

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 982 239**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/045** (2006.01)

**A61P 33/14** (2006.01)

**A61P 27/02** (2006.01)

**A61K 47/00** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.06.2018** **PCT/EP2018/065564**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.12.2018** **WO18229084**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2018** **E 18732011 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2024** **EP 3638219**

54 Título: **Composición que comprende terpinen-4-ol para el tratamiento de la demodicosis**

30 Prioridad:

**12.06.2017 EP 17175567**

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

**15.10.2024**

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:

**TORNER LASALLE, Elisabet**

ES 2 982 239 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 que comprende terpinen-4-ol para el tratamiento de la demodicosis

Campo técnico de la invención

5 La presente invención versa en general sobre una composición útil para la prevención y el tratamiento de trastornos de la porción externa del ojo, en particular de la blefaritis.

Antecedentes de la invención

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

El término "blefaritis" se refiere a la inflamación del párpado. Es un trastorno ocular común que afecta a varios sujetos y puede ser resultado de diversos procesos patológicos inflamatorios del párpado.

10 La blefaritis puede dividirse en blefaritis anterior y posterior. Blefaritis anterior se refiere a una inflamación alrededor de las pestañas y los folículos, mientras que la blefaritis posterior implica a las glándulas de meibomio. La patofisiología de la blefaritis implica la colonización bacteriana de los párpados, que, a su vez, da lugar a una lesión inflamatoria inmunomediada a los tejidos circundantes.

15 La blefaritis no suele ser una afección grave. Sin embargo, se precisa un tratamiento específico si se quiere que el ojo tenga más comodidad. En poquísimas personas la blefaritis puede ser grave y peligrosa, porque puede dañar los párpados, y el tratamiento puede evitar que se produzcan mayores lesiones.

Las causas de la blefaritis difieren por tipo, ya sea es aguda o crónica y, para estos últimos casos, ya sea que afecte al exterior o a la parte posterior de los párpados. No se entiende la razón subyacente para la afección inflamatoria, relacionándose la "causa", más bien, con observaciones de los procesos de la enfermedad.

20 La blefaritis aguda puede ser ulcerativa o no ulcerativa:

- La blefaritis aguda ulcerativa suele estar causada por una infección, habitualmente bacteriana y por lo general estafilocócica. También es posible una causa viral, como una infección con *Herpes simplex* y *Varicella zoster*.
- La blefaritis aguda no ulcerativa suele ser una reacción alérgica. Ejemplos de esto incluyen la blefarodermatitis atópica, la blefaroconjuntivitis alérgica estacional y la dermatitis-blefaroconjuntivitis.

25 El diagnóstico de la blefaritis suele ocuparse de las formas crónicas. Aunque las descripciones académicas clasifican hasta seis formas específicas de blefaritis crónica, para fines prácticos basta considerar dos grandes tipos según la parte de los párpados afectada:

30 ▪ En la blefaritis anterior, que afecta la parte exterior de la parte frontal de los párpados, hay implicado un proceso de una enfermedad bacteriana (por lo general estafilocócica) o seborreica. No se entiende bien la seborrea; se manifiesta como caspa cuando afecta al cuero cabelludo. A menudo, los pacientes con blefaritis anterior también tienen dermatitis seborreica del rostro y del cuero cabelludo, u otra afección dermatológica denominada acné rosácea.

35 ▪ En la blefaritis posterior, que afecta la parte posterior de la parte frontal de los párpados, hay un problema con las glándulas cercanas a la base de las pestañas (la afección también se denomina disfunción de las glándulas de meibomio, DGM). Las glándulas segregan en exceso su sustancia oleosa o se obstruyen. No se entiende bien la razón de esto, aunque se sospechan causas hormonales, y la afección está asociada a menudo con el acné rosácea. La blefaritis posterior también puede estar asociada con la dermatitis seborreica.

40 Los síntomas de la blefaritis incluyen ardor, ojos llorosos, sensación de cuerpo extraño, párpados rojos, ojos rojos, dolor y visión borrosa. Una exploración física de pacientes con blefaritis puede mostrar a menudo pérdida de pestañas, el taponamiento de las glándulas de meibomio y/o la infección de la conjuntiva. Además, la irritación causada por la blefaritis es a menudo causa de la sequedad ocular. En caso de blefaritis severa, la córnea puede resultar afectada, causando infiltraciones marginales, úlceras marginales y formación de pannus.

45 El uso de cosméticos pesados puede dar origen a los síntomas de la blefaritis. En tales situaciones, aunque se aconseje a las pacientes que dejen de ponerse los cosméticos, normalmente se niegan a hacerlo para mantener el aspecto que desean, y puede producirse un empeoramiento de la blefaritis.

Las principales características de la blefaritis son los siguientes problemas de los párpados: picor, enrojecimiento, descamación y costras.

50 Las costras pueden ser más prominentes al despertar por la mañana: generalmente, todos los síntomas tienden a empeorar en ese momento.

Las quejas también incluyen:

Sensaciones de ardor, picor, irritación o de que hay un cuerpo extraño o arenilla en los ojos.

Humectación excesiva de los ojos, lagrimeo (epífora, producción excesiva de lágrimas).

5

Al contrario, ojos secos (especialmente con blefaritis posterior).

Pegajosidad de los ojos.

10

Sensibilidad excesiva a la luz (fotofobia).

Intolerancia al uso de lentes de contacto.

15

La blefaritis no es un problema que ponga en riesgo la visión, pero puede dar lugar a una visión disminuida, que puede ir y venir.

La afección suele afectar a ambos ojos: es bilateral, y aunque esté presente en un solo ojo, esto puede llevar a un médico a sospechar un diagnóstico alternativo.

20

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

La blefaritis mixta es seborreica con estafilococos asociados. Los pacientes que padecen blefaritis como consecuencia de una infestación ocular por ácaros *Demodex* a menudo refieren varios síntomas, como una sensación de cuerpo extraño, enrojecimiento y picor. Los síntomas pueden volverse lo suficientemente graves como para que el paciente pueda requerir cirugía para lograr alivio.

25

Sin embargo, a menudo, hasta los tratamientos invasivos como la cirugía no llegan a dar lugar a una mejoría significativa y/o se recae en la infestación por ácaros *Demodex*.

Los ácaros *Demodex* (en lo sucesivo, "*Demodex*"), clase arácnidos y orden *Acarina*, son ectoparásitos alargados. Entre una amplia gama de especies documentadas, solo dos, *D. folliculorum* y *D. brevis*, se encuentran en la superficie del cuerpo humano y son los ectoparásitos más comunes que infestan la unidad filosebácea de la piel. El *D. folliculorum* adulto se encuentra comúnmente en pequeños folículos pilosos. *D. brevis* penetra más profundamente en la glándula sebácea de la pestaña y la glándula de meibomio. A menudo, ambas especies de *Demodex* coexisten en la misma zona de la piel y tienden a juntarse en el rostro, las mejillas, la frente, la nariz y el conducto auditivo externo, en donde su hábitat y su 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 pasada por alto, de hasta el 74% de los casos de blefaritis.

