

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 850 366**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/045** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61P 33/14** (2006.01)

**A61P 27/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2017 E 17175567 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2020 EP 3415142**

54 Título: **Composición para el tratamiento de blefaritis que contiene terpinen-4-ol**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.08.2021**

73 Titular/es:

**NOVAX PHARMA S.A.M. (100.0%)  
Le Coronado, 20, avenue de Fontvieille  
98000 Monaco, MC**

72 Inventor/es:

**DIAS FERREIRA, VICTOR**

74 Agente/Representante:

**BERTRÁN VALLS, Silvia**

ES 2 850 366 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Composición para el tratamiento de blefaritis que contiene terpinen-4-ol

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere en general a una composición útil para la prevención y el tratamiento de trastornos de la parte externa del ojo, en particular de la blefaritis.

10 **Antecedentes de la invención**

El término "blefaritis" se refiere a la inflamación del párpado. Es un trastorno ocular común que afecta a varios sujetos y puede resultar de diversos procesos de enfermedad inflamatoria del párpado.

15 La blefaritis puede dividirse en blefaritis anterior y posterior. La blefaritis anterior se refiere a la inflamación alrededor de las pestañas y los folículos, mientras que la blefaritis posterior afecta a las glándulas de Meibomio. La fisiopatología de la blefaritis implica la colonización bacteriana de los párpados, que a su vez da como resultado un daño inflamatorio mediado por el sistema inmunitario en los tejidos circundantes.

20 La blefaritis no suele ser un estado grave. Sin embargo, es necesario un tratamiento si desea que el ojo esté más cómodo. En muy pocas personas, la blefaritis puede ser grave y dañar los párpados, y el tratamiento puede evitar que se produzcan más daños.

25 Las causas de la blefaritis difieren según el tipo, ya sea aguda o crónica, y en estos últimos casos, si afecta al exterior o al envés de los párpados. No se comprende la razón subyacente del estado inflamatorio, sino que la "causa" se relaciona con las observaciones de los procesos de la enfermedad.

La blefaritis aguda puede ser ulcerosa o no ulcerosa:

- 30
- La blefaritis aguda ulcerosa generalmente está provocada por una infección, generalmente bacteriana y generalmente estafilocócica. También es posible una causa viral, tal como una infección con herpes simple y *Varicella zoster*.
  - 35 ▪ La blefaritis aguda no ulcerosa suele ser una reacción alérgica. Los ejemplos de esto incluyen blefarodermatitis atópica, blefaroconjuntivitis alérgica estacional y dermatoblefaroconjuntivitis.

40 El diagnóstico de blefaritis generalmente se refiere a las formas crónicas, el tema central de este artículo. Aunque las descripciones académicas clasifican hasta seis formas específicas de blefaritis crónica, a efectos prácticos basta con observar dos tipos amplios según la parte de los párpados afectada:

- 45
- En la blefaritis anterior que afecta a la parte externa de la parte frontal de los párpados, está involucrado un proceso patológico bacteriano (generalmente estafilocócico) o seborreico. La seborrea es poco conocida; se manifiesta como caspa cuando afecta al cuero cabelludo.<sup>7</sup> Los pacientes con blefaritis anterior a menudo también tienen dermatitis seborreica de la cara y el cuero cabelludo, u estado de la piel denominado acné rosácea.
  - 50 ▪ En la blefaritis posterior que afecta a la parte inferior de la parte frontal de los párpados, existe un problema con las glándulas cerca de la base de las pestañas (el estado también se conoce como disfunción de las glándulas de Meibomio, DGM). Las glándulas secretan en exceso su sustancia oleosa o se bloquean. La razón de esto no se comprende bien, aunque se sospechan causas hormonales y el estado a menudo se asocia con el acné rosácea. La blefaritis posterior también puede asociarse con dermatitis seborreica.

55 Los síntomas de la blefaritis incluyen ardor, ojos llorosos, sensación de cuerpo extraño, párpados rojos, ojos rojos, dolor y visión borrosa. Un examen físico de pacientes con blefaritis a menudo puede mostrar pérdida de pestañas, taponamiento de las glándulas de Meibomio y/o infección de la conjuntiva. Además, la irritación provocada por la blefaritis suele ser una causa de sequedad ocular. En caso de blefaritis grave, la córnea puede verse afectada, provocando infiltrados marginales, úlceras marginales y formación de paño.

60 El uso de cosméticos pesados puede dar lugar a síntomas de blefaritis. En tales situaciones, aunque se aconseja a los pacientes que dejen de usar los cosméticos, generalmente se niegan a hacerlo para mantener su aspecto deseado y puede producirse un empeoramiento de la blefaritis.

Las principales características de la blefaritis son los siguientes problemas con los párpados:

- 65
- Picazón
  - Enrojecimiento

Descamación

Formación de costras

5 La formación de costras puede ser más prominente al despertar por la mañana, todos los síntomas generalmente tienden a empeorar en este momento.

Las quejas también incluyen:

- 10  Sensaciones de ardor, picazón, irritación o que hay un cuerpo extraño o arenilla en los ojos.
- Lagrimeo excesivo, lágrimas (epífora, producción excesiva de lágrimas)
- 15  Por el contrario, ojos secos (especialmente con blefaritis posterior)
- Pegajosidad de los ojos
- Hipersensibilidad a la luz (fotofobia)
- 20  Intolerancia al uso de lentes de contacto.

