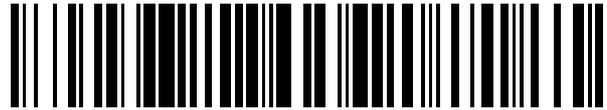


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 522**

21 Número de solicitud: 201100637

51 Int. Cl.:

A61L 12/12 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

28.05.2011

43 Fecha de publicación de la solicitud:

11.12.2012

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:

11.12.2012

71 Solicitantes:

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA (50.0%)
Molinos de Agua, s/n
38200 La Laguna, Tenerife, ES y
UNIVERSIDAD DE GRANADA (50.0%)

72 Inventor/es:

García-Granados López de Hierro, Andrés y
Carrillo de Albronz, Antonio Osuna

54 Título: **COMPOSICIÓN PARA EL MANTENIMIENTO DE LENTES DE CONTACTO QUE RESULTA EFECTIVA FRENTE A ACANTHAMOEBA SSP.**

57 Resumen:

Composición para el mantenimiento de lentes de contacto que resulta efectiva frente a Acanthamoeba spp, empleando ácido maslínico como principio activo y a bajas concentraciones. Se consigue eliminar a estas amebas en forma quística y trofozoito, se evita que las mismas se desenquisten o que degraden tejido corneal, sin causar toxicidad alguna a la córnea.

ES 2 392 522 A1

DESCRIPCIÓN

Composición para el mantenimiento de lentes de contacto que resulta efectiva frente a *Acanthamoeba spp.*

SECTOR DE LA TÉCNICA

5

La presente invención se relaciona con dos sectores, por un lado, la farmacología y por otro con el sector farmacéutico y más concretamente con soluciones de mantenimiento de lentes de contacto. Se describe una composición efectiva para el tratamiento de parásitos oculares causantes de queratitis del género *Acanthamoeba*.

10

ESTADO DE LA TÉCNICA

15

El ácido maslínico (2-alfa,3-betadihidroxi-28-carboxioleanano), también denominado ácido crataególico, es un ácido raro, si bien está presente en más de 20 plantas distintas. En particular, el ácido maslínico se encuentran abundantemente en la cera de la piel de las aceitunas [The Lipids of Olea-Europaea .4. Pentacyclic Triterpene Acids in Olives, Bianchi, G., Pozzi, N., Vlahov, G., Phytochemistry, 37(1), 205-207, (1994)]. Una patente desarrollada la Universidad de Granada [Procedimiento de aprovechamiento industrial de los ácidos 3β-hidroxiolean-12-en-28-óico (oleanólico) y 2α,3β-dihidroxiolean-12-en-28-óico (maslínico) contenidos en los subproductos de la molturación de la aceituna, P9601652] permite obtener industrialmente este ácido, a partir de subproductos sólidos de la molturación industrial de la aceituna. Así, hoy en día se dispone de al menos una fuente asequible y prácticamente inagotable de este ácido.

20

25

30

El interés por la actividad biológica del ácido maslínico lo demuestra el gran número de patentes a nivel internacional. Entre otras, Antitumor agent US20030355201 20030131; Apoptosis inductor (WO2002JP13663 20021226); Antiobestic foods and drinks (WO2002JP11608 20021107); External agent for the skin and whitening agent (US20020259323 20020930); Antiobesity drugs and materials thereof

(WO2002JP07709 20020730); Drugs for vascular lesion (WO2002JP03189 20020329), Antitumor food or beverage (WO2001JP11374 20011225) o Utilización del ácido maslínico como antiparasitario frente a protozoos del Phylum Apicomplexa (P200502349). Además, se ha comprobado el efecto que este
 5 producto tiene en las proteasas extracelulares secretadas por protozoos como *Toxoplasma gondii* (De Pablos, L. M.; González, G.; Rodríguez, R.; García-Granados, A.; Parra, A.; Osuna, A. Journal Of Natural Products, 2010 73(5):831-634.).

10 Las amebas de vida libre, consideradas por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de Atlanta (CDC, EEUU), dentro del grupo de protozoos emergentes, conforman un grupo de patógenos oportunistas con alta relevancia, tanto para la salud humana como veterinaria. En este grupo se encuentran: *Acanthamoeba spp.*, *Balamuthia mandrillaris*, *Naegleria fowleri* y *Sappinia*
 15 *diploidea*. Las amebas de vida libre del género *Acanthamoeba* tienen una distribución cosmopolita y han sido aisladas de una amplia variedad de hábitats.