35

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

40

Generalmente, el *Demodex* es tratado actualmente con la administración tanto sistémica como tópica de parasiticidas. Por ejemplo, el *Demodex* ocular en seres humanos se trata mediante la práctica diaria de frías del margen del párpado con champú diluido solo o combinado con pomada de óxido de mercurio al 1%, gel de metronidazol al 2% o gel de pilocarpina en la base de las pestañas por la noche. Los informes oftalmológicos demostraron una drástica disminución en el recuento de *Demodex* observado durante la exploración de seguimiento.

45

Sin embargo, hasta la fecha, ningún informe ha demostrado que estos tratamientos maten realmente al *Demodex in vitro* y ningún agente terapéutico ha erradicado por completo el *Demodex* ocular en menos 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 frías de los párpados con champú diluido, solo o combinado con pomada de óxido de mercurio al 1%, gel de metronidazol al 2% o gel de pilocarpina.

50

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

55

Las solicitudes de patente WO06119174 A1 y WO09032773 A2 describen el uso de una composición tópica que comprende aceite del árbol del té (TTO, por sus siglas en inglés), tal como un champú de TTO y una friga, para el tratamiento *in vivo* de la infestación de ácaros *Demodex*. Dichas solicitudes de patente WO06119174 A1 y

WO09032773 A2 indican que componentes específicos del TTO, como el terpenen-4-ol y la carvona, son activos contra el *Demodex in vitro*.

5 Tighe, S. y otros (TVST 2013, vol. 2, nº 7, artículo 2, páginas 1-8) describen un ensayo de eliminación de *Demodex in vivo* en un solo paciente usando un limpiador de párpados que contiene terpinen-4-ol, agua e ingredientes secundarios para contribuir a la disolución del ingrediente activo y refieren que el terpinen-4-ol puede tener menor solubilidad y, por ende, menor potencia, cuando se mezcla con otros ingredientes. Tighe y otros también documentan que se han observado reacciones alérgicas cuando se usa 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 del TTO.

10 Los preparados farmacéuticos en forma de espuma son particularmente adecuados para su aplicación a la zona del párpado y dan lugar a una acción más prolongada que otras formas, como toallitas y gotas. Por estas razones, sería particularmente ventajoso preparar una espuma que contenga terpinen-4-ol, o extractos de TTO, para su administración tópica.

15 Sin embargo, los presentes inventores han descubierto que la preparación de formulaciones tópicas que comprenden dichos ingredientes activos de TTO supone un reto particularmente notable, dada la poca estabilidad y la dificultad de formar espuma de las composiciones, en particular las que contienen terpinen-4-ol.

El objetivo de la presente invención es proporcionar una composición para ser usada en el tratamiento y/o la prevención de infestaciones con ácaros *Demodex* y de blefaritis relacionadas con *Demodex* que es estable, tolerable y sin los inconvenientes de los medicamentos actualmente disponibles.

20 El objetivo de la presente invención también es proporcionar una composición para ser usada en un procedimiento de tratamiento y/o prevención de infestaciones con ácaros *Demodex* y de blefaritis relacionadas con *Demodex* que está en una forma de administración adecuada para ser aplicada a la piel, a la dermis, a la epidermis y/o a la zona de los párpados. Las formas de administración adecuadas están representadas por espuma, toallitas y gotas.

25 La presente invención proporciona una composición que contiene terpinen-4-ol en una forma farmacéutica o una forma de administración que es adecuada para una administración tópica en la zona periocular o sobre la piel, y que es estable, tolerable y puede ser fácilmente aplicada.

La composición de la presente invención es una composición farmacéutica, una composición para un dispositivo médico o una composición cosmética.

30 En un aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende una mezcla que comprende o, alternativamente, consta de:

(a) terpinen-4-ol;

(b) una mezcla que comprende o, alternativamente, consta de glucósido de caprilo/caprilo (b5), cocoil glutamato de sodio (b6), oleato de poliglicerilo-5 (b7), caprilato de glicerilo (b8), y

35 (c) que, opcionalmente, también comprende cocamidopropil betaína.

En una realización, la presente invención versa sobre una formulación farmacéutica o cosmética que comprende dicha composición, preferiblemente en forma de una composición espumable, una composición líquida o una composición sólida, como una toallita impregnada con dicha composición.

40 En otra realización, la presente invención versa sobre un procedimiento para la preparación de la composición definida anteriormente, en presencia de cocamidopropil betaína (c), que comprende las etapas de:

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

(ii) agregar con agitación cocamidopropil betaína (c) a la mezcla obtenida mediante la etapa (i).

45 La presente invención proporciona además la composición definida anteriormente para ser usada en el tratamiento o la prevención de la infestación por *Demodex* (demodicosis) y enfermedades y afecciones relacionadas definidas en las reivindicaciones en un sujeto, comprendiendo el uso la administración tópica de dicha composición a una parte de un sujeto afectado por demodicosis. Preferiblemente, las partes físicas del sujeto afectado por demodicosis son el párpado, las pestañas y el contorno del ojo.

50 La composición de la presente invención puede ser usada para el tratamiento de *Demodex* en seres humanos o en animales, como mascotas.

En el contexto de la presente invención, el contenido de un ingrediente en una mezcla se refiere al peso del ingrediente con respecto al peso total de la mezcla, a no ser que se especifique algo distinto.

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

5 En el contexto de la presente invención, los términos formulación y composición se usan de forma intercambiable cuando no se divulga algo distinto.

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

10 En particular, se descubrió 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, formando un sistema de dos fases, aunque esté en presencia de emulsionantes y tensioactivos usados comúnmente.

15 Los presentes inventores descubrieron que los tensioactivos comúnmente usados, a pesar de tener un número alto de equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB, por sus siglas en inglés), no proporcionan una solución estable de terpinen-4-ol en medios acuosos. Por ejemplo, se obtuvo un sistema de dos fases en presencia de Tween® 20 en una relación de peso con respecto a terpinen-4-ol de hasta 5:1.

20 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, concretamente al menos uno escogido entre polisorbato 80 (b1), éter butílico-26 PPG-26 (b2), aceite de ricino hidrogenado PEG-40 (b3), éter tridecílico-9 (b4), glucósido de caprililo/caprililo (b5), cocoil glutamato de sodio (b6), oleato de poliglicerilo-5 (b7), caprilato de glicerilo (b8), caprilato de poliglicerilo-4 (b9), glutamato de decil glucósido (b10), diglicerina (b11) y mezclas de los mismos.