La blefaritis no es un problema que ponga en peligro la vista, pero puede dar como resultado una disminución de la visión, que puede aparecer y desaparecer.

25 El estado generalmente afecta a ambos ojos, es bilateral y, si está presente en un solo ojo, esto puede llevar al médico a sospechar un diagnóstico alternativo.

Los síntomas de la blefaritis crónica tienden a aparecer y desaparecer, con periodos de remisión (una pausa en los síntomas) seguidos de exacerbaciones (un brote).

La blefaritis mixta es seborreica con estafilococo asociado. Los pacientes que padecen blefaritis como resultado de una infestación ocular por ácaros *Demodex* a menudo refieren una serie de síntomas como sensación de cuerpo extraño, enrojecimiento y picazón. Los síntomas pueden volverse lo suficientemente graves como para que el paciente requiera cirugía para lograr el alivio. Sin embargo, incluso los tratamientos invasivos tales como cirugía a menudo no producen una mejora significativa y/o una recaída de la infestación por ácaros *Demodex*.

Los ácaros *Demodex* (en adelante: "*Demodex*"), clase Arachnida y orden Acarina, son ectoparásitos alargados. Entre una amplia gama de especies reportadas, sólo dos, *D. folliculorum* y *D. brevis*, se encuentran sobre la superficie del cuerpo humano y son los ectoparásitos más comunes que infestan la unidad pilosebácea de la piel. *D. folliculorum* adulto se encuentra comúnmente en los folículos pilosos pequeños. *D. brevis* se hunde más profundamente en la glándula sebácea de las pestañas y la glándula de Meibomio. Ambas especies de *Demodex* coexisten a menudo en la misma zona de piel y tienden a acumularse en la cara, las mejillas, la frente, la nariz y el tracto auditivo externo, donde su hábitat y reproducción se ven favorecidos por la excreción activa de sebo. Se cree que la demodicosis, es decir, la infestación de la piel por *Demodex*, es la causa más común, aunque a menudo se pasa por alto, de hasta el 74% de los casos de blefaritis.

Los ácaros *Demodex* también pueden infestar cuadrúpedos mamíferos, en particular animales domésticos, especialmente perros, causando sarna demodésica, que en algunos casos puede afectar a la cara y todo el cuerpo del animal. Los tratamientos existentes pueden ser costosos y no siempre son efectivos, con el resultado de que los animales afectados a veces son sacrificados. En general, los ácaros parásitos, tales como los que provocan la sarna en las mascotas, son transmisibles a los humanos.

55 Generalmente, *Demodex* se trata actualmente con la administración sistémica y tópica de parasiticidas. Por ejemplo, el *Demodex* ocular en humanos se trata mediante la práctica diaria de exfoliación del margen del párpado con champú diluido solo o combinado con pomada de óxido de mercurio al 1%, gel de metronidazoles al 2% o gel de pilocarpina en la base de las pestañas durante la noche. Los informes oftálmicos demostraron una disminución drástica en el recuento de *Demodex* observado durante el examen de seguimiento.

60 Sin embargo, hasta la fecha, ningún informe ha demostrado que estos tratamientos realmente destruyan *Demodex in vitro* y ningún agente terapéutico ha erradicado completamente el *Demodex* ocular en el plazo de un mes. De hecho, investigaciones recientes revelaron que el *Demodex* ocular persiste en el 50% de los pacientes incluso después de un año de exfoliación del párpado con champú diluido normal solo o combinado con pomada de óxido de mercurio al 1%, gel de metronidazoles al 2% o gel de pilocarpina.

65

Existe una gran necesidad de formulaciones que puedan ser útiles para tratar o prevenir la blefaritis y, en particular, formulaciones que tengan propiedades antibacterianas y antiinflamatorias sin los efectos secundarios de los agentes antiparasitarios tradicionales, que también pueden provocar reacciones alérgicas en algunos sujetos.

5 Los documentos WO06119174 A1 y WO09032773 A2 describen el uso de una composición tópica que comprende aceite de árbol de té (TTO), tal como un champú y un exfoliante de TTO, para el tratamiento *in vivo* de la infestación por ácaros *Demodex*. Los documentos WO06119174 A1 y WO09032773 A2 indican que componentes específicos de TTO, tales como terpenen-4-ol y carvona, son activos contra *Demodex in vitro*.

10 Tighe, S. *et al* (TVST 2013, vol. 2, n.º 7, artículo 2, página 1-8) describen un ensayo *in vivo* de destrucción de *Demodex* en un único paciente usando un limpiador de párpados que contiene terpinen-4-ol, agua y componentes secundarios para ayudar a solubilizar el principio activo y hacer referencia a que el terpinen-4-ol puede tener una menor solubilidad y, por tanto, una menor potencia cuando se mezcla con otros componentes. Tighe *et al* también informan que se han observado reacciones alérgicas cuando se usó TTO como formulación tópica para el tratamiento de la piel y que las reacciones adversas se han relacionado con los productos de oxidación de los componentes de TTO.

