



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 108 110**

51 Int. Cl.⁶: A61K 35/56

12

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **92907753.5**

86 Fecha de presentación : **28.02.92**

87 Número de publicación de la solicitud: **0 531 495**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **17.03.93**

54 Título: **Composiciones terapéuticas y cosméticas para el tratamiento de la piel.**

30 Prioridad: **01.03.91 US 663257**
06.09.91 US 756167
25.02.92 US 837830

73 Titular/es: **Atherton Investments, Ltd.**
Calle Algete, 18
E-28120 Madrid, ES

45 Fecha de la publicación de la mención BOPI:
16.12.97

72 Inventor/es: **Abad, Rafael**

45 Fecha de la publicación del folleto de patente:
16.12.97

74 Agente: **Roeb Ungeheuer, Carlos**

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 (artº 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere a un ingrediente activo obtenido de un gasterópodo (por ejemplo, un caracol) para usar en composiciones terapéuticas y cosméticas. Las composiciones se aplican en la piel o en diferentes membranas mucosas.

10 Se han usado productos derivados de los caracoles en diferentes productos y procedimientos médicos. La β -glucuronidasa obtenida del fluido del cultivo del caracol *Helix pomatia* es útil en un procedimiento para detectar la morfina y sus análogos, así como en estudios enzimáticos que implican el metabolismo de esteroides (ver documento US-A-4.473.640). Una vacuna Fascioliasis, particularmente para la administración bovina, se prepara a partir de *Lymnaea natalensis* (ver documento US-A- 4.314.992). Una enzima hidrolizadora de polisacáridos producida por el caracol se usa para tratar las células de levadura de forma
15 que las paredes se desintegran (ver documento US-A-3.889.006). Se han usado proteínas de suero tales como la hemocianina de la lapa Keyhole (un molusco gasterópodo marino) para modificar los péptidos administrados a animales primates para controlar la actividad biológica atribuible a la gonadotropina coriónica (ver documento U.S. 4.855.285 expedida por V.C. Stevens).

20 El documento US-A-3.885.012 describe la preparación de una sustancia inhibidora de proteasa (un iso-inhibidor) a partir de caracoles comestible homogeneizados del género *Helix* y la familia *Helicidae* (por ejemplo, *Helix pomatia*).

25 El iso-inhibidor de la patente '012 es un producto tratado químicamente derivado de caracoles comestibles muertos de un género y familia específicos. La mezcla homogeneizada usada para producir los iso-inhibidores contiene sangre, músculo, riñón, pulmón, y excrementos del caracol comestible. Con un animal muerto, tal como los caracoles congelados y desconchados usados en la composición '012, el producto de partida derivado contiene el producto de la última reacción biológica de ese animal. El producto también puede contener sustancias tóxicas del músculo del caracol y virus patógenos de los excrementos.

30 Los iso-inhibidores se preparan por:

- (a) homogeneización (es decir, trituración) de los caracoles congelados y desconchados;
- 35 (b) separación del homogeneizado resultante en un precipitado y un líquido sobrenadante (generalmente la separación se lleva a cabo por centrifugación a 12.000 rpm (24.000 G) durante 60 minutos);
- (c) mezclado del líquido sobrenadante con sulfato amónico hasta una concentración de saturación del 63% para precipitar la proteasa - sustancia inhibidora; y
- 40 (d) opcionalmente separar la sustancia por fraccionamiento en gel y seleccionar la(s) fracción(es) más activas u opcionalmente separar la sustancia en una resina de intercambio iónico para obtener una pluralidad de fracciones que contienen un iso-inhibidor diferente.

45 Las indicaciones médicas para la composición '012 son negativas y diversas. Incluyen soluciones acuosas inyectables que contienen los iso-inhibidores para usar en el tratamiento de estados trombóticos o hemorrágicos incluyendo pancreatitis aguda, trombos obstructivos, taponamiento nasal, la parada de hemorragia en el seno maxilar, varices de esófago en cirrosis del hígado y carcinoma del útero. Uno de los tres usos hemostáticos profilácticos sugeridos es la reducción del daño por radiación en la irradiación de los crecimientos malignos (es decir, tumores cancerígenos).

50 En "Chemisches ZENTRALBLATT", Vol. 25, 1962, página 9182, se describe que la mucina, que es un extracto de caracoles, se puede usar en un 10-20% en preparaciones cosméticas para suavizar la piel. El documento DE-A-1 813 154 revela una composición para el tratamiento de la piel que comprende una base, tal como una grasa, eucerina, etc. y uno o más agentes activos, que contiene la secreción de lubricante deslizante excretada de la comida de un caracol, particularmente *Helix pomatia*. El documento FR-A-2 595 247 describe que los extractos de mucosas o jugos digestivos de un gasterópodo son útiles en cosméticos en concentraciones de un 0,1-10% debido a su acción hidratante en la superficie de la epidermis. El documento US-A-686 144 se refiere a diferentes procedimientos para producir helcidina, un antibiótico útil en el tratamiento de la tos ferina. Se excitan los moluscos, sin matarlos, mecánicamente o químicamente. Alternativamente, los cuerpos enteros se pueden triturar, lavar, filtrar y usar el filtrado. Después las secreciones se tratan a través de una serie de etapas. El documento FR-A- 0 003 664 describe una medicación para el tratamiento de lesiones epiteliales, conjuntivos, y cutáneas que contiene, como

principal compuesto activo, un complejo de proteína salina de secreciones de gasterópodo y un vehículo administrable de forma terapéutica.

La radiodermatitis (es decir, la dermatitis resultante de la sobrexposición a fuentes de energía radiante tal como los rayos-X, radiación gama o radiaciones similares) es una de las complicaciones más molestas en el tratamiento de enfermedades neoplásticas y pueden llevar a la suspensión del tratamiento. También es la enfermedad ocupacional temida de los médicos que llevan a cabo los tratamientos de radiación y de los trabajadores de las plantas nucleares. Una de las amenazas más serias es el posible desarrollo de cáncer debido a tal exposición. Las quemaduras de todo tipo también son uno de los estados más difíciles de tratar.

En el artículo "A New Substance In The Treatment of Radiodermatits, Particularly of Neoplastic Patiens. Radiobiological and Therapeutic Factors" del Dr. Rafael Abad, Acta Oncological, VI, No.1 (Enero-Junio 1967) se discuten tratamientos para la radiodermatitis. Los tratamientos incluyen tratamientos quirúrgicos, tratamientos físicos tal como el uso rayos de espectro ultravioleta, infrarrojo, y rojo, ultrasonidos, diatermia, y radar, y tratamientos farmacológicos que usan productos inorgánicos, orgánicos o biológicos.