Las composiciones según la invención son físicamente estables —es decir, claras, transparentes y sin precipitados—, y sustancialmente retienen el contenido inicial del ingrediente inicial.

25 La composición de la presente invención comprende glucósido de caprililo/caprililo (b5), cocoil glutamato de sodio (b6), oleato de poliglicerilo-5 (b7) y caprilato de glicerilo (b8).

Según la invención, la composición comprende el ingrediente (b), que es una mezcla que comprende o, alternativamente, consta de glucósido de caprililo/caprililo (b5), cocoil glutamato de sodio (b6), oleato de poliglicerilo-5 (b7) y caprilato de glicerilo (b8).

30 El polisorbato 80 (b1) (número CAS 9005-65-6) es un tensioactivo y emulsionante no iónico sintético, a menudo usado en alimentos y cosméticos, que es un líquido amarillo hidrosoluble viscoso. Los nombres químicos completos para el polisorbato 80 son monooleato de sorbitán polioxietileno (20), o (x)-sorbitán mono-9-octadecenoato poli(oxi-1,2-etanodilo). El polisorbato 80 está disponible comercialmente con diversos nombres comerciales, como Tween® 80. El polisorbato 80 se usa comúnmente como emulsionante en alimentos y cosméticos y se usa como estabilizante para formulaciones acuosas de medicamentos para una administración parenteral.

35 El éter butílico-26 PPG-26 (b2) (número CAS 9065-63-8 o 9038-95-3) es un polímero sintético preparado a partir de compuestos químicos pequeños denominados monómeros, que forma parte de una clase de polímeros indicada generalmente como éteres butílicos de PPG (éteres butílicos de PEG/PPG, polietileno-propilenglicol, éter monobutílico). Dichos polímeros se usan generalmente en formulaciones cosméticas para mejorar el aspecto y el tacto del cabello aumentando el volumen del cabello, su flexibilidad o su brillo, o mejorando la textura del cabello que ha resultado dañado físicamente o por un tratamiento químico. También mejoran el aspecto de la piel seca o dañada reduciendo la descamación y restaurando su flexibilidad. Los éteres butílicos de PPG contribuyen a formar emulsiones reduciendo la tensión superficial de las sustancias que han de emulsionarse.

40 Los éteres butílicos de PPG están fabricados de cantidades iguales de monómeros de óxido de etileno y de óxido de propileno, y la reacción se inicia por la adición de alcohol butílico. El primer número en el nombre indica el número medio de unidades de óxido de propileno, mientras que el segundo número indica el número medio de unidades de óxido de etileno; por ende, los éteres butílicos-26 PPG-26 contienen un número medio de 26 unidades de propileno y 26 unidades de etileno.

45 El aceite de ricino hidrogenado PEG-40 (b3) (número CAS 61788-85-0) es el polietilenglicol derivado del aceite de ricino hidrogenado, y es un líquido de color ámbar ligeramente viscoso que tiene de forma natural un olor ligeramente graso. Los aceites de ricino hidrogenados de PEG se producen a partir de aceite de ricino hidrogenado. El aceite de ricino hidrogenado PEG-40 tiene una relación molar promedio de 40 moles EO. El aceite de ricino se obtiene mediante prensado en frío de semillas de la planta *Ricinus communis* seguido por la clarificación del aceite por calor. Se usa en cosmética y productos de belleza como ingrediente emulsionante, tensioactivo y de fragancia.

El éter tridecílico-9 (b4) (número CAS 38471-49-7 o 24938-91-8) es un éter de polietilenglicol de alcohol tridecílico, también indicado como éter tridecílico PEG-9, polioxietilen(9)-tridecil éter, monoéter de tridecilo etilenglicol), generalmente usado como agente tensioactivo y/o emulsionante en formulaciones cosméticas.

5 Preferiblemente, la composición de la invención comprende agua como disolvente, más preferiblemente entre 20% y 90%, aún más preferiblemente entre 70% y 85%, de agua en peso con respecto al peso total de la composición.

La composición de la invención es estable también en caso de un alto contenido o concentración de terpinen-4-ol.

En una realización de la invención, la cantidad de terpinen-4-ol está comprendida entre 0,01% y 10% en peso con respecto al peso total de la composición, más preferiblemente entre 0,1% y 5% en peso.

10 En una realización preferida, la cantidad de terpinen-4-ol está entre 0,1% y 10%, más preferiblemente entre 1% y 5% o entre 1% y 2,5%, en peso con respecto al peso total de la composición.

En una realización de la invención, la relación en peso entre el ingrediente (b) y el terpinen-4-ol (a) está entre 0,01:1 y 10:1.

En una realización preferida, la relación en peso entre el ingrediente (b) y el terpinen-4-ol (a) está entre 0,1:1 y 10:1; preferiblemente entre 1: 1 y 7: 1, entre 2:1 y 5:1 o entre 3:1 y 4,5:1.

15 La composición según la invención es adecuada para la preparación de medicaciones tópicas, como una formulación farmacéutica líquida o una formulación líquida para un dispositivo médico —por ejemplo, una solución, una suspensión, una loción, gotas oculares y formas similares—, una dosificación 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 rascador, un emplasto, un parche y formas similares.

20 En particular, la composición según la invención es adecuada para impregnar un sustrato sólido (por ejemplo, una toallita o un pañuelo) o ser absorbida en el mismo cuando está en forma o en el estado físico de un líquido.

La composición según la invención está en forma o en el estado físico de una espuma (composición espumable), un líquido, un sólido o un gel.

25 En una realización preferida, la composición según la invención se usa para impregnar una toallita o un pañuelo que es adecuado para ser aplicado en la zona ocular o, alternativamente, sobre la piel, la epidermis o la dermis.

Los inventores descubrieron que las siguientes combinaciones de ingredientes son particularmente ventajosas para la preparación de toallitas o pañuelos que contienen la composición según la invención, para obtener estabilidad, disponibilidad y administración eficiente del principio activo de terpinen-4-ol al sitio de la acción antiparasitaria prevista.

30 Preferiblemente, la composición según la invención está en forma de pañuelo o toallita y comprende glucósido de caprililo/caprilo (b5), cocoil glutamato de sodio (b6), oleato de poliglicerilo-5 (b7), caprilato de glicerilo (b8) o una mezcla de los mismos.

35 En una realización preferida, la composición está en forma o en el estado físico de un líquido y el al menos un ingrediente (b) es una mezcla que comprende o, alternativamente, consta de glucósido de caprililo/caprilo (b5), cocoil glutamato de sodio (b6), oleato de poliglicerilo-5 (b7) y caprilato de glicerilo (b8).

