limitación, cetareth-20 y alcohol cetearílico, tal como Surfawax SE; monoestearato de glicerilo, tal como estearato de glicerilo SE y estearato de glicerilo; estearato citrato de glicerilo; estearato de glicerilo y PEG-100, por ejemplo Arlacel 165-PW-(AP).

En una realización, la loción comprende un emulsionante, tal como un 1-2,5% de emulsionante. Tal como un 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3 o 2,4% de emulsionante, tal como cetareth-20 y alcohol cetearílico. Preferiblemente, un 1% o 2% de cetareth-20 y alcohol cetearílico.

En un ejemplo, el cetareth-20 y el alcohol cetearílico empleado en la formulación es Surfawax SE.

- 40 En un ejemplo, el cetareth-20 y el alcohol cetearílico empleado en la formulación es Lipowax D.

En un ejemplo, la loción comprende un 1-2,5% de emulsionante/espesante, tal como un 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3 o 2,4% de emulsionante/espesante. Por ejemplo, estearato de glicerilo y PEG-100, preferiblemente un 1,5% de estearato de glicerilo y PEG-100.

En un ejemplo, el estearato de glicerilo y el PEG-100 empleado en la formulación es Arlacel 165-PW-(AP).

- 45 En una realización, la loción comprende monoestearato de glicerilo, tal como un 1-2,5% de monoestearato de glicerilo. Tal como un 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3 o 2,4% de monoestearato de glicerilo, tal como estearato de glicerilo SE y estearato de glicerilo. Preferiblemente un 2,2% de estearato de glicerilo SE y estearato de glicerilo. Más preferiblemente un 1% de estearato de glicerilo SE y un 1,2% de estearato de glicerilo.

En un ejemplo, el estearato de glicerilo SE empleado en la formulación es Surfawax GMS-SE.

- 50 En un ejemplo, el estearato de glicerilo empleado en la formulación es Surfawax GS.

En una realización, la loción comprende estearato citrato de glicerilo, tal como un 1-2,5% de estearato citrato de glicerilo. Tal como un 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3 o 2,4% de estearato citrato de glicerilo. Preferiblemente un 1% de estearato citrato de glicerilo.

En un ejemplo, el estearato citrato de glicerilo empleado en la formulación es Surfawax C62.

- 5 El agente gelificante, como se emplea en la presente memoria, es una forma de espesante que forma un gel, que se disuelve en la fase líquida para formar una mezcla coloidal que forma una estructura interna débilmente cohesiva. Los agentes gelificantes adecuados incluyen, pero sin limitación, goma arábiga, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa, etilcelulosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, hidroxipropil celulosa, silicato de magnesio y aluminio, metilcelulosa, poloxámeros, poli(alcohol vinílico), alginato sódico, tragacanto, goma de xantano y copolímero de acriloidimetiltaurato de amonio/VP. Tal como copolímero de acriloidimetiltaurato de amonio/VP.

En una realización, la loción comprende un agente gelificante, tal como un 0,25-1,25% de agente gelificante. Tal como un 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95, 1,0, 1,05, 1,10, 1,15 o 1,20% de agente gelificante, tal como copolímero de acriloidimetiltaurato de amonio/VP. Preferiblemente un 0,7% de copolímero de acriloidimetiltaurato de amonio/VP.

- 15 En un ejemplo el copolímero de acriloidimetiltaurato de amonio/VP empleado en la formulación es Aristoflex AVC.

El almidón de maíz, como se emplea en la presente memoria, es almidón del grano de maíz obtenido del endospermo del grano.

En una realización, la loción comprende un espesante, tal como almidón de maíz. Tal como un 1-3% de almidón de maíz, preferiblemente un 2% de almidón de maíz.

- 20 En una realización, se proporciona una loción según la presente invención en la que el espesante es almidón de maíz.