15 El documento WO 2012/061887 A1 divulga emulsiones que comprenden aceite de árbol de té, que comprende el 43% de terpinen-4-ol (véase la tabla 1) emulsionado con Tween 80 para el tratamiento de, entre otros, infestación por *Demodex*.

20 El documento web "Eyevitality.com CLIRADEx PREMOISTENED MEDICATED LID SCRUB PADS – 24 PACK BOX - Eyelid Disease" (<https://www.eyevitality.com/eyelid-disease/cliradex-premoistened-medicated-lid-scrub-pads-24-pack-box.html>) divulga las toallitas exfoliantes para párpados medicadas prehumedecidas Cliradex® que pueden usarse para personas con estados oculares tales como blefaritis, disfunción de las glándulas de Meibomio, rosácea ocular y ojo seco.

25 Cliradex® para el tratamiento de blefaritis, disfunción de la glándula de Meibomio, chalazión, queratoconjuntivitis refractaria, pterigión también se menciona en ANNY M.S. CHENG *ET AL* ("Recent advances on ocular *Demodex* infestation", vol. 26, n.º 4, páginas 295-300).

30 Las preparaciones farmacéuticas en forma de espuma son particularmente adecuadas para aplicar en el área del párpado y dan como resultado una acción más prolongada que otras formas, tales como toallitas y gotas. Por estas razones, sería particularmente ventajoso preparar una espuma que contenga terpinen-4-ol, o extractos de TTO, para administración tópica.

35 Los inventores actuales, sin embargo, encontraron que la preparación de formulaciones tópicas que comprenden dichos componentes activos de TTO es particularmente desafiante, debido a la escasa estabilidad y difícil espumabilidad de las composiciones, particularmente aquellas que contienen terpinen-4-ol.

40 El objetivo de la presente invención es proporcionar una composición para su uso en el tratamiento y/o prevención de la infestación por ácaros *Demodex* y de la blefaritis relacionada con *Demodex* estable, tolerable y sin los inconvenientes de los medicamentos actualmente disponibles.

45 La presente invención proporciona una composición que contiene terpinen-4-ol en una forma farmacéutica que es adecuada para la administración tópica en la región periocular, es estable, tolerable y puede aplicarse fácilmente.

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende, o consiste en, una mezcla, que comprende, o consiste en:

50 (a) terpinen-4-ol en medios acuosos

(b) PPG-26 buteth-26 (b2), aceite de ricino hidrogenado PEG-40 (b3) y trideceth-9 (b4), y (c) un tensioactivo seleccionado de: betaína de cocamidopropilo, sulfato de lauril éter, sulfosuccinato de lauril éter, y mezclas de los mismos.

55 En una realización, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica o cosmética que comprende dicha composición, preferiblemente en forma de una composición espumable, una composición líquida o una composición sólida tal como una toallita impregnada con dicha composición.

60 En otra realización, la presente invención se refiere a un método para la preparación de la composición tal como se definió anteriormente, en presencia de betaína de cocamidopropilo, que comprende las etapas de:

(i) mezclar los componentes (a) y (b) en presencia de agua;

65 (ii) añadir con agitación betaína de cocamidopropilo a la mezcla obtenida en la etapa (i).

La presente invención proporciona además la composición tal como se definió anteriormente para su uso en el tratamiento o la prevención de la infestación por *Demodex* (demodicosis) y enfermedades y estados relacionados en un sujeto, en el que el uso comprende la administración tópica de dicha composición a la parte del sujeto afectado por demodicosis.

5 La composición de la presente invención puede usarse para el tratamiento de *Demodex* en humanos o en animales, tales como mascotas.

10 En el contexto de la presente invención, el contenido de un componente en una mezcla se refiere al peso del componente con respecto al peso total de la mezcla, a menos que se especifique lo contrario.

15 En el contexto de la presente invención, la indicación de que una composición "comprende" un determinado componente, o una mezcla de componentes, no excluye que dicha composición pueda incluir otros componentes, además de aquel o de los mencionados explícitamente.

Los inventores encontraron que las formulaciones de terpinen-4-ol descritas en la técnica anterior son inestables, probablemente debido a la incompatibilidad del principio activo con algunos otros componentes y excipientes, por causas desconocidas y a la tendencia del terpinen-4-ol a degradarse con el tiempo.

20 En particular, se encontró que el terpinen-4-ol, también en concentraciones por debajo del 2% en peso/peso de la composición, tiende a separarse de los medios acuosos, para formar un sistema de dos fases, incluso en presencia de emulsionantes y tensioactivos comúnmente usados.

25 Los presentes inventores encontraron que los tensioactivos comúnmente usados, a pesar de tener un alto número de HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo), no proporcionan una disolución estable de terpinen-4-ol en medios acuosos. Por ejemplo, se obtuvo un sistema de dos fases en presencia de Tween® 20 en una razón en peso de terpinen-4-ol de hasta 5:1.

30 Al final de una extensa actividad de investigación, se encontró que podían obtenerse sistemas monofásicos estables que comprenden terpinen-4-ol en medios acuosos usando aditivos específicos, a saber, al menos uno de polisorbato 80 (b1), PPG-26 buteth-26 (b2), aceite de ricino hidrogenado PEG-40 (b3), trideceth-9 (b4), caprilil/capril glucósido (b5), cocoil glutamato de sodio (b6), poligliceril-5 oleato (b7), caprilato de glicerilo (b8), poligliceril-4-caprilato (b9), de glutamato decilglucósido (b10), diglicerina (b11) y mezclas de los mismos.