Los tratamientos físicos tienen poco valor excepto como suplemento de otra terapia primaria y no se recomienda para casos que se dan en una zona con proceso neoplástico. Hay que considerar seriamente el daño por necrosis antes de emplear cualquier tratamiento físico. Los rayos de espectro infrarrojo y rojo no se usan porque aumentan el eritema. La radiación ultravioleta se usaba comúnmente pero ya no se usa, incluso aunque en las dosis más bajas puede disminuir el dolor, porque no tiene un efecto profiláctico. El uso de radar como un agente antiinflamatorio en dosis muy débiles es eficaz; sin embargo, puede provocar complicaciones vasculares tal como permeabilidad y sudoración.

Se han intentado muchos tratamientos farmacológicos. Entre éstos se incluye la administración oral de grandes cantidades de yoduro potásico, administración local de peróxido de hidrógeno acidificado para formar yodo naciente *in situ*, y tratamientos tópicos con parafina, estearato de cinc, óxido de cinc, grasas animales (por ejemplo, lanolina), jalea de petróleo y bálsamos que contienen el jugo de la planta de aloe vera. Estos tratamientos no son específicos y muchos actúan como meros excipientes. Los tratamientos tópicos a menudo incluyen anestésicos para quitar el dolor, antihistamínicos para quitar el picor y el enrojecimiento y materias vegetales tales como clorofila. Se utilizan otros ingredientes para aumentar la penetración como la hialuronidasa. También se han usado, aunque no son curativos, la Vitamina H, Vitamina A y D (pomada halibut), y el ácido pantoténico solo o mezclados en una mezcla liofilizada con tripsina. Los aminoácidos que contienen azufre son importantes como radioprotectores y regeneradores de radiolesiones. La cisteína y la metionina se han usado tanto internamente como tópicamente. Se han usado diferentes hormonas, incluyendo insulina, adrenalina, tiroide, hormonas femeninas, y heparina (tópicamente). El uso de la insulina y adrenalina como radioprotectores no es conveniente puesto que aumentan la sensibilidad. El uso de la cortisona (tanto tópicamente como internamente) es importante. También se han usado de forma insatisfactoria mostazas nitrogenadas y cloroquina.

El tratamiento de quemaduras producidas por radiaciones ionizantes, agentes químicos (por ejemplo, gas mostaza o agentes similares usados en la guerra química), y los agentes térmicos presentan problemas similares. Los productos usados para tratar las quemaduras no son específicos y muchos actúan como meros excipientes. Incluyen blastoestimulinas, onimotripsina, tripsina, cortisona, ácido pantoténico, y vitaminas.

La radiación ionizante es probable que cause más desvitalización, mientras que las quemaduras térmicas y químicas es más probable que causen necrosis. La exposición repetida a la radiación ultravioleta es más probable que cause cáncer (de forma similar a los cánceres causados por dosis repetidas y bajas de radiación ionizante). Con todos los tipos de quemaduras, se puede desarrollar el cáncer de piel o de mucosa.

Sin embargo, los tratamientos anteriores no han sido satisfactorios. Por lo tanto hay una necesidad de una composición terapéutica eficaz, particularmente una composición que disminuya la reactividad local y proteja la piel o membrana mucosa, mitigue el dolor, favorezca la regeneración de tejido, elimine los desechos celulares, y prevenga las infecciones. Específicamente, hay necesidad de una composición terapéutica que sea tanto radioprotectora (es decir, que proteja frente a la radiodermatitis) como reconstituyente. También hay necesidad de una composición terapéutica que sea eficaz en el tratamiento de otro tipo de quemaduras, particularmente lesiones en la piel y en las membranas mucosas causadas por la exposición a agentes químicos, y que pueda prevenir el cáncer de piel debido a la exposición a la

luz ultravioleta. También hay necesidad de una composición para usar en el tratamiento de abrasiones, erupciones, heridas, úlceras varicosas y similares. También hay necesidad de una composición para usar en el tratamiento de la piel arrugada o la piel con estrías.

5 Se han intentado muchos tratamientos cosméticos. Éstos incluyen tratamientos con vitaminas, extractos embrionarios y de placenta que ponen agua o lípidos en la piel.

Los tratamientos de más arriba no han sido satisfactorios. Por lo tanto hay necesidad de un tratamiento regenerativo que actúe como un recubrimiento biológico.

10

Resumen de la invención

La presente invención proporciona una composición (denominada en los sucesivos ingredientes activo) para usar en composiciones terapéuticas y cosméticas, típicamente, cremas. Las composiciones terapéuticas se pueden usar para prevenir la radiodermatitis y quemaduras solares; para tratar abrasiones, rozaduras, agrietamientos, picores, irritación en bebés, eccemas, dermatitis y radiodermatitis; y para curar abrasiones, quemaduras (incluyendo quemaduras por radiación, químicas y térmicas), heridas de curación lenta y úlceras. Las composiciones cosméticas se pueden usar para nutrir la piel y tratar las arrugas y estrías de la piel. La presente invención también proporciona un procedimiento para obtener el ingrediente activo y para preparar las composiciones cosméticas y terapéuticas que contienen el ingrediente activo.

El ingrediente activo consta esencialmente de una secreción de un gasterópodo vivo centrifugado. La secreción es una mezcla de secreciones glandulares de glándulas mucinosas, albuminosas y salivares. Cada secreción es responsable de ciertos efectos terapéuticos. La secreción de la glándula mucinosa o mucosa, situada en el pie del gasterópodo tiene un efecto curativo y regenerador. La secreción de la glándula albuminosa (proteica), situada dentro del cuerpo del gasterópodo, proporciona un efecto antibiótico además de los efectos curativos y regeneradores. La secreción de la glándula salival, presente en el sistema digestivo del gasterópodo, proporciona un efecto digestivo y penetrante que es responsable de la digestión de las células muertas y de la limpieza profunda de la piel.

La centrifugación del gasterópodo provoca que el gasterópodo aumente las secreciones producidas naturalmente por las glándulas mucinas, albuminosas y salivares. La aceleración durante el centrifugado provoca que los caracoles aumenten las secreciones de la glándula mucinosa y expulsen secreciones naturales de las glándulas salivares y albuminosas.