40 Dicha mezcla (b), que comprende glucósido de caprililo/caprilo (b5), cocoil glutamato de sodio (b6), oleato de poliglicerilo-5 (b7) y caprilato de glicerilo (b8), está disponible, por ejemplo, como un producto comercial comercializado con el nombre de Symbio@solv clear, de Dr. Straetmans GmbH. La composición del producto comercial Symbio@solv clear es la siguiente: glucopiranos-D, oligómeros, glucósidos de decilo-octilo; agua; 1,2,3-propanotriol, homopolímero, (Z)-9-octadecenoato; ácido glutámico-L, derivados acílicos de N-coco, sales monosódicas; ácido octanoico, monoéster con glicerol; ácido cítrico (nombre INCI: glucósidos de caprililo/caprilo; agua; oleato de poliglicerilo-5; cocoil glutamato de sodio; caprilato de glicerilo; ácido cítrico; CAS: 500-220-1; 231-791-2; polímero; 269-087-2; 247-668-1 ; 201-069-1).

45 El glucósido de caprililo/caprilo (b5) es un poliglucósido de alquilo (número CAS 68515-73-1) y es un tensioactivo no iónico suave solubilizante obtenido de materias primas renovables: alcoholes grasos y glucosa de origen vegetal. Glucósido de caprililo/caprilo.

El cocoil glutamato de sodio ((b6), número CAS 68187-32-6 o 68187-30-4) es un tensioactivo suave y ecológico.

50 El oleato de poliglicerilo-5 (b7) es un éster de ácido oleico y un polímero de glicerina que contiene un promedio de 5 unidades de glicerina (número CAS 86529-98-8 o 9007-48-1) y se usa principalmente como tensioactivo suave y respetuoso con el medioambiente.

El caprilato de glicerilo (b8), número CAS 26402-26-6, es un tensioactivo no iónico fabricado de un 100% de fuentes renovables, a través de la esterificación de glicerina de fuentes oleosas vegetales y ácidos grasos de cadena media, por ejemplo de aceite de coco y/o de nuez de palma.

5 El caprilato de poliglicerilo-4 (b9) es un monoéster de ácido caprílico y poliglicerol, generalmente usado como solubilizante en composiciones cosméticas para solubilizar aceites naturales y emolientes lipófilos, y basado al 100% en materias primas renovables.

El glutamato de decil glucósido (b10) (número CAS 113114-16-2) y la diglicerina (b11) (un poliol purísimo con cuatro grupos hidroxilo producidos mediante reacción con glicerina, número CAS 59113-36-9) se usan también como emulsionantes respetuosos con el medioambiente en composiciones cosméticas.

10 Un objeto superior de la presente invención es un sustrato sólido que comprende la composición según la presente invención, en donde dicha composición en forma o en el estado físico de un líquido impregna el sustrato sólido o es absorbida por el mismo; preferiblemente, el sustrato sólido es una toallita o un pañuelo.

15 En una realización preferida, el sustrato sólido comprende la composición de la invención, en donde dicho al menos un ingrediente (b) es una mezcla que comprende o, alternativamente, consta de glucósido de caprilo/caprilato (b5), cocoil glutamato de sodio (b6), oleato de poliglicerilo-5 (b7) y caprilato de glicerilo (b8), tal como el producto comercial Symbio@solv clear descrito anteriormente.

20 El sustrato sólido de la invención es para ser usado en un procedimiento de tratamiento o prevención de infestación por *Demodex* (demodicosis), una enfermedad relacionada con la demodicosis o una afección relacionada con la demodicosis en un sujeto necesitado del mismo, en donde dicha composición se usa mediante administración tópica.

En una realización preferida, la composición de la invención está en forma de una composición espumable o una espuma.

25 En el contexto de la presente invención, la expresión "composición espumable" indica una mezcla que es adecuada para ser transformada en una espuma, por ejemplo tras la adición de un agente soplador, tal como una sustancia que sea un gas a la temperatura a la que se forma la espuma, o una sustancia capaz de producir gas mediante una reacción química. Generalmente, tales composiciones se ponen en un recipiente hermético, tal como una bombona convencional de gas, para su distribución tras el accionamiento de un dispositivo de liberación de espuma.

30 Como ejemplos no limitantes, agentes químicos sopladores pueden ser isocianato y agua (para poliuretanos), azo-, hidrazina y otros materiales a base de nitrógeno (para espumas termoplásticas y elastoméricas), bicarbonato sódico (también conocido como polvos de hornear, usado en espumas termoplásticas). Aquí se forman productos gaseosos y otros subproductos por una o más reacciones químicas, promovidas por el proceso o por el calor exotérmico del polímero que reacciona. 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. Se usa hidruro de titanio pulverizado como agente espumante en la producción de espumas metálicas, ya que se descompone formando gas hidrógeno y titanio a elevadas temperaturas. Para el mismo propósito se usa el hidruro de circonio (II).

35 Una vez formados, los compuestos de bajo peso molecular nunca volverán a convertirse en el o los agentes originales sopladores; es decir, la reacción es irreversible.

40 Alternativamente, la composición según la invención puede ser espumada mediante la adición de aire a presión moderada, por ejemplo mediante una bomba de espumado operada de forma manual, como en una botella de espumado comúnmente usada para distribuir jabones, productos farmacéuticos y productos domésticos.

45 Se descubrió que la adición de un tensioactivo, tal como una sustancia anfótera y/o aniónica, puede actuar como un "potenciador de espuma" para mejorar la liberación y/o la estabilidad de la composición de la invención en forma de espuma, contribuyendo a facilitar su aplicación y mejorando el efecto terapéutico global del medicamento. Preferiblemente, dicha sustancia anfótera se deriva de una dialquilaminoalquilamina, o lauramidopropil betaína o 2-[3-(dodecanoilamino)propil(dimetil)azaniol]-acetato y/o la sustancia aniónica es lauril éter sulfato, lauril éter sulfosuccinato o mezclas de los mismos.

Más preferiblemente, dicha sustancia anfótera es un derivado del cocamidopropilo, tal como la cocamidopropil betaína o la hidroxisultaína. En una realización preferida, dicha sustancia anfótera es cocamidopropil betaína.

50 En una realización preferida, la composición según la presente invención comprende además un tensioactivo (c) seleccionado entre cocamidopropil betaína, lauril éter sulfato, lauril éter sulfosuccinato y mezclas de los mismos. En una realización, dicho tensioactivo (c) está presente en la composición en una cantidad comprendida entre 1% y 25% en peso con respecto al peso total de la composición; preferiblemente en una cantidad entre 8% y 15% en peso, más preferiblemente en una cantidad entre 5% y 20% en peso.