35 Las composiciones según la invención son físicamente estables, es decir, claras, y retienen sustancialmente el contenido inicial del componente inicial.

Preferiblemente, la composición de la presente invención comprende PPG-26 buteth-26 (b2).

40 Preferiblemente, la composición de la presente invención comprende aceite de ricino hidrogenado PEG-40 (b3).

Preferiblemente, la composición de la presente invención comprende trideceth-9 (b4).

45 En una realización más preferida, la composición de la presente invención comprende, como componente (b), una mezcla de PPG-26 buteth-26 (b2), aceite de ricino hidrogenado PEG-40 (b3) y trideceth-9 (b4). Sin limitación, en la composición de la invención (b2), (b3) y (b4) pueden estar en la siguiente razón en peso relativa:

(b2): (b3): (b4) = de desde 3:4:1 hasta 5:4:1,5.

50 PPG-26 buteth-26 (número de CAS 9065-63-8) es un polímero sintético preparado a partir de pequeños compuestos químicos denominados monómeros, que forma parte de una clase de polímeros generalmente indicados como PPG buteth (PEG/PPG butil éteres, polietilen-polipropilenglicol, monobutil éter). Dichos polímeros se usan generalmente en formulaciones cosméticas para potenciar el aspecto y la sensación del cabello, aumentando el cuerpo, la flexibilidad o el brillo del cabello, o mejorando la textura del cabello que ha sido dañado físicamente o por tratamiento químico.

55 También mejoran el aspecto de la piel seca o dañada al reducir la descamación y restablecer la flexibilidad. Los PPG buteth ayudan a formar emulsiones reduciendo la tensión superficial de las sustancias a emulsionar.

60 Los PPG buteth se preparan a partir de cantidades iguales de monómeros de óxido de etileno y óxido de propileno, y la reacción se inicia mediante la adición de alcohol butílico. El primer número en el nombre indica el número promedio de unidades de óxido de propileno, mientras que el segundo número indica el número promedio de unidades de óxido de etileno, por tanto, PPG-26 buteth-26 contiene un número promedio de 26 unidades de propileno y 26 unidades de etileno.

65 El aceite de ricino hidrogenado PEG 40 (número de CAS 61788-85-0) es el polietilenglicol derivado del aceite de ricino hidrogenado, y es un líquido ligeramente viscoso de color ámbar que tiene un olor naturalmente algo graso. Los aceites de ricino hidrogenados PEG se producen a partir de aceite de ricino hidrogenado. El aceite de ricino hidrogenado PEG

40 tiene una razón molar promedio de 40 moles de OE. El aceite de ricino se obtiene mediante el prensado en frío de semillas de la planta *Ricinus communis* seguido de clarificación del aceite por calor. Se usa en cosméticos y productos de belleza como emulsionante, tensioactivo y componente de fragancia.

5 Trideceth-9 (número de CAS 38471-49-7) es un polietilenglicol éter de alcohol tridecílico, también indicado como PEG-9 tridecil éter, polioxietilen(9)-tridecil éter, tridecil etilenglicol monoéter) generalmente usado como tensioactivo y/o agente emulsionante en formulaciones cosméticas.

10 Preferiblemente, la composición de la invención comprende agua como disolvente, más preferiblemente de desde el 20 hasta el 90%, incluso más preferiblemente desde el 70 y el 85%, de agua en peso con respecto al peso total de la composición.

15 La composición de la invención es estable también en caso de alto contenido de terpinen-4-ol. En una realización preferida, la cantidad de terpinen-4-ol es de desde el 0,1 hasta el 10%, más preferiblemente de desde el 1 hasta el 5% o desde el 1 hasta el 2,5%, en peso con respecto al peso total de la composición.

En una realización preferida, la razón en peso entre el componente (b) y el terpinen-4-ol (a) es de desde 0,1:1 hasta 10:1, preferiblemente de desde 1:1 hasta 7:1, desde 2:1 hasta 5:1 o desde 3:1 hasta 4.5:1.

20 La composición según la invención es adecuada para la preparación de medicamentos tópicos, tales como una formulación farmacéutica líquida, por ejemplo, una disolución, una suspensión, una loción, gotas para los ojos y formas similares, una dosis semisólida, por ejemplo, una crema, un gel, una pomada, un gel, una pasta, una espuma o una formulación sólida tal como un pañuelo, una toallita, un exfoliante, una tirita, un parche y formas similares.

25 En una realización preferida, la composición según la invención se usa para impregnar un pañuelo o una toallita, que es adecuada para ser aplicada en la zona ocular.

30 Los inventores encontraron que las siguientes combinaciones de componentes son particularmente ventajosas para la preparación de toallitas o pañuelos que contienen la composición según la invención, a fin de obtener estabilidad, disponibilidad y administración eficaz del principio activo terpinen-4-ol al sitio de la acción antiparasitaria deseada.