En un ejemplo, se proporciona una formulación tópica en la que la formulación es una loción que comprende además uno o más ingredientes seleccionados independientemente de un inhibidor de UVA y/o UVB no metálico tal como octocrileno, octinoxato, homosalato o avobenzona o una mezcla de los mismos, benzoato de alquilo C₁₂₋₁₅, caprilil meticona, un emulsionante tal como cetareth-20 y alcohol cetearílico o estearato de glicerilo y PEG-100, un agente gelificante tal como copolímero de acriloidimetiltaurato de amonio/VP, monoestearato de glicerilo tal como estearato de glicerilo SE y/o estearato de glicerilo, estearato citrato de glicerilo, alantoína, triglicérido caprílico, dimeticona, un disolvente tal como 1,3-butilen glicol, un aceite mineral, un modificador del pH tal como trietanolamina, un agente quelante tal como edetato disódico, un conservante tal como fenoxietanol y etilhexilglicerina o fenoxietanol y caprilil glicol y clorfenesina, y tampón fosfato.

- 25 En una realización, se proporciona una loción que consiste básicamente en un 7-19% de inhibidor de UVA y/o UVB no metálico, 54,5-65,5% de agua purificada, 6-15% de benzoato de alquilo C₁₂₋₁₅, 4-8% de fluido de proteína de la leche, 1-5% de caprilil meticona, 1-2,5% de emulsionante, 0,25-1,25% de agente gelificante, 1-2,5% de monoestearato de glicerilo, 1-2,5% de estearato citrato de glicerilo, 0,5-1,2% de conservante, 0-1% de edetato disódico, y 2% de espesante.

En una realización, se proporciona una loción que consiste básicamente de un 10% de octocrileno, 3% de octinoxato, 3% de avobenzona, 58,8% de agua purificada, 8% de benzoato de alquilo C₁₂₋₁₅, 5% de lactocina, 4% de caprilil meticona, 1% de cetareth-20 y alcohol cetearílico, 0,7% de copolímero de acriloidimetiltaurato de amonio/VP, 1% de estearato de glicerilo SE, 1,2% de estearato de glicerilo, 1% de estearato citrato de glicerilo, 1% de fenoxietanol y etilhexilglicerina, 0,2% de edetato disódico, y 2% de almidón de maíz. En una realización, la viscosidad está en el intervalo de 25.000 a 130.000 cP, por ejemplo 40.000 a 75.000 cP.

- 35 En un ejemplo, la loción comprende un espesante, por ejemplo un 0,25-0,85% de espesante, tal como un 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75 o 0,8% de espesante, tal como un polímero cruzado de acrilatos/acrilato de alquilo C₁₀₋₃₀. Preferiblemente, un 0,5% de polímero cruzado de acrilatos/acrilato de alquilo C₁₀₋₃₀.

- 45 En un ejemplo, el polímero cruzado de acrilatos/acrilato de alquilo C₁₀₋₃₀ empleado en la formulación es el polímero Carbopol Ultrez 21.

En un ejemplo, la loción comprende un disolvente, por ejemplo un 1-3% de disolvente, tal como un 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8 o 2,9% de disolvente, tal como 1,3-butilen glicol. Preferiblemente un 2% de 1,3-butilen glicol.

- 50 En un ejemplo el 1,3-butilen glicol es de grado cosmético.

En un ejemplo, la loción comprende un modificador del pH, por ejemplo un 0,1-3,5% de modificador del pH, tal como un 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3 o 3,4%, tal como trietanolamina. Preferiblemente, un 0,5% de trietanolamina.

En un ejemplo, la trietanolamina empleada en la formulación es Trolamine 99 NF.

En un ejemplo, la loción comprende un 0,5-2% de tampón, tal como un 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8 o 1,9% de tampón, tal como tampón fosfato. Preferiblemente un 1% de tampón fosfato.

5 En un ejemplo, se proporciona una loción que consiste básicamente en un 70-80% de agua purificada, 0,5-2% de tampón fosfato, 2-8% de fluido de proteína de la leche, 0,5-1,5% de conservante, 0,1-3,5% de trietanolamina, 1-2,5% de estearato de glicerilo y PEG-100, 1-3% de emulsionante, 1-3% de dimeticona, 2-6% de aceite mineral, 2-6% de triglicérido caprílico, 0,1-1,5% de alantoína, 0-1% de edetato disódico, 1-3% de 1,3-butilen glicol y 0,25-0,85% de espesante.