Debido a su distribución en la naturaleza, su contacto con el hombre es un hecho evidente. Se ha observado que hasta un 85 % de poblaciones inmunocompetentes
 20 poseen anticuerpos frente a *Acanthamoeba* (Lorenzo-Morales J, Ortega Rivas A.; Foronda P.; Abreu N.; Ballart D.; Martínez Carretero E.; Valladares B. Mol Biol Parasitol 2005; 95 (4): 273-27; Brindley N, Matin A, Khan NA Exp Parasitol 2009, 121(3):254-256). Las patologías que *Acanthamoeba* puede llegar a causar en el hombre están relacionadas con la vía de entrada en el organismo y, sobre todo,
 25 con el estado inmunológico del paciente. Así, en pacientes inmunodeprimidos pueden causar encefalitis o infecciones diseminadas mientras que en individuos inmunocompetentes son causantes de queratitis amebianas. Cabe destacar que los individuos mayoritariamente afectados en el caso de las queratitis amebianas, son individuos inmunocompetentes usuarios de lentes de contacto (Marciano-Cabral F y
 30 Cabral G Clin Microbiol Rev 2003 16(2): 273-307).

La incidencia de casos de queratitis por *Acanthamoeba* ha aumentado en los últimos años. En EEUU, el Center for Diseases Control and Prevention, CDC, de Atlanta ha destacado el reciente e importante aumento de esta patología en el país

(Morbidity and Mortality Weekly Report 2007). En otros países el número de casos ha aumentado hasta seis veces entre 2006 y 2007 (Carvalho, R. (2009) *Twenty years of acanthamoeba keratitis*. *Cornea*. Jun; 28(5):516-9).

5 La razón de este aumento de casos no está muy clara. Sin embargo, existen evidencias de que las soluciones de mantenimiento multiuso para lentes de contacto, que son muy populares entre los usuarios debido a la facilidad de su uso, no son efectivas frente a *Acanthamoeba* [Shoff, M (2008), *Variable Responses of Acanthamoeba Strains to Three Multipurpose Lens Cleaning Solutions*. *Optometry and Vision Science*, 84(3):202-207]. Desafortunadamente, no se requieren pruebas a los fabricantes que demuestren la eficacia de los productos que comercializan frente a *Acanthamoeba* debido a que este patógeno oportunista está considerado como una causa rara de queratitis [Saviola JF (2007) *Contact lens safety and the FDA: 1976 to the present*. *Eye Contact Lens* 33: 404–409]

15

El proceso de patogénesis de *Acanthamoeba* se inicia con la adhesión de la ameba a la célula hospedadora, seguido de la secreción de proteasas extracelulares (principalmente serín-proteasas) y finalmente fagocitosis y/o muerte directa de la célula hospedadora. Recientemente, se ha demostrado que las serín-proteasas extracelulares de *Acanthamoeba* juegan un papel esencial en este proceso y de hecho, si se inhiben los genes de estas proteasas, las amebas no son capaces de degradar tejido corneal [Lorenzo-Morales J; Ortega Rivas A.; Foronda P.; Abreu N.; Ballart D.; Martínez Carretero E.; Valladares B. 2005 *Mol Biol Parasitol* 2005; 95 (4): 273-277]. En los últimos años, se ha demostrado que estas proteasas están relacionadas con los procesos de enquistamiento y desenquistamiento de estas amebas [Bouyer S, Rodier MH, Guillot A, Héchard Y. *Exp Parasitol*. 2009 Sep; 123(1):90-4; Lorenzo-Morales J, Martín-Navarro CM, López-Arencibia A, Santana-Morales MA, Afonso-Lehmann RN, Maciver SK, Valladares B, Martínez-Carretero E. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Dec; 54(12):5151-5]. Por lo tanto, y tras estos estudios previos realizados principalmente en nuestro centro, queda claro que la búsqueda de una molécula o principio activo con propiedades inhibitorias frente a serín-proteasas, podría dar una solución al problema de falta de tratamientos efectivos frente a estos patógenos.