El procedimiento usado para obtener el ingrediente activo implica las etapas de: (a) centrifugación de un gasterópodo vivo para provocar la secreción de un fluido, (b) separación del fluido segregado del gasterópodo vivo, (c) centrifugación del fluido segregado, (d) separación del sobrenadante, (e) filtración del sobrenadante, y (f) recuperación del filtrado. Preferiblemente, los gasterópodos han ayunado entre aproximadamente 1 y 5 días, de 1 a 2 días antes de la centrifugación. El ayuno asegura que no haya toxinas presentes en el fluido segregado. Si el gasterópodo no ayuna, puede haber toxinas presentes en el fluido segregado; sin embargo, se pueden usar medios convencionales conocidos por aquellos expertos en la técnica, para inactivar las toxinas. El ayuno evita las toxinas que se desarrollan de los materiales que el gasterópodo come. Una ventaja del procedimiento presente es que los animales se pueden volver a usar.

Si hay que almacenar el ingrediente activo antes de usarlo, la mezcla se congela rápidamente entre aproximadamente -10 y aproximadamente -30°C, preferiblemente aproximadamente -20°C. Si hay que almacenar grandes cantidades de ingrediente activo o si el tiempo de almacenamiento es de un año o más, entonces la mezcla se liofiliza. El ingrediente activo es termo-sensible y cada secreción glandular se desnaturaliza a aproximadamente 70°C (más o menos 10°C). Si se calienta por encima de 90°C, se pierde el efecto antibiótico y regenerador del ingrediente activo.

Las composiciones terapéuticas y cosméticas comprenden una cantidad eficaz del ingrediente activo y un excipiente nuevo, descrito en los sucesivos, adecuado para los ingredientes biológicamente activos, y otros ingredientes convencionales incluidos en las composiciones cosméticas y terapéuticas siempre que no afecten la estabilidad y/o actividad del ingrediente activo y/o del excipiente. Típicamente, se usa entre aproximadamente un 0,1 y aproximadamente de un 30 a un 40%, preferiblemente entre un 0,5 y aproximadamente un 10% de ingrediente activo. La cantidad de ingrediente activo usado depende del uso final que se le pretenda dar y de si se usa un ingrediente activo líquido o liofilizado. Generalmente, se usa la misma cantidad de ingrediente activo si se usan las composiciones terapéuticas y cosméticas para

prevención o para tratamiento.

La preparación de las composiciones terapéuticas y cosméticas se lleva a cabo mezclando el excipiente y el ingrediente activo (descongelado, si previamente estaba congelado) a una temperatura por debajo de 70°C. Uno de los efectos fundamentales de las composiciones es proteger la piel de las lesiones. No hay diferencia en el efecto debido a edad, raza o sexo en el uso de las composiciones. Las composiciones mantienen su estabilidad entre -20 y +70°C.

El uso de la composición terapéutica incluye la aplicación tópica en cantidades entre aproximadamente 0,05 y 0,5 g/cm², preferiblemente aproximadamente 0,1 g/cm². Se puede aplicar no sólo en la piel sino también en las membranas mucosas tales como las membranas respiratoria, digestiva, urinaria y genital. Se puede usar para la prevención y/o tratamiento de la radiodermatitis y la prevención del cáncer de piel causado por la exposición a la radiación solar, así como para el tratamiento de todo tipo de quemaduras y lesiones incluyendo aquellas causadas por la radiación ionizante, agentes químicos tales como el gas mostaza y agentes térmicos. También se puede usar para tratar la dermatitis, eccemas, irritación de bebés y similares; para aliviar el picor de las picaduras de insectos y las reacciones de la piel debido a la fotosensibilidad; para aliviar y curar abrasiones, rozaduras, irritaciones y agrietamientos; para tratar heridas que curan lentamente tales como episiotomías, laparotomías y similares; y para tratar úlceras decúbito, tórpida y varicosas.

La aplicación inmediata de la composición terapéutica elimina el dolor y consecuentemente evita la aparición del shock primario (es decir, shock del sistema nervioso), que estadísticamente es responsable aproximadamente del 3% de las muertes de víctimas de quemaduras. La aplicación de la composición sobre las superficies epidérmicas quemadas impide la pérdida de suero causada por la alteración de la permeabilidad capilar. Como consecuencia la aplicación de la composición evita la aparición del shock secundario, que estadísticamente es responsable de aproximadamente del 75% de las muertes de víctimas de quemaduras. Después de aplicar la composición terapéutica el picor, enrojecimiento y dolor producidos por la quemadura disminuye y desaparece en aproximadamente 20 minutos y en algunos casos en como mucho 60 minutos, después de la aplicación y restauración de la epidermis. La composición tiene un efecto antibiótico evidente que previene la infección. También tiene un efecto antimicrobiano y desodorizante. No tiene efectos adversos. Potencia la acción de otros fármacos tales como los corticoides y antibióticos de forma que se requieren en menor cantidad. Cuando se aplica a las quemaduras en forma de crema, actúa como un recubrimiento biológico que elimina el dolor de todo tipo de quemaduras sin usar ningún anestésico. El uso de la composición cosmética típicamente incluye aplicaciones en cantidades entre aproximadamente 0,01 y 0,06 preferiblemente aproximadamente 0,03 g/cm². Se puede usar para la reparación de cualquier tipo de lesiones o daños en la piel. Las ventajas que proporciona el uso de la composición cosmética son que restaura, regenera y protege la piel. Se puede usar en cremas faciales y de manos, especialmente en una crema anti-arrugas para el envejecimiento de la piel y para la piel del abdomen y pecho donde hay estrías. También se puede usar en lociones hidratantes, líquidos tónicos y de limpieza, cremas de filtros solares, cremas bronceadoras de filtros solares, desodorantes y dentífricos.

Descripción de las realizaciones preferidas

La presente invención resulta de la observación de la respuesta de un caracol a la radiación ionizante (rayos X o rayos gama) y del estudio de su comportamiento biológico. Los caracoles perciben la radiación, retraen sus órganos de orientación y segregan una gran cantidad de mucosa como respuesta de defensa para protegerse ellos mismos. Se sugirió que habían modificado su secreción normal como medio de protección. Sin embargo, el análisis electroforético de la secreción mostró que no hay diferencia con la mucosa segregada normalmente. Este hecho, así como el hecho de que este animal nunca tiene infecciones en la piel, dirigieron la atención a la posibilidad de usar su secreción como medicamento y a los problemas implicados en la obtención de secreciones en cantidades suficientes.