10 En un ejemplo, se proporciona una loción que consiste básicamente en un 75,95% de agua purificada, 1% de tampón fosfato, 5% de fluido de lactocina PF, 1% de fenoxietanol y caprilil glicol y clorfenesina, 0,5% de trietanolamina, 1,5% de estearato de glicerilo y PEG-100, 2% de alcohol cetearílico y cetearéth-20, 2% de dimeticona, 4% de aceite mineral, 4% de triglicérido caprílico, 0,5% de alantoína, 0,05% de edetato disódico, 2% de 1,3-butilen glicol y 0,5% de polímero cruzado de acrilatos/acrilato de alquilo C₁₀₋₃₀. En una realización, la viscosidad está en el intervalo de 25.000 a 130.000 cP, por ejemplo 30.000 a 50.000 cP.

15 La capa abundante, como se emplea en la presente memoria, significa una capa que se pretende asentar sobre la superficie de la piel sin frotarla. En general, la capa tiene al menos 0,5 mm de grosor, tal como 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5 o 5 mm de grosor o más.

Tan a menudo como se desee, como se emplea en la presente memoria, significa que el usuario puede aplicar la formulación repetidamente sin un límite superior con respecto a la frecuencia de uso.

20 Aliviar la molestia, como se emplea en la presente memoria, significa que el usuario experimenta una reducción perceptible de los síntomas.

En un ejemplo, la formulación tópica tiene un efecto anti-inflamatorio. De manera ventajosa, esto reduce el dolor asociado a la dermatitis por radiación.

25 En un ejemplo, el fluido de proteína de la leche o lactocina tiene un efecto inhibitorio sobre la prostaglandina E2 proinflamatoria.

En un ejemplo, la formulación tópica tiene un efecto inhibitorio sobre la prostaglandina E2 proinflamatoria. En una realización, la PGE2 se reduce hasta un 10% en comparación con las células sin tratar. En un ejemplo, hay presente una concentración de 4 mg/ml o más de lactocina en la formulación tópica para obtener dicha reducción de PGE2.

30 En un ejemplo, la formulación tópica protege contra una disminución de la viabilidad celular. Se sabe que el impacto inflamatorio reduce la viabilidad celular, detectable mediante un ensayo de MTT. En un ejemplo, 8 mg/ml o más de lactocina en la formulación tópica incrementa la viabilidad celular respecto de las células sin tratar. En un ejemplo, esta mejora de la viabilidad celular o la disminución reducida de la viabilidad celular se obtiene cuando la formulación tópica se aplica profilácticamente o tras el tratamiento.

35 En un ejemplo, la formulación tópica incrementa el nivel de energía de las células de la piel. Se ha demostrado que el fluido de lactocina incrementa el nivel de ATP en los queratinocitos hasta un 30%, y en los fibroblastos hasta un 120%. En un ejemplo, el incremento del nivel de energía de las células de la piel ayuda a la producción de colágeno.

40 Los fibroblastos son responsables de la producción de compuestos de la matriz extracelular tales como colágeno, elastina y fibronectina. Se ha demostrado que el fluido de lactocina estimula la síntesis de colágeno tipo I hasta un 40%. Por lo tanto, en un ejemplo, la formulación tópica incrementa la síntesis de colágeno. En una realización, la síntesis incrementada de colágeno protege y trata la piel irradiada contra su degradación.

En un ejemplo, las células dañadas tratadas con la formulación tópica recuperan la viabilidad más rápidamente que las células sin tratar. En una realización, la viabilidad celular se restablece más rápidamente en las células tratadas con la formulación tópica.

45 En un ejemplo, la formulación tópica reduce el enrojecimiento de la piel cuando se aplica profilácticamente o tras el tratamiento con radiación.

En un ejemplo, la formulación tópica comprende moléculas señal y/o mensajeras, por ejemplo citocinas.