30

Para resolver el problema de falta de tratamiento para las queratitis por *Acanthamoeba* se han empleado numerosos principios activos. Así, los primeros tratamientos descritos fueron agentes antifúngicos no específicos, aminoglucósidos (Neomicina), imidazoles (Clotrimazol, Miconazol, Ketoconazol), polimixinas (Polimixina B) y Propamidina, que requieren una prolongada aplicación, generalmente con alta toxicidad y controvertida penetración estromal y actividad cisticida [Visvesvara GS. Amebic meningoencephalitis and keratitis: challenges in diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2010 Dec; 23(6):590-4. Review.].

10 La primera quimioterapia con éxito fue la asociación de dibromopropamidina, isotionato de propamidina y neomicina descrito por Wright en 1985 (Wright P, Warhurst D, Jones BR. *Acanthamoeba* keratitis successfully treated medically. *Br J Ophthalmol* 1985; 69: 778-82.).

15 Posteriormente dos antisépticos catiónicos Clorhexidina y Polihexametil Biguanida (PHMB) mostraron ser efectivos contra las diferentes formas del ciclo de vida de *Acanthamoeba*, trofozoito y quiste [Silvany E, Dougherty JM, McCulley JP. Effect of contact lens preservatives on *Acanthamoeba*: *Ophthalmology* 1991; 98: 854-7.; Kilvington S, Anthony Y, Davies DJG, Meakin BJ. Effect of contact lens disinfectants against *Acanthamoeba* cysts. *Rev Infect Dis* 1991; 13: (s414-s415);
 20 Silvany RE, Dougherty JM, McCulley JP, Wood TS, Bowman RW, Moore MB. The effect of currently available contact lens disinfection systems on *Acanthamoeba castellanii* and *Acanthamoeba polyphaga*. *Ophthalmology* 1990; 97: 286-90]. Este tratamiento es importante dado que se pudo eliminar a los quistes que permanecen
 25 en el estroma corneal y que reactivan la enfermedad. Por ello la introducción de Clorhexidina y PHMB en 1992, resultó un notable éxito para el manejo clínico de la queratitis por *Acanthamoeba*, lográndose junto al Propamidina isothionate 0,1% (Brolene®), mejorar más su efectividad [Radford CF, Lehmann OJ, Dart JKG. *Acanthamoeba* keratitis: Multicentre survey in England 1992-1996. *Br J Ophthalmol*
 30 1998; 82: 1387-92.; Elder MJ, Dart JKG, Kilvington S, Seal DV, Hay J, Kirkness CM. Chemotherapy for *Acanthamoeba* keratitis. *Lancet* 1995; 345: 791-2].

Los tratamientos realizados de forma tópica, con la combinación de isotionato de propamidina al 0,1% (Brolene®) y PHMB al 0,02% y una duración del tratamiento

médico de 2 a 11 meses, consiguieron erradicar la infección por *Acanthamoeba* en el 100% de los casos. En aquellos casos donde las lesiones causadas por la parasitación son importantes, se hace necesario el trasplante corneal [Donoso R, Mura C, and López M, *Acanthamoeba* keratitis treated with propamidine and polyhexamethylbiguanide. Rev. Med. Chile, Apr. 2002, vol.130, no.4, p.396-401].

Recientemente, se ha demostrado que las concentraciones de biguanidas (PHMB y chlorhexidina) presentes en las soluciones de mantenimiento no son lo suficientemente elevadas como para eliminar a *Acanthamoeba*, además estas biguanidas a partir de determinadas concentraciones son tóxicas para el tejido corneal de ahí que la solución no está en este grupo de moléculas [Martín-Navarro CM, Lorenzo-Morales J, Cabrera-Serra MG, Rancel F, Coronado-Álvarez NM, Piñero JE, Valladares B J Med Microbiol 2008 57:1399-1404].

15 DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: Curva de inhibición de crecimiento de *Acanthamoeba* (en % a 96h) por acción del ácido maslínico obtenida mediante el método basado en la oxidoreducción del Alamar Blue. El eje de abscisas representa la concentración de ácido maslínico en µg/ml.