Los gasterópodos cuyas secreciones glandulares se usan como el ingrediente activo en las composiciones terapéuticas y cosméticas presentes pertenecen a un grupo grande de animales invertebrados clasificado como una clase de Phylum Mollusca y representado por formas tan familiares como la lapa, el buccino y el caracol común y la babosa. Las formas sin caparazón se denominan babosas de tierra o de mar, mientras que las formas con caparazón se denominan caracoles de tierra o mar. Tanto la forma *Helix* como la no *Helix* son adecuadas. Se puede encontrar una discusión más extensa sobre los gasterópodos en la Enciclopedia Británica, vol. 10 pág. 58-59 (1945); en *Invertebrate Zoology*: vol 1, Porifera, Cnidaria, Plathyhelminthes, Aschelminthes, Mollusca, Annelida, and Related Phyla, Alfred Kaestner, pág. 594 (Robt. E. Kireger, Inc., Melbourne, Florida, 1967); y en *Invertebrate Zoology* (5^a Ed.), pág. 864, Robert D. Barnes, (Saunders College Publishing, Inc., Troy, Mo., 1987).

ES 2 108 110 T3

Entre los gasterópodos preferidos se incluyen *Helix pomatia*, *Helix hortensis*, *Helix nemoralis*, *Helix cardidula*, *Helix tchthyomma* (también denominado *Helix campylea*), *Helix fructicola* (también denominado *Helix se uca*), *Helix strigella*, *Helix fruticum*, *Helix bidens*, *Helix arbostorum*, *Helix rotundata*,
5 *Helix aculeata*, *Helix pulchella*, *Helix personata*, *Helix holoserica*, *Helix aperta*, *Helix parnassia*, *Helix alonesis*, *Helix candidissima*, *Helix pisana* y *Helix gualteviana*.

El ingrediente activo es un producto biológico producido por cualquier tipo de gasterópodo vivo. La técnica usada para obtener el fluido segregado del gasterópodo vivo no cambia la estructura biológica del
10 producto derivado del gasterópodo. El fluido segregado no contiene sangre, riñón, pulmón o excremento o contaminación muscular cuando se centrifuga el gasterópodo.

El procedimiento usado para producir el ingrediente activo implica la estimulación física del gasterópodo causada por centrifugación. Entre los estímulos físicos que se encuentra que no son adecuados
15 se incluyen la exposición a radiación ionizante y radiación con ultrasonidos. La extracción de la composición a partir del gasterópodo usando agentes químicos tales como soluciones hipertónicas no es adecuada porque se obtiene una cantidad insuficiente de fluido excretado.

La centrifugación debe llevarse a cabo en condiciones que no rompan el caparazón del gasterópodo
20 con caparazón. El caparazón protege el corazón y si el caparazón se rompe el corazón se pincha y hay una salida de sangre del corazón. Si se usa un gasterópodo sin caparazón, hay que tener cuidado al centrifugar el animal para que permanezca vivo y no se aplaste. La centrifugación debe hacerse durante un tiempo y a una temperatura y gravedad (G) suficiente para causar la secreción de fluidos del gasterópodo. El número de revoluciones por minuto necesarias (entre aproximadamente 2000 y 4000 rpm) variará depen-
25 diendo del radio del brazo de la centrifugadora. Si el radio es largo, la aceleración es mayor puesto que la circunferencia es mayor. Por lo tanto, la fuerza requerida se establece como una fuerza G (es decir, el número de veces la aceleración de la gravedad, $9,81 \text{ ms}^{-2}$). Preferiblemente, se usa una fuerza de entre aproximadamente $9,8$ y $58,9 \text{ ms}^{-2}$ (entre 1 y 6 G) durante entre aproximadamente 2 y aproximadamente
30 10 minutos. Más preferiblemente, se usa una fuerza entre $19,6$ y $49,1 \text{ ms}^{-2}$ (entre 2 y 5 G). No debe usarse una fuerza de entre aproximadamente $68,7$ y $78,5 \text{ ms}^{-2}$ (entre 7 y 8 G) ya que mataría al gasterópodo. La centrifugación típicamente se lleva a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 10 y 35°C , preferiblemente a aproximadamente 20°C .

En el procedimiento preferido, la centrifugadora se acelera al número de revoluciones deseado, se des-
35 acelera y después se vuelve a acelerar. Esto se repite durante el número de pulsaciones deseado. Se usa un freno que se pone en contacto con el eje de la centrifugadora cada pocos minutos (por ejemplo, 3-4 minutos) para proporcionar esta pulsación. Típicamente, la centrifugación se lleva a cabo a $19,6 \text{ ms}^{-2}$ (2 G) durante un periodo de aproximadamente 10 minutos con 3 ó 4 pulsaciones. Después de separar
40 el fluido segregado del gasterópodo vivo, el fluido se centrifuga aproximadamente entre 200 y 5000 rpm durante entre aproximadamente 2 y 10 minutos. Después se separa el sobrenadante y se filtra a través de un filtro microporoso con un tamaño de poro entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1 micra. La filtración se puede llevar a cabo con presión para acelerar el proceso de filtración.

Cualquier excipiente seleccionado para usar en las composiciones terapéuticas y cosméticas debe ser
45 farmacéutica y/o cosméticamente aceptable y apropiado para la forma en la que se usará la composición terapéutica, por ejemplo, crema, gel, leche, aceite, loción y similares. Preferiblemente, el excipiente tiene una afinidad por la piel, se tolera bien y es estable, y se usa en una cantidad adecuada para proporcionar la consistencia deseada y la facilidad de aplicación.

Aquí se usa un excipiente especialmente diseñado para la conservación de las sustancias biológicas y
50 para usar en tratamientos dermatológicos y cosméticos. Una de las ventajas de este excipiente es que aceptará casi cualquier otro ingrediente activo y da a la composición una estabilidad óptima. Este excipiente preferido está hecho de una mezcla de polietilenglicol con un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 900-1300, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, aceites minerales seleccionados,
55 carbonato cálcico en forma de micropolvo, óxido de cinc en forma de micropolvo y una fase acuosa. El excipiente consta esencialmente de aproximadamente un 10-17%, preferiblemente un 12,0-15,5% de alcohol cetílico y/o sus productos secundarios como el laureato, miristato y adipato; aproximadamente un 20-50%, preferiblemente un 30-50% de la mezcla de polietilenglicol (por ejemplo, una mezcla de polietilenglicol 400, 1500 y 4000); aproximadamente un 3,5-5,8%, preferiblemente un 4-6% de monoestearato de
60 glicerilo; aproximadamente un 7-12%, preferiblemente un 8-10% de aceite mineral (preferiblemente aceite de parafina); aproximadamente un 5-8%, preferiblemente un 5,5-7% de carbonato de calcio en forma de micropolvo; aproximadamente un 0,3-0,6%, preferiblemente un 0,32-0,40% de óxido de cinc en forma de

ES 2 108 110 T3

micropolvo; y una cantidad eficaz de fase acuosa, típicamente hasta aproximadamente un 35%, preferiblemente un 16-30%. La cantidad de la fase acuosa debe ser una cantidad que sea suficiente para dar a la composición la consistencia deseada. Si la cantidad de fase acuosa está por encima del 35%, hay que usar un conservante. La fase acuosa consta de agua, una solución salina (por ejemplo, una solución de cloruro sódico al 0,9% que no contiene materia pirogénica), o suero fisiológico. Los porcentajes están en peso y el total es 100%. Los porcentajes se pueden ajustar fácilmente con una experimentación mínima para proporcionar la consistencia cremosa deseada. El excipiente es inodoro y blanco y no se afecta por la radiación ultravioleta, rayos X y rayos gama.