5 La cocamidopropil betaína (CAPB, número CAS 61789-40-0) es una mezcla de compuestos orgánicos estrechamente relacionados derivados del aceite de coco y dimetilaminopropilamina. La CAPB está disponible como una solución amarilla pálida viscosa y se usa como tensioactivo en productos de cuidado personal. La principal parte de la molécula, el grupo ácido láurico, se deriva del aceite de coco. La cocamidopropil betaína se usa en cosméticos y productos de cuidado personal, como el champú, como tensioactivo de intensidad media.

Preferentemente, dicha sustancia anfótera está presente en la composición de la invención en una cantidad que varía preferiblemente en una cantidad entre 8% y 15%, más preferiblemente entre 10% y 12%, en peso con respecto al peso total de la composición.

10 La composición según la presente invención puede comprender opcionalmente otros ingredientes como agentes tampón (por ejemplo, tris-(hidroximetil) aminometano, trietanolamina), agentes antifibróticos (por ejemplo, taurina), humectantes (por ejemplo, pantenol, alantoína, hialuronato de sodio), agentes antimicrobianos (por ejemplo, hidroximetil glicinato de sodio), agentes inhibidores de metales (por ejemplo, el ácido etilendiaminotetraacético o EDTA, por sus siglas en inglés), conservantes como la mezcla de etilhexilglicerina y alcohol fenetílico, sales inorgánicas (por ejemplo, cloruro sódico), extractos naturales de plantas (como extractos de *Chamomilla romana*,  
15 *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 la persona experta en la técnica.

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

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

25 En una realización preferible, la composición según la invención comprende, además de (a) terpinen-4-ol y (b) una mezcla que comprende o, alternativamente, consta de glucósido de caprilo/caprilo (b5), cocoil glutamato de sodio (b6), oleato de poliglicerilo-5 (b7) y caprilato de glicerilo (b8), ácido hialurónico o sus sales, como la sal de sodio, gel de *Aloe vera* y pantenol o pantenol-D.

30 En una realización más preferible, la composición según la invención está en forma o en estado físico de un líquido que impregna o es absorbido por un sustrato sólido, tal como una toallita o un pañuelo, y comprende, además de (a) terpinen-4-ol y (b) una mezcla que comprende o, alternativamente, consta de glucósido de caprilo/caprilo (b5), cocoil glutamato de sodio (b6), oleato de poliglicerilo-5 (b7) y caprilato de glicerilo (b8), ácido hialurónico o sus sales, como la sal de sodio, gel de *Aloe vera* y pantenol o pantenol-D.

35 En una realización preferible adicional, la composición según la invención está en forma o en estado físico de un líquido que impregna o es absorbido por un sustrato sólido, tal como una toallita o un pañuelo, y comprende, además de (a) terpinen-4-ol y (b) una mezcla que comprende o, alternativamente, consta de glucósido de caprilo/caprilo (b5), cocoil glutamato de sodio (b6), oleato de poliglicerilo-5 (b7) y caprilato de glicerilo (b8), y también ácido hialurónico o sus sales, como la sal de sodio, gel de *Aloe vera* y pantenol o pantenol-D y una mezcla de etilhexilglicerina y alcohol fenetílico.

40 Dicha mezcla de etilhexilglicerina y alcohol fenetílico está disponible comercialmente, por ejemplo, con el nombre de Sensiva®PA20 distribuida por Schülke (nombre INCI: etilhexilglicerina, alcohol fenetílico; CAS: 70445-33-9; 60-12-8).

Composición comparativa A

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 (b3), éter butílico-26 PPG-26 (b2), éter tridecílico-9 (b4)	1,0 -12,00
Terpinen-4-ol	0,1 a 5%
Otros ingredientes	Hasta 5%

Siguen ejemplos de la formulación (o composición) según la presente divulgación:

45



## ES 2 982 239 T3

Ejemplo comparativo 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
Cocamidopropil betaína	5,00 - 15,00
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40, éter butílico-26 PPG-26, éter tridecílico-9	1,00 - 10,00/1,5 - 15,00
Terpinen-4-ol	0,1-5,00
Aceite esencial de <i>Chamaemelum nobile</i>	0,10
N-hidroxi metilglicinato de sodio	0,20
EDTA	0,10
Extracto glicólico de <i>Helychrysum</i>	0,20
Aroma (* si está presente)	0,10*

Ejemplo 2 (según la invención reivindicada):

Componentes	Cantidad (%)
Agua	Hasta 100
Terpinen-4-ol	1-5; 1,5-3,5
Glucósido de caprilo/caprilo, cocoil glutamato de sodio, oleato de poliglicerilo-5, caprilato de glicerilo (+ácido cítrico)	1-5; 2-3,5
Mezcla de etilhexilglicerina y alcohol fenetílico	0,1-2; 0,3-1,5
Trietanolamina	0,1-1,5; 0,2-0,7
Sal de Na de ácido hialurónico - alto PM	0,01-0,5; 0,02-0,3
EDTA .2Na	0,01-0,1; 0,02-0,07
Polisacáridos del gel de <i>Aloe vera</i> 1-1 al 10%	0,01-2; 0,02-1,5
Pantenol	0,001-2,5; 0,05-1,5
Acetato de vitamina E	0,001-0,9; 0,005-0,6

Las toallitas de algodón "TOALLITAS ESTÉRILES con terpinen-4-ol, hialuronato de sodio y *Aloe vera*" están empapadas en la siguiente solución:

MATERIAS PRIMAS	Funciones	Número CAS	%
AGUA PURIFICADA	Disolvente	7732-18-5	90-95
SAL DE SODIO DE EDTA	Quelante	6381-92-6	0,01-0,10
SENSIVA PA 20: alcohol fenetílico, etilhexilglicerina (estabilizada con alfatocoferol)	Agente conservante y humectante suave	60-12-8, 70445-33-9, 7695-91-2	0,05-1,5
POLISACÁRIDOS DEL JUGO DE HOJAS DE <i>ALOE BARBADENSIS</i> AL 10%	Agente humectante y lubricante	85507-69-3	0,01-0,1
PANTENOL	Humectante	81-13-0	0,0005-0,002
SAL DE SODIO DEL ÁCIDO HIALURÓNICO	Agente lubricante y humectante	9004-61-9	0,05-0,20
TRIETANOLAMINA 99%	Equilibrador del pH	102-71-6	0,50-1,5
SYMBIO®SOLV CLEAR: Glucósido de caprilo/caprilo; aqua; oleato de poliglicerilo-5; cocoil glutamato de sodio; caprilato de glicerilo; ácido cítrico	Solubilizante	68515-73-1, 7732-18-5, 86529-98-8, 68187-30-4, 26402-26-6, 77-92-9	2-3
ACETATO DE TOCOFERIL	Conservante	7695-91-2	0,0005-0,003
TERPINEN-4-OL	Conservante	562-74-3	2-3

5 En una realización, la presente invención versa sobre un procedimiento para la preparación de la composición definida anteriormente que comprende la etapa de:

(i) mezclar los componentes (a) y (b) en presencia de agua o de un disolvente miscible con el agua.