En un ejemplo, la formulación tópica tiene un efecto protector cuando se aplica antes del tratamiento con radiación. En una realización, la formulación tópica puede reducir la cantidad de daño en el ADN provocado por la radioterapia.

En un ejemplo, el hidrogel es refrescante.

50 En un ejemplo, el hidrogel es anti-inflamatorio.

En un ejemplo, el hidrogel alivia el dolor.

En un ejemplo, la loción hidrata la piel.

En un ejemplo, la loción es anti-inflamatoria.

En un ejemplo, la loción alivia el dolor.

5 En un ejemplo, la loción inhibe la radiación UV.

En un ejemplo, la formulación se esteriliza mediante irradiación gamma.

El hidrogel representa la primera etapa de un tratamiento de dos etapas diseñado para reducir la molestia y la irritación de la piel de pacientes durante y tras los tratamientos de radioterapia.

10 El hidrogel se destina al uso tan pronto como sea posible tras el tratamiento. Refresca, alivia, hidrata y protege ayudando a reducir el riesgo de radiodermatitis por medios físicos.

15 El hidrogel debería estar a una temperatura entre la temperatura corporal y la temperatura ambiente al aplicarlo. Se aplica todo el contenido del sobre (6 g) en una capa abundante en el área afectada. No se frota en la piel. El gel es más eficaz cuando se aplica en una capa espesa y se deja estar en contacto durante un mínimo de veinte minutos. Cualquier residuo se puede eliminar suavemente, con agua tibia y secando suavemente para evitar irritar el área tratada.

Un aspecto crucial del método de la presente descripción es la absorción de calor de la piel por parte del hidrogel. Un aspecto adicional es el alivio de la piel mediante el fluido de proteína de la leche.

De manera ventajosa, debido a que el hidrogel es transparente, el área de tratamiento se puede observar a través del gel.

20 En un ejemplo, el hidrogel se aplica en la piel, tal como el área de tratamiento con radiación, y se deja durante alrededor de 10 a 40 minutos, por ejemplo 12, 20, 25, 30 o 35 minutos o más. En un ejemplo, el hidrogel se retira de la superficie de la piel al final de este periodo. En un ejemplo, el hidrogel se absorbe completamente en la piel.

La loción representa la segunda etapa de un tratamiento de dos etapas diseñado para reducir la molestia y la irritación de la piel de pacientes durante y tras los tratamientos de radioterapia.

25 La loción hidrata la piel sin usar ingredientes que pueden conducir a un daño adicional, tales como aceites, perfumes o partículas metálicas. En ciertas realizaciones, la loción también proporciona protección hacia la radiación UVA y UVB, para reducir el riesgo de reacción a la luz solar tras los tratamientos.

30 La loción se debería usar a temperatura ambiente. Se aplica el contenido del sobre de manera abundante en el área irradiada un mínimo de tres veces al día y al acostarse. Se asegura que la piel no tiene loción inmediatamente antes del tratamiento con radioterapia. La piel irradiada se puede irritar por un frotamiento o una abrasión excesiva, y la loción se debería aplicar suavemente en la piel. El uso de la loción debería continuar durante al menos dos semanas tras el tratamiento con radioterapia.

35 Un aspecto crucial del método de la presente descripción es la hidratación y el efecto acondicionador de la piel continuo de la loción. Esto reduce el efecto de cualquier daño en la piel ayudando a mantener la integridad de la piel. Cuando la loción comprende filtros UVA y/o UVB, la loción también previene cualquier daño fortuito adicional que se pueda provocar por la exposición a la radiación UV.

Así, un aspecto crucial del método de la presente descripción es la reducción de la pérdida de fluidos/humedad y estructura de la piel mediante la formulación, especialmente la formulación de hidrogel. Esta actividad aumenta mediante la aplicación de la loción.

40 En un ejemplo, el hidrogel se aplica una vez al día.

En un ejemplo, la loción se aplica en el área de tratamiento con radiación alrededor de 1 a 6 horas después de la exposición a la radiación, por ejemplo 2, 3, 4 o 5 horas, tal como 2 a 4 horas después del tratamiento con radiación. En un ejemplo, esta es la primera aplicación de la loción tras una dosis de radioterapia.