El excipiente de más arriba es un excipiente galénico que se prepara por fusión del alcohol cetílico mediante un procedimiento de laboratorio, por adición de la mezcla de polietilenglicol, y transferencia de la mezcla a un mezclador de laboratorio farmacéutico comercial cuando se alcanza el punto de fusión. Se prepara una segunda mezcla mediante fusión del monoestearato de glicerilo y por adición de la solución acuosa caliente (80°C). Cuando la segunda mezcla alcanza la temperatura de la primera mezcla, se añade al mezclador la segunda mezcla. Se añaden el carbonato de calcio y el óxido de cinc en forma de micropolvo y el aceite mineral con agitación continua. El excipiente resultante es blanco, inodoro y estable. Se puede usar para la preparación de cremas, leches, pomadas y similares. No tiene efectos perjudiciales, aunque se use durante un periodo de tiempo largo. No produce reacciones adversas tales como efectos alérgicos o carcinógenos. Promueve la absorción del ingrediente activo a través de la piel. No se descompone entre -20 y +70°C, no se afecta por la humedad, y se puede usar en muchos extremos climáticos. Tampoco se afecta por ondas decimétricas, radiación ultravioleta, radiación gama de 1,3 MeV y fotones. Tampoco se afecta por el recipiente en el que se almacena. La importancia de este excipiente no se basa en componentes exóticos sino en sus proporciones que son el resultado de las numerosas formulaciones experimentales.

Entre los ingredientes opcionales que se pueden usar en la composición terapéutica para los casos en que la fase acuosa sea mayor de un 35% se incluyen un conservante tal como metilparabén, un inhibidor de oxidación tal como bisulfito sódico y otros ingredientes que se incluyen típicamente en las composiciones terapéuticas.

Entre los ingredientes opcionales que se pueden usar en la composición cosmética se incluyen aceites minerales tales como aceite de parafina, de tortuga u otros en cantidades de entre aproximadamente un 1 y aproximadamente un 10%, preferiblemente aproximadamente un 2%; ácido bórico en cantidades entre aproximadamente un 0,1 y aproximadamente un 0,6%; preferiblemente aproximadamente un 0,3%; clorofila en cantidades entre aproximadamente un 0,25 y aproximadamente un 1,5%, preferiblemente aproximadamente un 1%; formol (30%) en cantidades entre aproximadamente un 0,3 y aproximadamente un 3%, preferiblemente aproximadamente un 0,4%; glicerina en cantidades entre aproximadamente un 0,1 y un 4%, preferiblemente aproximadamente 0,5%; heparina en cantidades entre aproximadamente un 0,01 y aproximadamente un 0,4%, preferiblemente aproximadamente un 0,1%; lanolina en cantidades entre aproximadamente un 0,1 y aproximadamente un 6%, preferiblemente aproximadamente un 0,5%; mentol en cantidades entre aproximadamente un 0,25 y aproximadamente un 2,5%, preferiblemente un 1%, ácido pantoténico en cantidades entre aproximadamente un 0,01 y aproximadamente un 0,5%, preferiblemente un 0,1%; sulfato de aluminio y potasio en cantidades entre aproximadamente un 0,1 y aproximadamente un 1,5%, preferiblemente un 0,4%; sulfato de cobre en cantidades entre aproximadamente un 0,01 y aproximadamente un 0,3%, preferiblemente aproximadamente un 0,03%; vitamina C en cantidades entre aproximadamente un 0,01 y aproximadamente un 0,5%, preferiblemente aproximadamente un 0,2%; y yodo metal en cantidades entre aproximadamente un 0,1 y aproximadamente un 1,1%, preferiblemente aproximadamente un 0,6%. Los porcentajes anteriores están en peso de la composición total de cosmético que es del 100%.

El ácido pantoténico y la heparina se usan típicamente en cremas faciales nutritivas; la glicerina y la lanolina se usan en una crema para manos nutritiva; y la lanolina y el sulfato de potasio se usa en una crema anti-arrugas; el sulfato de aluminio y potasio se usa típicamente en un líquido para clarificar e hidratar. El sulfato de aluminio y potasio se usa en un líquido tónico y de limpieza y, además, se añade ácido bórico y sulfato de cobre. El ácido bórico, el mentol, la clorofila y el formol (30%) se usan en un desodorante corporal suave, pero se usa sólo el ácido bórico en un desodorante íntimo suave. No se usan ingredientes opcionales en las cremas de filtros solares pero en las cremas bronceadoras de filtros solares se añade yodo metálico y vitamina C.

La actividad de la composición terapéutica se evalúa usando ratas. Se irradian los dos lomos de una rata con radiación ultravioleta en una cantidad suficiente para producir un eritema. Un lomo se trata y el otro no se trata y actúa como control. De la misma forma se irradian ratas con rayos X usando

ES 2 108 110 T3

aparatos de radioterapia y usando las pautas indicadas.

Para determinar la capacidad radioprotectora de la composición se aplica aproximadamente $0,1 \text{ g/cm}^2$ de la composición en la zona que se va a irradiar y la irradiación se lleva a cabo con dosis crecientes.

5 Se puede dar una cantidad adicional de radiación por encima de la cantidad típica antes de observar la aparición de radiodermatitis. La dosis se puede aumentar aproximadamente un 35-45%, siempre que la composición terapéutica se aplique antes de empezar la irradiación y siempre que la irradiación no haya excedido 1000 cGy sin la administración de la composición terapéutica. En los casos en los que sea necesario, las dosis habituales entre 5000 y 6000 cGy se pueden aumentar a 7000 cGy o mucho más en
10 algunos casos.