Preferiblemente, cuando la composición comprende, además, cocamidopropil betaína (c), el procedimiento de la presente invención comprende así, además, la etapa de:

(ii) agregar con agitación cocamidopropil betaína (c) a la mezcla obtenida mediante la etapa (i).

10 Se descubrió que, para la preparación de una composición que comprende cocamidopropil betaína (c), el orden de adición es importante para garantizar la estabilidad física de la composición. De hecho, tras la mezcla de (a), (b) y la cocamidopropil betaína (c), generalmente se obtiene una suspensión opalescente, que acaba dando lugar a un

sistema no homogéneo. Por eso la cocamidopropil betaína (c) se añade después de haber mezclado los componentes (a) y (b) en presencia de agua o de un disolvente miscible con el agua.

5 Los inventores descubrieron que puede obtenerse una solución clara y estable tras la adición de cocamidopropil betaína a una mezcla de los ingredientes (a) y (b) formada de antemano. Por ejemplo, a escala de laboratorio, se mezclaron en agua y se agitaron durante aproximadamente 30 minutos terpinen-4-ol y una mezcla de éter butílico-26 PPG-26 (b2), aceite de ricino hidrogenado PEG-40 (b3) y éter tridecílico-9 (b4). Entonces se añadió cocamidopropil betaína y se obtuvo una solución clara, cuya estabilidad se verificó.

Preferiblemente, en el procedimiento de la invención, en la etapa (i), hay presente agua o un disolvente miscible con el agua en una cantidad entre 50 y 95% en peso con respecto al peso total de la mezcla de la etapa (i).

10 En una realización, la presente invención versa sobre una formulación farmacéutica o cosmética que comprende la composición definida anteriormente, preferiblemente en forma de una composición espumable, una composición líquida o una composición sólida, tal como una toallita impregnada con dicha composición.

15 Preferiblemente, la formulación de la invención está en forma de una composición espumable, que además comprende al menos un agente de espumación, tal como, sin limitación, un agente soplador seleccionado entre un gas y un agente capaz de producir gas mediante una reacción química. Dicha formulación está preferiblemente en un recipiente adecuado para distribuir espuma tras el accionamiento de un dispositivo adecuado, tal como una lata de aerosol o recipientes similares.

20 En una realización, la presente invención proporciona una composición que comprende los ingredientes (a) y (b) definidos en las reivindicaciones para su uso en el tratamiento o la prevención de una infestación de *Demodex* (demodicosis) y enfermedades y afecciones relacionadas en un sujeto, comprendiendo el uso la administración tópica de dicha composición a la parte del cuerpo del sujeto afectada por la demodicosis o por enfermedades relacionadas con la demodicosis o por trastornos relacionados con la demodicosis. Preferiblemente, la composición de la presente invención para ser usada en un procedimiento de tratamiento mencionado anteriormente es administrada tópicamente sobre la piel, la dermis, la epidermis, la zona ocular y/o la zona de los párpados en donde se expresen la demodicosis o enfermedades relacionadas con la demodicosis o trastornos relacionados con la demodicosis.

30 La enfermedad relacionada con la demodicosis se selecciona entre blefaritis, rosácea, conjuntivitis, disfunción de las glándulas de meibomio, blefarconjuntivitis, ardor de los ojos, picor, irritación, enrojecimiento, hinchazón, chalación, ojo seco y otros trastornos de los márgenes de los párpados. La composición según la invención también es útil para tratar o aliviar afecciones derivadas de la cirugía postocular, como los trasplantes de córnea y para las personas que se someten a cirugía por cataratas.

La composición de la presente invención, en cualquiera de las formas o los estados físicos descritos con anterioridad, es una composición farmacéutica, una composición para un dispositivo médico o una composición cosmética.

35 Se proporcionan los ejemplos siguientes para ilustrar realizaciones prácticas de la invención.

Ejemplo comparativo 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
Cocamidopropil betaína	5,00 - 15,00
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40, éter butílico-26 PPG-26, éter tridecílico-9	1,00 - 10,00/1,5 - 15,00
Terpinen-4-ol	0,1-5,00
Aceite esencial de <i>Chamaemelum nobile</i>	0,10
N-hidroxi metilglicinato de sodio	0,20
EDTA	0,10
Extracto glicólico de <i>Helychrysum</i>	0,20
Aroma (* si está presente)	0,10*

Ejemplo 2:

Componentes	Cantidad (%)
Agua	Hasta 100

## ES 2 982 239 T3

Componentes	Cantidad (%)
Terpinen-4-ol	1-5; 1,5-3,5
Glucósido de caprilo/caprilo, cocoil glutamato de sodio, oleato de poliglicerilo-5, caprilato de glicerilo (+ácido cítrico)	1-5; 2-3,5
Mezcla de etilhexilglicerina y alcohol fenetílico	0,1-2; 0,3-1,5
Trietanolamina	0,1-1,5; 0,2-0,7
Sal de Na de ácido hialurónico - alto PM	0,01-0,5; 0,02-0,3
EDTA .2Na	0,01-0,1; 0,02-0,07
Polisacáridos del gel de <i>Aloe vera</i> 1-1 al 10%	0,01-2; 0,02-1,5
Pantenol	0,001-2,5; 0,05-1,5
Acetato de vitamina E	0,001-0,9; 0,005-0,6

### Pruebas de biocompatibilidad

Las pruebas de biocompatibilidad se refieren a la evaluación del dispositivo médico según las pautas establecidas en el estándar EN ISO 10993-1.

- 5 En el contexto de la presente invención, según las pautas de la Comisión Europea en cuanto a la aplicación de la directriz 93/EEC del Consejo, la expresión "dispositivo médico" se define como:  
"Cualquier instrumento, aparato, dispositivo, soporte lógico, material u otro artículo, ya sea que se use solo o en combinación, incluyendo el soporte lógico que su fabricante prevé que se use específicamente con fines diagnósticos y/o terapéuticos y necesario para su debida aplicación, que el fabricante prevé que sea usada para seres humanos con fines de:

- 10
- diagnóstico, prevención, monitorización, tratamiento o alivio de la enfermedad,
  - diagnóstico, monitorización, tratamiento, alivio de una enfermedad o discapacidad o compensación de la misma,
  - 15 – investigación, reemplazo o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico,
  - control de la concepción,

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

- 20 Al decidir si un producto está incluido en la directriz de dispositivos médicos (MDD, por sus siglas en inglés), se tendrá en cuenta en particular el modo principal de acción del producto.