35 En una realización preferida, la composición de la invención está en forma de composición espumable. En el contexto de la presente invención, el término "composición espumable" indica una mezcla que es adecuada para transformarse en una espuma, por ejemplo, tras la adición de un agente de expansión tal como una sustancia que es un gas a la temperatura a la que la espuma se forma una sustancia capaz de producir gas mediante una reacción química. Generalmente, tales composiciones se colocan en un recipiente sellado, tal como una lata de gas convencional, para dispensar al accionar un dispositivo de liberación de espuma.

40 Como ejemplos no limitativos, los agentes de expansión químicos pueden ser isocianato y agua (para PU), azo, hidrazina y otros materiales a base de nitrógeno (para espumas termoplásticas y elastoméricas), bicarbonato de sodio (también conocido como bicarbonato, usado en espumas termoplásticas). En este caso, los productos gaseosos y otros subproductos se forman mediante una reacción o reacciones químicas, promovidas por el procedimiento o el calor exotérmico de un polímero en reacción. Dado que la reacción de soplado se produce formando compuestos de bajo peso molecular que actúan como gas de soplado, también se libera calor exotérmico adicional. El hidruro de titanio en polvo se usa como agente espumante en la producción de espumas metálicas, ya que se descompone para formar gas hidrógeno y titanio a temperaturas elevadas. El hidruro de circonio (II) se usa para el mismo propósito. Una vez formados, los compuestos de bajo peso molecular nunca volverán al agente o agentes de expansión originales, es decir, la reacción es irreversible.

50 Alternativamente, la composición según la invención puede espumarse mediante la adición de aire a presión moderada, por ejemplo, mediante una bomba de espuma manual, tal como en una botella de espuma usada comúnmente para dispensar jabones, productos farmacéuticos y productos domésticos.

55 Se encontró que la adición de un tensioactivo tal como una sustancia anfótera y/o aniónica puede actuar como un "reforzador de espuma" para mejorar la liberación y/o la estabilidad de la composición de la invención en forma de espuma, contribuyendo a facilidad de aplicación y potenciando el efecto terapéutico global del medicamento. Preferiblemente, dicha sustancia anfótera es un derivado de una dialquilaminoalquilamina, o betaína de lauramidopropilo o 2-[3-(dodecanoilamino)propil(dimetil)azaniumil]-acetato) y/o la sustancia aniónica es sulfato de lauril éter, sulfosuccinato de lauril éter o mezclas de los mismos.

60 Más preferiblemente, dicha sustancia anfótera es un derivado de cocamidopropilo, tal como betaína de cocamidopropilo o hidroxisulfatína. En una realización preferida, dicha sustancia anfótera es betaína de cocamidopropilo.

65 En una realización preferida, la composición según la presente invención comprende además un tensioactivo (c) seleccionado de betaína de cocamidopropilo, sulfato de lauril éter, sulfosuccinato de lauril éter y mezclas de los

mismos, preferiblemente en una cantidad de desde 8 hasta 15 en peso con respecto al peso total de la composición.

5 La betaína de cocamidopropilo (CAPB, número de CAS 61789-40-0) es una mezcla de compuestos orgánicos estrechamente relacionados derivados del aceite de coco y dimetilaminopropilamina. CAPB está disponible como una disolución viscosa de color amarillo pálido y se usa como tensioactivo en productos para el cuidado personal. La mayor parte de la molécula, el grupo del ácido láurico, se deriva del aceite de coco. La betaína de cocamidopropilo se usa en cosméticos y productos de cuidado personal, tales como champú, como tensioactivo de concentración media.

10 Preferiblemente, dicha sustancia anfótera está presente en la composición de la invención en una cantidad que oscila preferiblemente en una cantidad de desde el 8% hasta el 15%, más preferiblemente desde el 10% hasta el 12%, en peso con respecto al peso total de la composición.

15 La composición según la presente invención puede comprender opcionalmente otros componentes tales como agentes tamponadores (por ejemplo, tris-(hidroximetil)aminometano, trietanolamina), agentes antifibróticos (por ejemplo, taurina), humectantes (por ejemplo, pantenol, alantoína, hialuronato de sodio), agentes antimicrobianos (por ejemplo, hidroximetilglicinato de sodio), agentes secuestrantes de metales (por ejemplo, EDTA), conservantes tales como la mezcla de etilhexilglicerina y alcohol fenílico, sales inorgánicas (por ejemplo, cloruro de sodio), extractos de plantas naturales (tales como extractos de *Chamomila romana*, *Aloe vera* o *barbadensis*), vitaminas (por ejemplo, vitamina E y sus derivados y provitaminas, vitamina B y sus derivados y provitaminas), proteínas hidrolizadas o parcialmente hidrolizadas, perfumes, tensioactivos anfífilos y excipientes similares conocidos por el experto en la técnica.

25 En una realización preferida, la composición según la invención comprende ácido hialurónico, o sus derivados y sales, tales como sal de sodio, y/o polisacáridos de gel de *Aloe vera*, glicosaminoglicanos, polisacáridos de fuentes naturales, por ejemplo, de bacterias, algas o algas marinas, goma xantana y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, cada uno de dichos componentes está en un intervalo de desde el 0,01 hasta el 2%, preferiblemente de desde el 0,05 hasta el 1% en peso con respecto al peso total de la composición.