Una de las ventajas de las composiciones cosméticas es que son adaptables a cualquier tipo de piel y las pueden usar ambos sexos. Se pueden incluir en las composiciones perfumes sin efectos adversos inherentes. Cuando se aplican, las composiciones causan una sensación placentera. La eficacia de la
15 composición cosmética se evalúa por la reducción de arrugas y la regeneración de la piel.

El médico puede apreciar que es posible efectuar un gran número de variaciones de acuerdo con los procedimientos descritos más arriba sin separarse materialmente del alcance de la invención. Tales variaciones serán evidentes para aquellos expertos en la técnica y hay que incluirlas dentro del alcance de la
20 invención.

Ejemplo I

Este ejemplo describe la preparación del ingrediente activo (a menudo denominado principal) usado
25 en las composiciones terapéuticas.

Un total de 2 kg de caracoles (*Helix hortensis*) se dejaron en ayunas durante dos días y después se colocaron en un tubo de 1000 ml de centrifugadora. Los caracoles se centrifugaron a $10\text{-}25^\circ\text{C}$ durante 10 minutos a $19,6 \text{ ms}^{-2}$ (2G). Los caracoles, que todavía estaban vivos, se sacaron y se obtuvieron 800 g
30 (800 ml) de secreción glandular.

La secreción glandular se centrifugó a 2000 rpm para separar las partículas grandes. El líquido se decantó y se introdujo en un cilindro, cuya parte inferior contiene un filtro miliporo con un tamaño de poro entre aproximadamente $0,1$ y aproximadamente 1 micra . El cilindro se cerró herméticamente con
35 un cierre que lleva una conexión a un sistema de aire comprimido que se usó para facilitar la filtración. Se recuperó un total de 600 g (600 ml) de filtrado (es decir, de ingrediente activo).

Ejemplo II

Se repitió el procedimiento del ejemplo I excepto que se usó un efecto de pulsación para aumentar la cantidad de secreción glandular. La centrifugación se llevó a cabo acelerando a $19,6 \text{ ms}^{-2}$ (2 G) y manteniendo esta fuerza durante 10 minutos, desacelerando a $4,9 \text{ ms}^{-2}$ ($0,5 \text{ G}$) y manteniendo esta fuerza durante 20 segundos, y repitiendo el procedimiento cuatro veces antes de parar la centrifugación y sacar los caracoles vivos. Se obtuvo un total de $800\text{-}900 \text{ g}$ de extracto glandular mediante la centrifugación de
45 2000 g de caracoles. Se recuperó un total de 800 g (800 ml) de filtrado (es decir de ingrediente activo).

Ejemplo III

Para estudiar las secreciones glandulares, se llevó a cabo una purificación y fraccionamiento elemental
50 mediante una resina de intercambio catiónico. Se señaló la presencia de diferentes aminoácidos, así como sustancias no tóxicas sin valor terapéutico.

Ejemplo IV

Este ejemplo describe la preparación de un excipiente preferido para usar en composiciones terapéuticas que contienen el ingrediente activo.
55

Se fundió el alcohol cetílico (15 g) por procedimientos estándar y después se añadieron 50 g de mezcla de polietilenglicoles (polietilenglicol 400 ($49,0\%$), 1500 ($1,0\%$) y 4000 ($49,5\%$) para formar una primera
60 mezcla. Cuando se alcanzó el punto de fusión, esta mezcla se transfirió a un mezclador de laboratorio farmacéutico comercial. Se preparó una segunda mezcla mediante fusión de 5 g de monosteato de glicerol y por adición de $12,6 \text{ g}$ de agua destilada o preferiblemente un suero fisiológico calentado previamente

ES 2 108 110 T3

a 80°C. Cuando la temperatura de la segunda mezcla fue la misma que la temperatura de la primera mezcla, la segunda mezcla se añadió a la primera mezcla. Se incorporaron con agitación continua 7 g de carbonato de calcio y 0,4 g de óxido de cinc, ambos en forma de micropolvos y se añadió una pequeña cantidad de aceite de parafina (10 ml).

5 Ejemplo V

Este ejemplo describe la preparación de una crema terapéutica útil (i) para el tratamiento de todo tipo de quemaduras incluyendo quemaduras térmicas y químicas, (ii) para prevenir o tratar la radiodermatitis, y (iii) para prevenir o tratar las quemaduras solares.

Se mezclaron 25-30 ml de la secreción líquida (ó 25-30 g de la secreción liofilizada) con 500-600 g del excipiente del ejemplo IV (es decir, el excipiente preparado con suero fisiológico) a 30-40°C en un mezclador. Se obtuvo un total de 500-700 g de crema.

15 Ejemplo VI

Este ejemplo describe experimentos en animales usando la crema terapéutica del Ejemplo V. Se usó un control que contenía sólo el excipiente del ejemplo IV.

Espaldas de ratas previamente depiladas se irradiaron usando una única dosis de 15.000 cGy con una fuente a una distancia de la piel de 10 cm usando un instrumento Phillips RT-100. Después de la irradiación se aplicaron 1-2 g por 4,9 cm² del excipiente solo diariamente al grupo de control de 106 ratas y la crema terapéutica se aplicó diariamente al grupo de prueba de 112 ratas.

Se observó la curación de la radiodermatitis en las ratas. El porcentaje de animales no curados se muestra más abajo.

Semana acabada	Animales no tratados	Animales tratados sólo con excipiente	Animales tratados con crema terapéutica que contiene ingrediente activo y excipiente
1	100%	100%	100%
2	99%	90%	90%
3	99%	85%	80%
4	95%	80%	71%
5	92%	77%	61%
6	90%	76%	31%
7	89%	75%	10%
8	85%	75%	2%

Los resultados muestran que la curación que da el excipiente es mínima y debida probablemente sólo a un efecto aislante y que la curación que da la crema terapéutica fue muy eficaz y debido al ingrediente activo (principal) en la crema.

Ejemplo VII

Este ejemplo describe los resultados de las pruebas clínicas en seres humanos usando la crema terapéutica del ejemplo V para la protección contra la radiodermatitis.

Se aplicó la crema terapéutica (0,1 g/10 cm²) a intervalos de 24 horas en la zona de piel que se iba a irradiar. La mitad de los pacientes se trataron con la crema y la otra mitad no se trataron. Después de la irradiación de 1.000 cGy aparecieron lesiones en los pacientes no tratados. En los pacientes tratados con la crema, la zona protegida se irradió con hasta 7000-8000 cGy antes de que apareciera la radiodermatitis. Esto es equivalente a una dosis aumentada de aproximadamente entre un 10 y un 25%.