Normalmente, se logra la función del dispositivo médico a través de medios físicos (incluyendo una acción mecánica, una barrera física, una sustitución de órganos o funciones corporales o el soporte de los mismos...).

- 25 La principal acción prevista de un dispositivo médico puede deducirse de los datos científicos relativos a su mecanismo de acción y del etiquetado y las reivindicaciones del fabricante.

El estándar ISO 10993 describe:

- los principios generales que gobiernan la evaluación biológica de los dispositivos médicos dentro de un proceso de gestión de riesgos;
- 30 – la categorización general de los dispositivos en función de la naturaleza y la duración de su contacto con el cuerpo;
- la evaluación de datos relevantes existentes procedentes de todas las fuentes;
- 35 – la identificación de lagunas en el conjunto de datos disponibles en función de un análisis de riesgos;
- la identificación de conjuntos de datos adicionales necesarios para analizar la seguridad biológica del dispositivo médico;
- 40 – la evaluación de la seguridad biológica del dispositivo médico.

- 45 La elección de las pruebas y los datos requeridos en una evaluación biológica, y su interpretación, tendrán en cuenta la composición química de los materiales, incluyendo las condiciones de exposición, así como la naturaleza, el grado, la frecuencia y la duración de exposición del dispositivo médico o sus constituyentes al cuerpo, permitiendo la categorización de dispositivos para facilitar la selección de las pruebas apropiadas. El rigor necesario en la evaluación biológica se determina principalmente por la naturaleza, el grado, la duración y la frecuencia de la exposición y los peligros identificados para el material.

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

Naturaleza del contacto con el cuerpo: piel

5 Duración del contacto: limitada

En función de estas consideraciones las pruebas se refieren a:

- Prueba de maximización sobre la hipersensibilidad retardada
- Citotoxicidad
- Prueba de irritación de la piel
- Estabilidad microbiológica

10

Pruebas de citotoxicidad

15 El ensayo de citotoxicidad para la formulación del Ejemplo 1 se llevó a cabo en cultivos celulares de fibroblastos L929 tratados con concentraciones escalares (disoluciones 1:2 partiendo de 5,0 mg/ml) del producto sometido a prueba. Como control positivo se usó dodecil sulfato de sodio (SDS, por sus siglas en inglés), sustancia con efectos citotóxicos muy conocidos, mientras que la referencia negativa fue un estándar interno con CI50 > 0,5 mg/ml (sin sustancia citotóxica).

20 Se observó una disminución en la viabilidad celular a las concentraciones objeto de 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 sometido a prueba sobre el cultivo celular de fibroblastos.

25 El ensayo de citotoxicidad para la composición del Ejemplo 2 se llevó a cabo en cultivos celulares de fibroblastos L929 tratados con concentraciones escalares (disoluciones 1:2 partiendo de 5,0 mg/ml) del producto sometido a prueba. Como control positivo se usó dodecil sulfato de sodio (SDS), sustancia con efectos citotóxicos muy conocidos, mientras que la referencia negativa fue un estándar interno con CI50 > 0,5 mg/ml (sin sustancia citotóxica).

30 No se observó ninguna disminución en la viabilidad celular a las concentraciones objeto de prueba; por lo tanto, CI50 > 5,0 mg/ml. Un valor de CI50 > 0,5 mg/ml muestra la ausencia de efectos citotóxicos del producto sometido a prueba sobre el cultivo celular de fibroblastos.

Prueba de maximización sobre la hipersensibilidad retardada

Se llevó a cabo una prueba de hipersensibilidad retardada (prueba de maximización en cobayas, abreviado GPMT por sus siglas en inglés) según ISO 10993-10:2010 para la fórmula del Ejemplo 2 (muestra de prueba) con el objetivo de identificar sus efectos sensibilizantes.

35 En la prueba de maximización en cobayas se usaron 15 cobayas, 10 de las cuales fueron tratadas con el elemento de prueba y 5 fueron usadas como grupo de control. La GPMT consta de una fase de inducción y una fase de provocación.

En la fase de inducción, se trataron a cobayas con 3 pares de inyecciones intradérmicas (cada dosis de 0,1 ml) subdivididas de la siguiente manera:

- 40 – 1ª emulsión estable de adyuvante completo de Freund (FCA, por sus siglas en inglés) en inyección de cloruro sódico 50:50 (v:v);
- 2ª muestra de prueba para los animales tratados, inyección de cloruro sódico para los animales de control;
- 45 – 3ª muestra de prueba diluida 50:50 (v:v) con emulsión estable de FCA e inyección de cloruro sódico (50%) para los animales tratados, inyección de cloruro sódico diluido 50:50 (v:v) con emulsión estable de FCA e inyección de cloruro sódico (50%) para los animales de control.

6 días después de efectuar las inyecciones intradérmicas —tratadas y de control—, se realizó una aplicación local en todos los animales masajeando 0,5 ml de lauril sulfato de sodio al 10% en vaselina.

50 7 días después de efectuar las inyecciones intradérmicas, se aplicó un parche de 8 cm<sup>2</sup>/animal de la muestra de prueba a la piel en 10 animales tratados durante 48 horas.

Se efectuó el mismo tratamiento en el grupo de control usando una inyección de cloruro sódico.