30 El ácido hialurónico en la composición de la invención puede ser de alto peso molecular (es decir,  $2 \times 10^6$  Da y superior), peso molecular medio (de  $8 \times 10^5$  a  $2 \times 10^6$  Da) o de bajo peso molecular (desde 0,8 hasta  $8 \times 10^5$  Da).

Normalmente, la composición contiene lo siguiente:

Fórmula:

35 Composición A (según la invención)

Componentes	Cantidad (% en peso con respecto al peso total de la composición)
Agua	Hasta 100
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40, PPG-26 Buteth-26, Trideceth-9	1,0 -12,00
Terpinen-4-ol	del 0,1 al 5%
Otros componentes:	hasta el 5%

Son ejemplos no limitativos de la formulación según la presente invención los siguientes:

40 Ejemplo 1

Formulación para 100 g:

Componentes	Cantidad (%)
Agua	Hasta 100
Pantenol	1,00
Alantoína y/o aloe	0,05 - 1,5
Taurina	1,80
Tris-trometamina	0,235
Ácido bórico	0,30
Betaína de cocamidopropilo	5,00 -15,00
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40, PPG-26 Buteth-26, Trideceth-9	1,00 - 10,00

Terpinen-4-ol	0,1 - 5,00
Aceite esencial de <i>Chamaemelum nobile</i>	0,10
N-hidroximetilglicinato de sodio	0,20
EDTA	0,10
Extracto glicólico de <i>Helychrysum</i>	0,20
Aroma (* si está presente)	0,10*

Ejemplo 2: (no forma parte de la invención)

Componentes	Cantidad (%)
Agua	Hasta 100
Terpinen-4-ol	0,1-3
Caprilil/capril glucósido, cocoil glutamato de sodio, poligliceril-5-oleato, caprilato de glicerilo	2,5-3,5
Mezcla de etilhexilglicerina y alcohol fenetílico	0,8-1,2
Trietanolamina	0,3-0,7
Sal de Na de ácido hialurónico - alto PM	0,1-0,2
EDTA.2Na	0,02-0,07
Gel de <i>aloe vera</i> 1-1 polisacáridos al 10%	0,02-1,5
Pantenol	0,001-1,5
Acetato de vitamina E	0,001-0,6

- 5 En una realización, la presente invención se refiere a un método para la preparación de la composición tal como se definió anteriormente, que comprende la etapa de:
- (i) mezclar los componentes (a) y (b) en presencia de agua o un disolvente miscible en agua.
- 10 Preferiblemente, en el que la composición comprende además betaína de cocamidopropilo, el método de la presente invención comprende la etapa de:
- (ii) añadir con agitación betaína de cocamidopropilo a la mezcla obtenida en la etapa (i).
- 15 Se encontró que, para la preparación de una composición que comprende betaína de cocamidopropilo, el orden de adición es importante para asegurar la estabilidad física de la composición. De hecho, al mezclar (a), (b) y betaína de cocamidopropilo, generalmente se obtiene una suspensión opalescente, que eventualmente da como resultado un sistema no homogéneo.
- 20 Los inventores encontraron que puede obtenerse una disolución clara y estable después de la adición de betaína de cocamidopropilo a una mezcla preformada de componentes (a) y (b). Por ejemplo, en una escala de laboratorio, terpinen-4-ol y una mezcla de PPG-26 buteth-26 (b2), aceite de ricino hidrogenado PEG-40 (b3) y trideceth-9 (b4) se mezclaron en agua y se agitaron durante unos 30 minutos. Luego se añadió betaína de cocamidopropilo y se obtuvo una disolución transparente, la cual se verificó como estable.
- 25 Preferiblemente, en el método de la invención, el agua o un disolvente miscible con agua en la etapa (i) está presente en una cantidad de desde el 50 hasta el 95% en peso con respecto al peso total de la mezcla de la etapa (i).
- 30 En una realización, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica o cosmética que comprende la composición tal como se definió anteriormente, preferiblemente en forma de una composición espumable, una composición líquida o una composición sólida tal como una toallita impregnada con dicha composición.
- 35 Preferiblemente, la formulación de la invención está en forma de una composición espumable, que comprende además al menos un agente espumante tal como, pero sin limitarse a, un agente espumante seleccionado entre un gas y un agente capaz de producir gas mediante una reacción química. Preferiblemente, dicha formulación está en un recipiente adecuado para dispensar una espuma al accionar un dispositivo adecuado, tal como una lata de aerosol o recipientes similares.
- En una realización, la presente invención proporciona una composición que comprende los componentes (a) y (b) tal

como se definieron anteriormente, para su uso en el tratamiento o la prevención de la infestación por *Demodex* (demodicosis) y enfermedades y estados relacionados en un sujeto, en la que el uso comprende la administración tópica de dicha composición a la parte del cuerpo del sujeto afectada por demodicosis.

5 Preferiblemente, dicha composición se usa en el tratamiento o la prevención de una enfermedad relacionada con la demodicosis seleccionada de blefaritis, rosácea, conjuntivitis, disfunción de la glándula de Meibomio, blefaroconjuntivitis, ardor de ojos, picazón, irritación, enrojecimiento, hinchazón, chalazión y otros trastornos de los márgenes del párpado. La composición según la invención también es útil para tratar o aliviar estados derivados de la cirugía postocular, tales como trasplantes de córnea, y para quienes se someten a cirugía de cataratas.