En los pacientes no tratados se observó radiodermatitis a aproximadamente 40-50 Gy (Gy = gray - la unidad usada para medir la radiación). En los pacientes tratados el límite máximo de tolerancia de la piel se aumentó aproximadamente en 10 Gy sin la aparición de radiodermatitis. Se continuó con la aplicación de la crema terapéutica durante aproximadamente entre 30 y 45 días después de que se paró

ES 2 108 110 T3

la irradiación.

Ejemplo VIII

5 Este ejemplo describe el resultado de las pruebas clínicas en seres humanos usando la crema terapéutica del ejemplo V para el tratamiento de la radiodermatitis y quemaduras en diferentes zonas del tronco.

La crema terapéutica se aplicó en la zona afectada en una cantidad de 0,1 g/10 cm² en una base diaria. Los resultados se muestran más abajo.

Zona afectada por radiodermatitis	No medio de días necesarios para producir la curación
pliegue mamario	14,4
cicatriz post-mastectomía	22,9
axila	24,5
zonas complicadas por infecciones previas	74,8

20 En la radiodermatitis del pliegue mamario la bajada del número de casos empezó el día 17. La radiodermatitis se eliminó prácticamente el día 11. En la radiodermatitis producida en una cicatriz quirúrgica previa, consecuencia de una mastectomía, la radiodermatitis tardó mucho más en curarse. La disminución del número de pacientes enfermos empezó el día 16. Aproximadamente el 50% de los pacientes estaban curados el día 23. La curación total se dio el día 28. La disminución del número de casos con radiodermatitis en la axila empezó el día 18 y la radiodermatitis estaba eliminada el día 28.

30 Hubo una fase de epitelización que determinó el tiempo hasta el principio de la curación. Sin embargo, el alivio de la sensación de picor y quemadura, que en la mayoría de los casos no dejaba dormir al paciente sin analgésicos, apareció a las pocas horas después de haber empezado el tratamiento.

Cuando la radiodermatitis se complicó y empeoró por otros procesos, el tiempo antes de alcanzar las primeras curaciones fue mucho mayor.

35 En la radiodermatitis de tórax (79 pacientes estudiados) la curación aumentó rápidamente entre los días 19 y 22, alcanzando un valor del 91,1% de curación entre los días 25 y 28. Después de las 2,5 primeras semanas el 25% de los pacientes estaban curados. Después de 3 semanas el 50% de los pacientes estaban curados. Después de 4 semanas todos los pacientes estaban curados.

40 En la radiodermatitis aguda de las partes delantera y trasera del abdomen (zona glútea incluida), en los 21 pacientes tratados, la curación empezó la primera semana. El día 12 el 50% de los pacientes estaban curados y aproximadamente el día 20 todos los pacientes estaban curados.

45 En el caso de la radiodermatitis y radiocelulitis, el tiempo de curación para los 12 pacientes fue mucho mayor. Después de la semana 17 se alivió el molesto síntoma de picor. Partes de la epidermis y de la dermis se regeneraron pero la apariencia de las lesiones conjuntivas causadas por el retraimiento de la piel estaban todavía presentes. Los pacientes tenían la piel seca, áspera y relativamente frágil. Por lo tanto, debe considerarse un cuidado mínimo durante varios meses.

50 En los casos de radiodermatitis crónica en la que los síntomas empiezan 1-15 años después del tratamiento, los defectos de masa no se pueden mejorar excepto posiblemente con cirugía pero el alivio del picor y/o quemadura se logra a veces con el tratamiento con la crema terapéutica.

55 Las zonas de piel quemadas de aproximadamente 20 x 20 cm necesitan aproximadamente tres semanas para curarse. Las quemaduras térmicas, químicas y radiodermatitis se curan en aproximadamente el mismo tiempo. Los pacientes no necesitan analgésicos (porque no padecen dolores) o antibióticos y se pueden tratar en casa. Cuando se quema una zona grande de la piel, se prefiere cubrir al paciente con una sábana impregnada con crema. Para la curación de quemaduras solares el ingrediente activo se aplica durante un periodo de 3 a 5 días.

60 Ejemplo IX

Este ejemplo describe la preparación de una crema facial nutritiva para usar en piel normal, seca o

ES 2 108 110 T3

grasa.

La crema se prepara mezclando 200 g del excipiente del ejemplo IV, 10 ml del ingrediente activo, 0,2 g de ácido pantoténico y 0,2 g de heparina.

5

La crema tonifica y revitaliza la piel. El ingrediente activo repara el epitelio y rejuvenece la piel. La crema también sirve como exfoliante, eliminando la capa de piel muerta de fuera (capa córnea epitelial) y estimula el crecimiento de nueva piel. El uso del ácido pantoténico y la heparina en la crema es opcional pero se prefiere porque aumentan las acciones regenerativas y penetrantes.

10

Ejemplo X

Este ejemplo describe la preparación de una crema de manos nutritiva para usar en piel seca, normal o grasa.

15

La crema se prepara mezclando 100 g del excipiente del ejemplo IV, 5 g del ingrediente activo, 4 ml de glicerina, y 0,5 g de lanolina.

20

La crema resultante es muy suave y se extiende bien. Se puede aplicar durante el día o por la noche para regenerar, rejuvenecer y suavizar la piel.

Ejemplo XI

25

Este ejemplo describe la preparación de un líquido clarificante e hidratante para piel seca, normal o grasa.

Para usar en piel normal o grasa, el líquido se prepara mezclando 200 g del excipiente del ejemplo IV, 20 cc del ingrediente activo, 0,3 g de sulfato de aluminio y potasio y 10 cc de agua de rosas.

30

Para usar en piel seca, el líquido se prepara como el de arriba excepto que se añaden 2 cc de aceite mineral, por ejemplo, aceite de parafina. Se pueden añadir colorantes, pero se prefiere que no se añadan debido a su posible intolerancia y toxicidad.

35

El líquido resultante limpia y suaviza la piel y aumenta la transparencia del cutis. Sirve como base para maquillaje (por ejemplo, polvos). Protege la piel frente a la acción dañina de los polvos cosméticos que constan de minerales que tienen un valor de dureza de 1 en la escala Mohr.

Ejemplo XII

40

Este ejemplo describe la preparación de un líquido tonificante y de limpieza.

El líquido se prepara mezclando 100 g del excipiente del ejemplo IV, 10 cc del ingrediente activo, 100 cc de suero fisiológico, 0,3 g de sulfato de aluminio y potasio, 0,5 g de ácido bórico y 0,1 g de sulfato de cobre.

45

El líquido se recomienda usar en pieles delicadas o en pieles en las que haya acné. Produce una sensación refrescante intensa y una sensación balsámica y relajante.