- 5 En la fase de provocación, 21 días después del comienzo del tratamiento de todos los animales, tanto los tratados como los de control, la fase de provocación se llevó a cabo aplicando un parche de 8 cm<sup>2</sup>/animal de la muestra de prueba en el costado derecho y 0,5 ml de inyección de cloruro sódico en el costado izquierdo. El vendaje se dejó durante 24 horas. Cuarenta y ocho y 72 horas después del inicio de la fase de provocación se evaluaron las reacciones de los animales tanto tratados como de control. Los resultados se interpretaron según el estándar ISO 10993-10.
- En los animales de control no se observó ninguna anomalía.
- En los animales tratados con la muestra de prueba según la invención no se observó ninguna anomalía; por tanto, la formulación del Ejemplo 2 (muestra de prueba) no es sensibilizante.
- 10 Prueba de irritación de la piel
- La prueba de irritación de la piel según el estándar ISO 10993-10:2010 para la formulación del Ejemplo 2 (muestra de prueba) se llevó a cabo con el objetivo de identificar efectos irritantes.
- La prueba de irritación de la piel se llevó a cabo a través de una aplicación semioclusiva; la muestra de prueba se aplicó sobre la piel intacta de 3 conejos, en la zona dorsal, tanto en el lado izquierdo como en el derecho.
- 15 Se trataron la zona caudal derecha y la zona craneal izquierda de cada animal con la muestra de prueba (parches humectados de 25mm × 25 mm). La zona craneal derecha y la zona caudal izquierda se trataron con una gasa humectada no irritante (25mm × 25 mm), usadas como control.
- Las reacciones se evaluaron 1 hora después de la retirada de los parches y se volvieron a evaluar 24, 48 y 72 horas después de la exposición.
- 20 Después de 1 y 24 horas desde el tratamiento, se observó un ligero eritema en los sitios tratados en todos los animales. Después de 48 horas desde la retirada de los vendajes, se detectó un ligero eritema en los sitios tratados de dos animales. No se detectó nada anómalo en todos los sitios de control durante la ejecución de la prueba.
- No se detectó nada anómalo en todos los sitios tratados 72 horas después del tratamiento.
- 25 Índice primario de irritación de la piel (TRATADA - CONTROL): 0,56; por tanto, la formulación del Ejemplo 2 (muestra de prueba) es ligeramente irritante para la piel (resultados interpretados según el estándar ISO 10993-10:2010).
- Estabilidad microbiológica
- La prueba de provocación para la formulación del Ejemplo 2 (muestra de prueba) se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la estabilidad microbiológica. La prueba de provocación consiste en un intento de reproducir en laboratorio la agresión microbiana que sufre un producto en su vida.
- 30 Las fases de la prueba de provocación son las siguientes:
- contador microbiano preliminar en las muestras que han de tratarse
  - preparación de los microorganismos para el inóculo
  - inóculo de las muestras
  - comprobar a intervalos preestablecidos la supervivencia de los microorganismos
  - evaluación de los resultados.
- 40 Se usaron las siguientes cepas seleccionadas de microorganismos:
- Gram -: *Pseudomonas* y *Enterobacteriaceae*
  - Gram +: *Staphylococcus* y *Micrococcus*
  - Levaduras: *Candida*
  - Mohos: *Aspergillus* y *Penicillium*.
- 45
- 50 Se considera adecuada la eficacia del sistema de conservación cuando se nota una disminución en el tiempo del número de microorganismos capaz de crear colonias. En particular, para la muestra de prueba se observó (valores UFC/g para cada bacteria en función del tiempo) una reducción considerable ya a los 2 días después del inóculo y

una disminución creciente hasta el 28º día después del inóculo. Según los resultados obtenidos, la formulación del Ejemplo 2 (muestra de prueba) tiene un riesgo bajo; por tanto, es un "sistema de conservación apropiado".

#### Prueba de eficacia

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

Los sujetos no usaban medicamentos antibacterianos ni antiinflamatorios tópicos ni sistémicos.

Solo se estudian pestañas depiladas de sujetos que contienen *Demodex* vivos.

La sensibilidad de los ácaros *Demodex* al tratamiento puede variar entre sujetos.

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

15 Cuando los ácaros *Demodex* están vivos se aferran a las pestañas, y cuando mueren tienden a desprenderse de las pestañas.

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

El tiempo requerido para matar las larvas fue significativamente menor que el requerido para matar los ácaros adultos.

20 La aplicación de la composición según la invención disminuye significativamente los ácaros que puede haber presentes en las pestañas de sujetos con blefaritis y elimina cualquier desecho de las pestañas.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende una mezcla que comprende o, alternativamente, consta de:
  - (a) terpinen-4-ol, y
  - 5 (b) una mezcla que comprende o, alternativamente, consta de: glucósido de caprililo/caprilo (b5), cocoil glutamato de sodio (b6), oleato de políglicerilo-5 (b7), caprilato de glicerilo (b8);
 y, opcionalmente, al menos un aditivo y/o un excipiente de calidad farmacéutica o cosmética.
2. La composición según la reivindicación 1 en donde la cantidad de terpinen-4-ol está comprendida entre 0,01% y 10% en peso con respecto al peso total de la composición.
- 10 3. La composición según la reivindicación 2 en donde la cantidad de terpinen-4-ol está comprendida entre 0,1% y 5% en peso con respecto al peso total de la composición.
4. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde la relación en peso entre el ingrediente (b) y el terpinen-4-ol (a) está entre 0,01:1 y 10:1.
- 15 5. La composición según la reivindicación 4 en donde la relación en peso entre el ingrediente (b) y el terpinen-4-ol (a) está entre 0,1:1 y 10:1, preferiblemente entre 1:1 y 7:1.
6. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde dicha composición comprende, además, un tensioactivo (c) que se selecciona del grupo que comprende o, alternativamente, consta de: cocamidopropil betaína, lauril éter sulfato, lauril éter sulfosuccinato y mezclas de los mismos.
- 20 7. La composición según la reivindicación 6 en donde dicho tensioactivo (c) está en una cantidad comprendida entre 1% y 25% en peso con respecto al peso total de la composición; preferiblemente en una cantidad comprendida entre 8% y 15% en peso.
8. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde la composición está en forma o un estado físico de líquido, sólido o gel.
- 25 9. La composición según la reivindicación 8 en donde dicha composición está en forma o un estado físico de líquido y en donde dicho al menos un ingrediente (b) es dicha mezcla que comprende o, alternativamente, consta de glucósido de caprililo/caprilo (b5), cocoil glutamato de sodio (b6), oleato de políglicerilo-5 (b7), caprilato de glicerilo (b8).
10. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde dicha composición es para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una infestación por *Demodex* (demodicosis), de una enfermedad relacionada con la demodicosis o de un trastorno relacionado con la demodicosis en un sujeto necesitado de la misma, en donde dicha composición se usa mediante administración tópica, en donde la enfermedad relacionada con la demodicosis y/o el trastorno relacionado con la demodicosis se seleccionan del grupo que comprende o, alternativamente, consta de: blefaritis, rosácea, conjuntivitis, disfunción de las glándulas de meibomio, blefaroconjuntivitis, ardor de los ojos, picor, irritación, enrojecimiento, hinchazón, chalación, ojo seco y otros trastornos de los márgenes de los párpados.
- 35 11. Un sustrato sólido que comprende la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en donde dicha composición en forma o en el estado físico de un líquido es absorbida sobre el sustrato sólido o impregnada en el mismo.
12. El sustrato sólido según la reivindicación 11 en donde dicho sustrato sólido es una toallita o un pañuelo.
- 40 13. Un procedimiento para la preparación de la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 que comprende una etapa de:
  - (i) mezclar los componentes (a) y (b) en presencia de agua o de un disolvente miscible con el agua.
- 45 14. El procedimiento según la reivindicación 13 en donde dicha agua o dicho disolvente miscible con el agua en la etapa (i) está presente en una cantidad entre 50% y 95% en peso con respecto al peso total de la mezcla de la etapa (i).