Figura 2: Determinación del efecto del ácido maslínico en el número de quistes de una muestra. En la figura se observa que no existe una relación lineal entre la concentración de producto y el número de células eliminadas, estabilizándose el efecto a partir de una concentración a partir del 0.0016.

OBJETO DE LA INVENCION

El objeto de esta invención es una composición para el mantenimiento de lentes de contacto frente a *Acanthamoeba spp* que comprende ácido maslínico. En particular, se trata de una composición que comprende una solución salina isotónica tamponada a pH 7.2-7.6 y una cantidad de ácido maslínico empleada, comprendida entre 0.0016 y 0.004%, preferentemente entre 0.003 y 0.004%.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención permite eliminar la presencia de parásitos oculares del género *Acanthamoeba*, evita que las mismas se desenquisten y que degraden tejido corneal, sin causar toxicidad alguna a la córnea empleando ácido maslínico como principio activo y a bajas concentraciones

Mediante un ensayo colorimétrico (siguiendo el Alamar Blue assay descrito en Martín-Navarro CM, Lorenzo-Morales J, Cabrera-Serra MG, Rancel F, Coronado-Álvarez NM, Piñero JE, Valladares B J Med Microbiol 2008 57:1399-1404), se calculó la IC₅₀ y la IC₉₀ (concentración del principio activo que inhibe el crecimiento del 50 % y 90 % de la población celular) para el ácido maslínico frente a cepas de *Acanthamoeba*.

La composición para el mantenimiento de lentes de contacto frente a *Acanthamoeba spp*, objeto de la invención, comprende una solución salina isotónica tamponada a pH 7.2-7.6 a la que se le ha incorporado ácido maslínico en una concentración comprendida entre 0.0016 y 0.004%, preferentemente entre 0.003 y 0.004%. La utilización de cantidades superiores de ácido maslínico no presentan mejores efectos, por lo que no puede considerarse que exista una relación dosis-dependiente, tal y como se observa en la Figura 2.

Una sustancia se considera citotóxica cuando supera una tasa mayor del 35%. [Lorenzo-Morales J, Martín-Navarro CM, López-Arencibia A, Santana-Morales MA, Afonso-Lehmann RN, Maciver SK, Valladares B, Martínez-Carretero E. Therapeutic potential of a combination of two gene-specific small interfering RNAs against clinical strains of *Acanthamoeba*. Antimicrob Agents Chemother. 2010 Dec;54(12):5151-5].

Las experiencias realizadas muestran una citotoxicidad del 18.09 ± 0.73 % a IC₅₀ y de 31.63 ± 3.22 a IC₉₀, lo que indica nula o baja toxicidad de este producto, y lo hace apropiado para el tratamiento tanto de la forma quística como del trofozoito de

amebas, frente a alternativas previas como las biguanidas, altamente tóxicas para el epitelio corneal.

Las soluciones amortiguadoras, también conocidas como muelles buffer o tampón,
5 son disoluciones que por el agregado de cantidades moderadas de ácidos o bases fuertes mantienen prácticamente constante el pH.

MODOS DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION

10 **Ejemplo 1.-** Solución salina isotónica tamponada a pH 7.2-7.6 con ácido maslínico al 0.004 %

Esta solución proporcionó una excelente respuesta obteniendo una inhibición del crecimiento del 90% de la población celular (IC90), es decir, el 90% de la
15 población celular no es capaz de dividirse, y por otro lado, esta solución permite eliminar el 90 % de la población amebiana en menos de 96 h.

20 **Ejemplo 2.-** Solución salina isotónica tamponada a pH 7.2-7.6 con ácido maslínico al 0.002 %

Esta solución proporcionó una excelente respuesta obteniendo una inhibición del crecimiento del 50% de la población celular, es decir, el 50% de la población celular no es capaz de dividirse.

25 **Ejemplo 3.-** Solución salina isotónica tamponada a pH 7.2-7.6 con ácido maslínico al 0.0016 %

30 Esta solución proporcionó una excelente respuesta obteniendo una inhibición del crecimiento del 25% de la población celular.

Estas concentraciones propuestas son válidas tanto para la forma quística como de trofozoito de estas amebas.