Ejemplo XIII

50

Este ejemplo describe la preparación de una crema anti-arrugas.

Se preparó una crema para uso diario mezclando 250 g del excipiente del ejemplo IV, 5 cc del ingrediente activo, 7 g de lanolina y se pueden añadir 1,56 g de sulfato de aluminio y potasio.

55

Se preparó una crema concentrada para usar no más a menudo que una vez a la semana como la de más arriba excepto que se usaron 15 g del ingrediente activo principal, 15 g de lanolina y 2 g de sulfato de aluminio y potasio.

60

La crema era fácil de aplicar y se usa sólo en las zonas donde existen arrugas. El ingrediente activo era eficaz para la reducción de arrugas, mientras que los otros componentes producen una acción astringente.

ES 2 108 110 T3

La crema concentrada se probó en más de 200 personas. Primero se aplicó a una mitad de la cara y posteriormente a la otra mitad de la cara. El efecto duraba aproximadamente una semana después de cada aplicación. Cuanto más numerosas y mayores eran las arrugas, mayor era el efecto visible del tratamiento.

5 Ejemplo XIV

Este ejemplo describe la preparación de una crema desodorante.

10 Se preparó un desodorante corporal suave para usar bajo las axilas y en los pies mezclando 100 g del excipiente del ejemplo IV, 10 cc del ingrediente activo, 1 g de ácido bórico, 1 g de mentol, 1 g de clorofila y 5 cc de formol (30%).

15 Se preparó un desodorante íntimo suave para usar en la zona genital mezclando 100 g del excipiente del ejemplo III, 10 cc del ingrediente activo y 0,5 g de ácido bórico.

Las cremas desodorantes resultantes se aplican fácilmente.

Ejemplo XV

20 Este ejemplo describe la preparación de cremas de filtros solares. El sol puede producir una serie de lesiones en la piel que inicialmente son lesiones precancerosas (por ejemplo, queratosis seborreica y queratosis actínica), muchas de las cuales más tarde se convierten en cáncer (epiteliomas).

25 Se preparó una crema de filtro solar mezclando 250 g del excipiente del ejemplo IV y 5 cc del ingrediente activo.

Se preparó una crema bronceadora de filtro solar como más arriba excepto que se añadió 1 g de yodo metal y 0,3 g de vitamina C.

30 Como prevención, una aplicación fina del filtro solar antes de la exposición al sol era suficiente. Si alguien tiene una quemadura solar, se debe aplicar un recubrimiento fino de crema cada seis horas.

35 La crema de filtro solar se usó en el tratamiento de 306 personas de cutis blanco. El producto se usó de forma preventiva en el 6% de los casos y de forma curativa en el 94% de los casos. El filtro solar se usó para tratar personas que padecieron quemaduras solares en las piscinas con agua altamente clorada, en las que los sujetos presentaban ampollas (flictena), y personas que padecieron quemaduras solares en las playas. En cada caso la crema eliminó el dolor y la sensación de quemadura a los pocos segundos de aplicarla, las ampollas desaparecieron en 5 o 6 horas, y la quemadura solar desapareció en 24 horas.

40 Ahora que se han descrito las realizaciones preferidas de la invención con detalle, diferentes modificaciones y mejoras serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. De acuerdo con esto, el espíritu y el alcance de la presente invención se van a limitar sólo con las reivindicaciones añadidas y no por las anteriores especificaciones.

45

50

55

60

REIVINDICACIONES

1. Un ingrediente para usar en composiciones terapéuticas o cosméticas que consta esencialmente de una secreción de un gasterópodo vivo centrifugado, en el que la secreción es una mezcla de secreciones glandulares de la glándula mucinosa, la glándula albuminosa y la glándula salivar del gasterópodo vivo.

2. El ingrediente de la reivindicación 1 en el que la secreción comprende aminoácidos y sustancias no tóxicas.

3. Un procedimiento para preparar un ingrediente para usar en una composición terapéutica o cosmética, que comprende las etapas de:

(a) opcionalmente dejar en ayunas un gasterópodo vivo,

(b) centrifugar el gasterópodo vivo para provocar la secreción de un fluido,

(c) separar el fluido segregado del gasterópodo vivo,

(d) centrifugar el fluido segregado,

(e) separar el sobrenadante de las partículas,

(f) filtrar el sobrenadante, y

(g) recuperar el filtrado.

4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que la centrifugación de la etapa (b) se lleva a cabo en forma de pulsos mediante la aceleración y desaceleración sucesiva de la centrifugadora.

5. Una composición que comprende una cantidad eficaz del ingrediente activo de la reivindicación 1 y una cantidad eficaz de un excipiente que consta esencialmente de aproximadamente un 10-17% de alcohol cetílico, aproximadamente un 4-6% de monoestearato de glicerilo, aproximadamente un 20-50% de mezcla de polietilenglicol con un peso molecular de aproximadamente 900-1300, aproximadamente un 7-12% de aceite mineral, aproximadamente un 5-8% de carbonato de calcio en forma de micropolvo, aproximadamente un 0,3-0,6% de óxido de cinc en forma de micropolvo y una cantidad eficaz de fase acuosa, estando los porcentajes en peso y siendo el total el 100%.

6. La composición de la reivindicación 5, en la que la cantidad del ingrediente activo está entre aproximadamente un 0,1 y aproximadamente un 30% basado en el peso total de la composición y en la que el excipiente consta esencialmente de aproximadamente un 12,0-15,5% de alcohol cetílico, aproximadamente un 30-50% de mezcla de polietilenglicol, aproximadamente un 4-6% de monoestearato de glicerilo, aproximadamente un 8-10% de aceite mineral, aproximadamente un 5,5-7% de carbonato de calcio, aproximadamente un 0,32-0,40% de óxido de cinc y aproximadamente un 16-30% de la fase acuosa que se selecciona del grupo que consta de agua, una solución salina y suero fisiológico.

7. El ingrediente de la reivindicación 1 para el tratamiento de radiodermatitis y quemaduras.

8. El uso del ingrediente de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de radiodermatitis y quemaduras.

9. El uso de la composición de la reivindicación 5 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de radiodermatitis y quemaduras.

10. Un procedimiento, otro distinto del procedimiento para prevenir o tratar enfermedades de la piel o afecciones de la piel o quemaduras, para el tratamiento cosmético de la piel, que comprende la etapa de la aplicación tópica en la piel de una cantidad cosméticamente eficaz de la composición de la reivindicación 6 en forma de una crema, una pomada, una ampolla, un gel, una leche, un aceite o una loción.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

55

60

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.