45 En un ejemplo, la loción se aplica 1 a 10 veces al día, por ejemplo 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 veces al día, tal como 4 a 6 veces o 2 a 3 veces al día.

En un ejemplo, el tratamiento con la formulación alivia el dolor.

En un ejemplo, el tratamiento con la formulación reduce el ardor.

En un ejemplo, el tratamiento con la formulación reduce el picor.

En un ejemplo, el tratamiento continúa durante alrededor de 3 a 5 semanas tras cada tratamiento con radiación, tal como 4 semanas.

5 La evaluación de la radiodermatitis utiliza en general una herramienta de evaluación validada. El Grupo de Oncología Radioterápica (RTOG) y el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) han establecido herramientas de evaluación similares que clasifican la radiodermatitis por su gravedad.

10 Brevemente, la radiodermatitis leve (Grado 1 de RTOG y NCI) se caracteriza por eritema leve, blanqueable, o descamación seca. El inicio se da en general en días o semanas desde el inicio de la terapia, y los síntomas pueden desaparecer en un mes (McQuestion 2006). La descamación seca se puede asociar a prurito, depilación, descamación, y posiblemente cambios de pigmentación. Los pacientes con radiodermatitis leve pueden indicar que sienten la piel tirante (McQuestion 2006).

La radiodermatitis moderada (Grado 2) a menudo es dolorosa y se presenta como edema y descamación húmeda que se localiza en los pliegues de la piel (Hymes et al 2006). También puede haber presentes ampollas. Es importante indicar que la descamación húmeda indica que la integridad de la dermis está dañada, y por tanto los pacientes tienen un riesgo incrementado de infección por *Staphylococcus aureus* (Hymes et al 2006).

15 En la radiodermatitis grave (Grado 3 y 4), el área de descamación húmeda se ha extendido a áreas fuera de los pliegues de la piel.

En el contexto de esta memoria descriptiva, "que comprende" se debe interpretar como "que incluye".

Los aspectos de la invención que comprenden ciertos elementos también pretenden ampliarse a realizaciones alternativas "que consisten" o "que consisten básicamente" en los elementos relevantes.

20 Cuando sea técnicamente adecuado, se pueden combinar las realizaciones de la invención.

En la presente memoria se describen realizaciones que comprenden ciertas características/elementos. La descripción también se amplía a realizaciones distintas que consisten o que consisten básicamente en dichas características/elementos.

25 Cualquier realización específicamente y explícitamente enumerada en la presente memoria puede formar la base de una supresión sola o en combinación con una o más realizaciones adicionales.

La presente invención se describe además solamente a modo de ilustración en los siguientes ejemplos:

Ejemplos

Ejemplo 1

30 21 pacientes con cáncer avanzado de cabeza y cuello sometidos a radioquimioterapia y 8 pacientes con cáncer de mama sometidos a radioterapia aplicaron el hidrogel y la loción durante el curso de tratamiento. El hidrogel se aplicó una vez al día dentro de 2 horas desde la radiación, y la loción se aplicó cuatro veces al día. La respuesta clínica se evaluó durante y poco después de la radioterapia. Los médicos documentaron sus hallazgos en un cuestionario estandarizado.

Tabla 1 - características de los pacientes

cáncer	Nº de pacientes	Profilaxis	Tratamiento	Nº de pacientes con efectos secundarios del hidrogel/loción	Nº de pacientes que desarrollaron dermatitis por radiación
Cabeza/cuello	21	17	4	0	3
Mama	8	4	4	0	0

35

Ejemplo 2

40 26 pacientes usaron el hidrogel y la loción. La aplicación fue uniforme: Al comienzo de los primeros síntomas de dermatitis (Eritema), se aplicó el hidrogel siempre en el área afectada inmediatamente después de la radioterapia, se dejó durante alrededor de 20 minutos y después se retiró. Se aplicó la loción en la misma área después de 2-4 horas. Las siguientes aplicaciones de la loción fueron individuales, y su frecuencia dependió de la sensación subjetiva de cada paciente.