35 De esta forma, se obtiene una solución que impide que las amebas se multipliquen, penetren en el tejido corneal o entren en su estadio de resistencia, forma quística, debido a que la droga elimina tanto a los quistes como a los trofozoitos, en una concentración muy baja, sin toxicidad, frente a las soluciones de mantenimiento
40 conocidas.

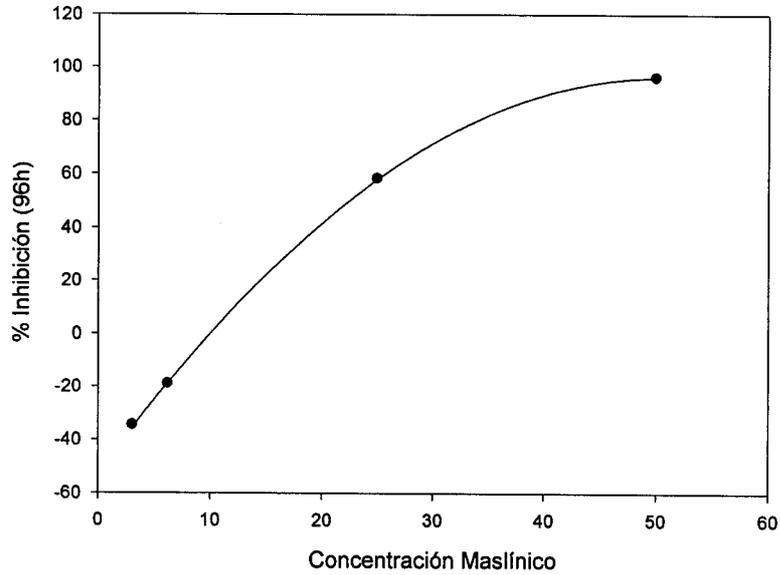
REIVINDICACIONES

1.- Composición para el mantenimiento de lentes de contacto que resulta efectiva frente a *Acanthamoeba spp* que comprende ácido maslínico en una concentración
5 comprendida entre 0.0016 y 0.004 %.

2.- Composición para el mantenimiento de lentes de contacto que resulta efectiva frente a *Acanthamoeba spp* que comprende una solución salina isotónica tamponada a pH 7.2-7.6 y una cantidad de ácido maslínico comprendida entre el
10 0.0016 y 0.004 %.

3.- Composición para el mantenimiento de lentes de contacto que resulta efectiva frente a *Acanthamoeba spp* según reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque la cantidad de ácido maslínico empleada está comprendida entre el 0.003 y 0.004 %.