10 Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar realizaciones prácticas de la invención, sin intención de limitar su alcance.

15 Son ejemplos no limitativos de la formulación según la presente invención los siguientes:

Ejemplo 1

Formulación para 100 g:

Componentes	Cantidad (%)
Agua	Hasta 100
Pantenol	1,00
Alantoína y/o aloe	0,05 - 1,5
Taurina	1,80
Tris-trometamina	0,235
Ácido bórico	0,30
Betaína de cocamidopropilo	5,00 -15,00
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40, PPG-26 Buteth-26, Trideceth-9	1,00 - 10,00
Terpinen-4-ol	0,1 - 5,00
Aceite esencial de <i>Chamaemelum nobile</i>	0,10
N-hidroximetilglicinato de sodio	0,20
EDTA	0,10
Extracto glicólico de <i>Helychrysum</i>	0,20
Aroma (* si está presente)	0,10*

20 Ejemplo 2: (no forma parte de la invención)

Componentes	Cantidad (%)
Agua	Hasta 100
Terpinen-4-ol	0,1-3
Caprilil/capril glucósido, cocoil glutamato de sodio, poligliceril-5-oleato, caprilato de glicerilo	2,5-3,5
Mezcla de etilhexilglicerina y alcohol fenético	0,8-1,2
Trietanolamina	0,3-0,7
Sal de Na de ácido hialurónico - alto PM	00,1-0,2
EDTA.2Na	0,02-0,07
Gel de <i>aloe vera</i> 1-1 polisacáridos al 10%	0,02-1,5
Pantenol	0,001-1,5
Acetato de vitamina E	0,001-0,6

25 Pruebas de biocompatibilidad

Las pruebas de biocompatibilidad se refieren a la evaluación del dispositivo médico según las directrices establecidas

en la norma EN ISO 10993-1.

En el contexto de la presente invención, según las directrices de la Comisión Europea sobre la aplicación de la Directiva del Consejo 93//CEE, el término "dispositivo médico" se define como:

5 "Cualquier instrumento, aparato, aparato, software, material u otro artículo, ya se use solo o en combinación, incluyendo el software previsto por su fabricante que va a usarse específicamente con fines diagnósticos y/o terapéuticos y necesario para su correcta aplicación, prevista por el fabricante que va a usarse para seres humanos con el fin de:

10

- diagnóstico, prevención, seguimiento, tratamiento o alivio de enfermedades,
- diagnóstico, seguimiento, tratamiento, alivio o compensación por una lesión o discapacidad,
- 15 • investigación, sustitución o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico,
- control de la concepción,

20

y que no logra su principal acción prevista en el cuerpo humano o sobre él por medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos, pero que puede ser asistido en su función por tales medios".

Al decidir si un producto está incluido en el MDD, debe tenerse especialmente en cuenta el modo de acción principal del producto.

25

Normalmente, la función del dispositivo médico se logra por medios físicos (incluyendo la acción mecánica, la barrera física, la sustitución o el apoyo de órganos o funciones corporales...).

La principal acción prevista de un dispositivo médico puede deducirse de los datos científicos sobre el mecanismo de acción y el etiquetado y las afirmaciones del fabricante.

30

La norma ISO 10993 describe:

35

- los principios generales que rigen la evaluación biológica de dispositivos médicos dentro de un procedimiento de gestión de riesgos;
- la categorización general de dispositivos basándose en la naturaleza y duración de su contacto con el cuerpo;
- la evaluación de los datos relevantes existentes de todas las fuentes;
- 40 • la identificación de lagunas en el conjunto de datos disponibles sobre la base de un análisis de riesgos;
- la identificación de conjuntos de datos adicionales necesarios para analizar la seguridad biológica del dispositivo médico;
- 45 • la evaluación de la seguridad biológica del dispositivo médico.

50

La elección de las pruebas y los datos requeridos en una evaluación biológica, y su interpretación, deberán tener en cuenta la composición química de los materiales, incluyendo las condiciones de exposición, así como la naturaleza, grado, frecuencia y duración de la exposición del producto sanitario o sus componentes al cuerpo, permitiendo la categorización de dispositivos para facilitar la selección de pruebas apropiadas. El rigor necesario en la evaluación biológica está determinado principalmente por la naturaleza, grado, duración y frecuencia de la exposición y los peligros identificados para el material.

55

Para los dispositivos médicos según la presente invención en forma de espuma o toallitas, las pruebas apropiadas se refieren a:

Naturaleza del contacto corporal: piel

Duración del contacto: limitada

60

Basándose en estas consideraciones, las pruebas se refieren a:

- Prueba de maximización de hipersensibilidad retardada

- Citotoxicidad
- Prueba de irritación cutánea

5 Pruebas de citotoxicidad

10 El ensayo de citotoxicidad para la formulación del ejemplo 1 se realizó en cultivos de células de fibroblastos L929 tratados con concentraciones escalares (diluciones 1:2 de 5,0 mg/ml) del producto sometido a prueba. Como control positivo se usó dodecilsulfato de sodio (SDS), una sustancia con efectos citotóxicos bien conocidos, mientras que la referencia negativa fue un patrón interno con CI50 > 0,5 mg/ml (sin sustancia citotóxica).