Del número total de 26 pacientes, 15 pacientes se trataron en el área de cabeza y cuello, 8 pacientes en el área del tórax durante la radioterapia del cáncer de mama, y 3 pacientes en el área pélvica. La duración media del tratamiento fue de 4 semanas. En la mayoría de los casos, la loción se aplicó 2-3 veces al día.

Veinticinco de 26 pacientes (96%) informaron una sensación subjetiva de alivio, reducción del dolor, ardor o picor.

Ejemplo 3

5 Entre noviembre de 2010 y enero de 2011, diez pacientes con cáncer localmente avanzado de cabeza y cuello sometidos a radioterapia curativa se aplicaron el hidrogel y la loción en la piel irradiada durante el periodo de tratamiento. El hidrogel se aplicó poco tiempo después de la radiación una vez al día, mientras la loción se aplicó de cuatro a seis veces al día. Se usaron las formulaciones tópicas durante todo el periodo de tratamiento con radiación. Un oncólogo experto en el cáncer de cabeza y cuello examinó a los pacientes y monitorizó la toxicidad semanalmente.

10 Dos pacientes ancianos no pudieron seguir las instrucciones y solamente usaron los tratamientos regularmente durante 2-3 semanas del periodo de tratamiento.

Las formulaciones se toleraron bien, y parecieron ser una profilaxis eficaz de la dermatitis aguda por radiación. Ninguno de los pacientes desarrolló dermatitis de grado III o IV.

Referencias

15 D'haese, S., Bate, T., Claes, S., Boone, A., Vanvoorden, V., y Efficace, F. (2005). Effective management of skin reactions during radiotherapy: A study of nursing practice. *European Journal of Cancer Care*, 14, 28-42.

Fisher J, Scott C, Stevens R, Marconi, B., Champion, L., Freedman, G.M., Asraris, F., Pilepich, M.V., Gagnon, J.D., y Wong, G. (2000). Randomized phase III study comparing best supportive care to Biafine as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity for women undergoing breast irradiation: Radiation therapy oncology group (RTOG) 97-13. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 48, 1307-1310.

20 Gerlach, M.A. (2005). Wound care issues in the patient with cancer. *Nursing Clinics of North America*, 40, 295-323.

McQuestion, M. (2006). Evidenced-based skin care management in radiation therapy. *Seminars in Oncology Nursing*, 22(3), 163-173.

Hymes, S.R., Strom, E.A., y Fife, C. (2006). Radiation dermatitis: Clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 54(1), 28-46.

25 Porock D, Nikoletti S, Kristjanson L (1999). "Management of radiation skin reactions: literature review and clinical application". *Plast Surg Nurs* 19 (4): 185-92, 223

Pothoff, K., Scharp, M., Fetzner, L., Nejad-Asgari, S., Hafner, M., Klinkner, W., Becker-Schiebe, M., Tonscheidt, H., Schlampp, I., Gilbsse, J. y Debus, J. "First clinical experiences with R1 and R2, a lactokine-based medical device for prophylaxis of radiation dermatitis in cancer patients." *Datos internos*.

30 Asa Bratland y Henriette Magelssen. "Clinical experience with R1 and R2 lotion for prophylaxis of radiation dermatitis in head and neck cancer patients". *Datos internos*.

David Felti. "Application of R1 gel and R2 lotion in the treatment of radiation dermatitis". *Datos internos*.

Petersen et al., "Importance of cell stimulation by cosmetic actives" *Olaj, Szappan, Kozmetika* (2001)

REIVINDICACIONES

1. Una formulación tópica de hidrogel para la profilaxis y/o el tratamiento de la dermatitis por radiación, que consiste esencialmente en:

- 89-93,5% p/p de agua purificada,
- 5 4-8% p/p de fluido de proteína de la leche,
- 0,5-1,15% p/p de glicerina,
- 0,1-3,5% p/p de trolamina,
- 0,5-1,2% p/p de conservante,
- 0,1-0,9% p/p de carbómero,
- 10 0,25-0,85% p/p de espesante, y
- 0-1% p/p de edetato disódico.

2. Un hidrogel según la reivindicación 1, que consiste esencialmente en:

- 91,15% p/p de agua purificada,
 - 5% p/p de lactocina,
 - 15 1% p/p de glicerina,
 - 0,8% p/p de trolamina,
 - 0,75% p/p de fenoxietanol y etilhexilglicerina,
 - 0,4% p/p de carbómero 940,
 - 0,3% p/p de carbómero TR1,
 - 20 0,5% p/p de polímero cruzado de acrilato/acrilato de alquilo C₁₀₋₃₀, y
 - 0,1% p/p de edetato disódico
- y en el que la viscosidad está en el intervalo de 290.000 a 510.000 cP.

3. Una formulación tópica de loción para la profilaxis y/o el tratamiento de la dermatitis por radiación, que consiste esencialmente en:

- 25 7-19% p/p de un inhibidor de UVA y/o UVB no metálico,
- 54,5-65,5% p/p de agua purificada,
- 6-15% p/p de benzoato de alquilo C₁₂₋₁₅,
- 4-8% p/p de fluido de proteína de la leche,
- 1-5% p/p de caprilil meticona,
- 30 1-2,5% p/p de un emulsionante,
- 0,25-1,25% p/p de un agente gelificante,
- 1-2,5% p/p de monoestearato de glicerilo,
- 1-2,5% p/p de estearato citrato de glicerilo,
- 0,5-1,2% p/p de conservante,
- 35 0-1% p/p de edetato disódico, y
- 2% p/p de un espesante.

4. Una loción según la reivindicación 3, en la que los inhibidores de UVA y/o UVB no metálicos son octocrileno, octinoxato y avobenzona.

5. Una loción según cualquiera de las reivindicaciones 3 o 4, en la que el espesante es almidón de maíz.
6. Una loción según cualquiera de las reivindicaciones 3-5, que consiste esencialmente en:
- 10% p/p de octocrileno,
 - 3% p/p de octinoxato,
 - 5 3% p/p de avobenzona,
 - 58,8% p/p de agua purificada,
 - 8% p/p de benzoato de alquilo C₁₂₋₁₅,
 - 5% p/p de lactocina,
 - 4% p/p de caprilil meticona,
 - 10 1% p/p de cetearéth-20 y alcohol cetearílico,
 - 0,7% p/p de copolímero de acrilóildimetiltaurato de amonio/VP,
 - 1% p/p de estearato de glicerilo SE,
 - 1,2% p/p de estearato de glicerilo,
 - 1% p/p de estearato citrato de glicerilo,
 - 15 1% p/p de fenoxietanol y etilhexilglicerina,
 - 0,2% p/p de edetato disódico, y
 - 2% p/p de almidón de maíz
- y en la que la viscosidad está en el intervalo de 25.000 a 130.000 cP.
7. Una formulación de hidrogel de cualquiera de las reivindicaciones 1-2 y una formulación de loción de cualquiera de las reivindicaciones 3-6, para el uso en un proceso de dos etapas para la profilaxis y/o el tratamiento de la dermatitis por radiación que comprende las etapas de:
- a) aplicar una capa abundante del hidrogel de cualquiera de las reivindicaciones 1-2 a la piel intacta tras la radioterapia y dejarla sobre la piel durante al menos 20 minutos;
 - b) aplicar la loción de cualquiera de las reivindicaciones 3-6 a la piel intacta para proporcionar hidratación; en la que la etapa b) se repite tan a menudo como se desee para aliviar la molestia.
8. Un kit de partes que comprende al menos una aplicación de la formulación de hidrogel de cualquiera de las reivindicaciones 1-2 y al menos una aplicación de la formulación de loción de cualquiera de las reivindicaciones 3-6.
9. El hidrogel de cualquiera de las reivindicaciones 1-2 y/o la loción de cualquiera de las reivindicaciones 3-6 para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de la dermatitis por radiación.

30