15 Se observó una disminución de la viabilidad celular a las concentraciones sometidas a prueba entre 0,313 y 5,0 mg/ml con una CI50 = 1,164 mg/ml. Un valor de CI50 > 0,5 mg/ml muestra la ausencia de efectos citotóxicos del producto probado en el cultivo de células de fibroblastos.

20 El ensayo de citotoxicidad para la composición del ejemplo 2 se realizó en cultivos de células de fibroblastos L929 tratados con concentraciones escalares (diluciones 1:2 de 5,0 mg/ml) del producto sometido a prueba. Como control positivo se usó dodecilsulfato de sodio (SDS), una sustancia con efectos citotóxicos bien conocidos, mientras que la referencia negativa fue un patrón interno con CI50 > 0,5 mg/ml (sin sustancia citotóxica).

25 No se observó disminución de la viabilidad celular a las concentraciones ensayadas, por tanto, CI50 > 5,0 mg/ml. Un valor de CI50 > 0,5 mg/ml muestra la ausencia de efectos citotóxicos del producto probado en el cultivo de células de fibroblastos.

25 Prueba de eficacia

La eficacia de la composición según la invención se verifica mediante experimentos en las pestañas de sujetos con blefaritis crónica.

30 Los sujetos no estaban usando medicamentos antibacterianos y antiinflamatorios tópicos o sistémicos.

Sólo se estudian las pestañas depiladas de sujetos que contienen *Demodex* vivo.

35 La sensibilidad del *Demodex* al tratamiento puede variar entre sujetos.

Se observan modificaciones en los movimientos y la morfología de los ácaros. Los movimientos de las piernas, el cuerpo y la boca del *Demodex* se observan continuamente bajo el microscopio durante un mínimo de 4 horas (240 minutos). El tiempo de supervivencia se define como el momento en que se añadió el tratamiento al momento en que se detuvo el movimiento. Se compararon los tiempos de supervivencia de los diferentes grupos de tratamientos.

40 Cuando los *Demodex* están vivos se adhieren a las pestañas y cuando mueren tienden a desprenderse de las pestañas.

45 Cuando se usa la composición según la invención, independientemente de la presencia de *Demodex*, los detritos de las pestañas se eliminan o disuelven, dejando las pestañas más limpias.

El tiempo para destruir las larvas fue significativamente menor que el tiempo para adultos.

50 La aplicación de la composición según la invención disminuye significativamente los ácaros que pueden estar presentes en las pestañas de sujetos con blefaritis y elimina cualquier resto de las pestañas.

**REIVINDICACIONES**

1. Composición que comprende una mezcla que comprende o, alternativamente, consiste en:
  - 5 (a) terpinen-4-ol en medios acuosos,
  - (b) PPG-26 buteth-26 (b2), aceite de ricino hidrogenado PEG-40 (b3) y trideceth-9 (b4), y
  - 10 (c) un tensioactivo seleccionado de: betaína de cocamidopropilo, sulfato de lauril éter, sulfosuccinato de lauril éter, y mezclas de los mismos.
2. Composición según la reivindicación 1, en la que el tensioactivo (c) es betaína de cocamidopropilo.
3. Composición según la reivindicación 1 ó 2, en la que la cantidad de terpinen-4-ol está comprendida de desde el 1% hasta el 10% en peso con respecto al peso total de la composición.
4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la razón en peso entre el componente (b) y terpinen-4-ol (a) es de desde 0,1:1 hasta 10:1, preferiblemente desde 1: 1 hasta 7:1.
- 20 5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición comprende dicho tensioactivo (c) en una cantidad de desde el 8% hasta el 15% en peso con respecto al peso total de la composición.
- 25 6. Método para la preparación de la composición según la reivindicación 1-5, que comprende las etapas de:
  - (i) mezclar los componentes (a) y (b) en presencia de agua o un disolvente miscible en agua, y
  - (ii) añadir con agitación el tensioactivo (c) a la mezcla obtenida en la etapa (i).
- 30 7. Método según la reivindicación 6, en el que el tensioactivo (c) es betaína de cocamidopropilo.
8. Método según la reivindicación 6 ó 7, en el que agua o un disolvente miscible en agua en la etapa (i) está presente en una cantidad de desde el 50% hasta el 95% en peso/con respecto al peso total de la mezcla de la etapa (i).
- 35 9. Formulación farmacéutica o cosmética que comprende la composición de las reivindicaciones 1-5, en la que la formulación está en forma de una composición espumable.
- 40 10. Composición según las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en el tratamiento o la prevención de infestación por *Demodex* (demodicosis) y enfermedades y estados relacionados en un sujeto, en la que el uso comprende la administración tópica de dicha composición a la parte del sujeto afectada por demodicosis.
- 45 11. Composición para su uso según la reivindicación 10, en la que la enfermedad relacionada con demodicosis se selecciona de: blefaritis, rosácea, conjuntivitis, disfunción de la glándula de Meibomio, blefaroconjuntivitis, quemazón del ojo, picazón, irritación, enrojecimiento, hinchazón, chalazión y otros trastornos de los márgenes del párpado.