15



$IC_{25} = 0,00157$; $IC_{50} = 0,00225$; $IC_{90} = 0,00405$; $R^2 = 0,9999$

Figura 1

Efecto Ácido Maslínico en Quistes

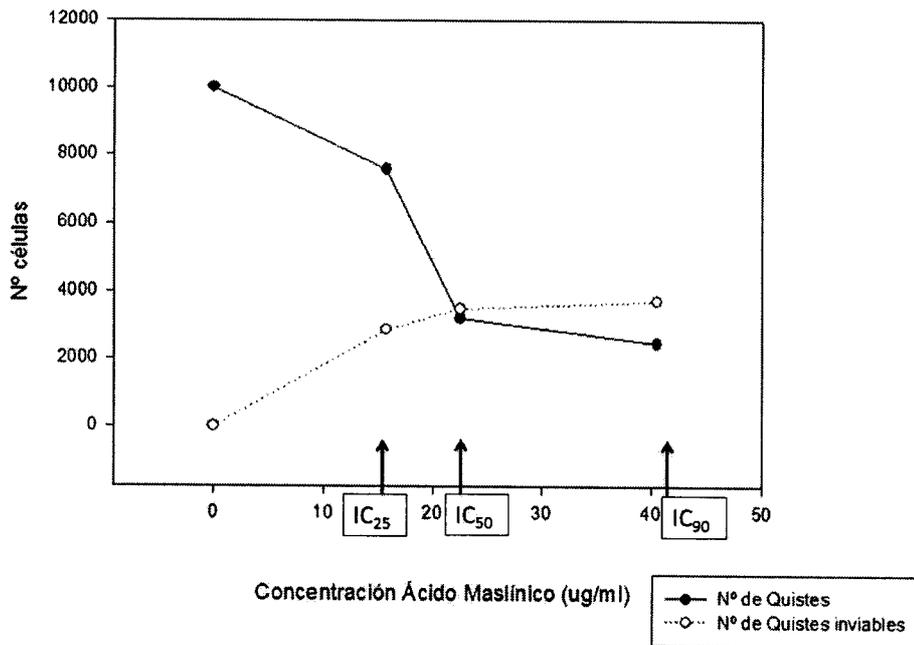


Figura 2



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201100637

②② Fecha de presentación de la solicitud: 28.05.2011

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
Y	ES 2282027 A1 (UNIV GRANADA) 01.10.2007, todo el documento. Ver, por ejemplo, página 2, líneas 5-14; reivindicación 3.	1-3
Y	BOUYER S et al. Acanthamoeba castellanii: Proteins involved in actin dynamics, glycolysis, and proteolysis are regulated during encystation. EXPERIMENTAL PARASITOLOGY, 20090901 NEW YORK, NY, US. Vol. 123, No. 1, Páginas: 90-94. Ver resumen y páginas 93-95 (apartado 3.4. -Biochemical role of the identified proteins-).	1-3
Y	ES 2131467 A1 (UNIV GRANADA) 16.07.1999, todo el documento. Ver, por ejemplo, página 2 "Estado de la técnica" y páginas 2 y 3 "Explicación de la invención".	1-3
Y	LORENZO-MORALES et al. RNA interference (RNAi) for the silencing of extracellular serine proteases genes in Acanthamoeba: Molecular analysis and effect on pathogenicity. MOLECULAR AND BIOCHEMICAL PARASITOLOGY, 20051101 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL. Vol. 144, No. 1, Páginas: 10-15. Ver página 14, último párrafo y página 15, 2º párrafo.	1-3
A	ES 2140329 A1 (UNIV GRANADA) 16.02.2000, todo el documento.	1-3

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
27.03.2012

Examinador
A. Maquedano Herrero

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61L12/12 (2006.01)

A61K31/19 (2006.01)

A61K9/08 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61L, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, XPESP, NPL, BIOSIS, CA

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 27.03.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-3	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-3	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	ES 2282027 A1 (UNIV GRANADA)	01.10.2007
D02	BOUYER S et al. Acanthamoeba castellanii: Proteins involved in actin dynamics, glycolysis, and proteolysis are regulated during encystation. EXPERIMENTAL PARASITOLOGY, 20090901 NEW YORK, NY, US. Vol. 123, No. 1, Páginas: 90-94. Ver resumen y páginas 93-95 (apartado 3.4. -Biochemical role of the identified proteins-)	
D03	ES 2131467 A1 (UNIV GRANADA)	16.07.1999
D04	LORENZO-MORALES et al. RNA interference (RNAi) for the silencing of extracellular serine proteases genes in Acanthamoeba: Molecular analysis and effect on pathogenicity. MOLECULAR AND BIOCHEMICAL PARASITOLOGY, 20051101 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL. Vol. 144, No. 1, Páginas: 10-15. Ver página 14, último párrafo y página 15, 2º párrafo.	
D05	ES 2140329 A1 (UNIV GRANADA)	16.02.2000

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud reivindica una composición para el mantenimiento de lentes de contacto para eliminar la presencia de parásitos oculares del género *Acanthamoeba*, evitando que los mismos se desenquisten y que degraden tejido corneal, empleando ácido maslínico como principio activo a bajas concentraciones.

La invención se basa en el hecho de que los parásitos de este género necesitan liberar determinadas enzimas de la categoría serín-proteasa para llevar a cabo la fagocitosis y/o muerte celular de las células del tejido corneal. Por otro lado, el ácido maslínico inhibe a las serín-proteasas. De esta forma, la utilización de este principio activo en la composición para el mantenimiento de las lentes de contacto, conlleva la eliminación del efecto patógeno de los parásitos del género *Acanthamoeba*.

D01 describe la utilización de ácido maslínico como inhibidor de serín-proteasas en una composición para el tratamiento de enfermedades provocadas por protozoos de distintos géneros.

D02 se refiere a la relación de las serín-proteasas con la patogenicidad de los parásitos del género *Acanthamoeba*.

D03 reivindica el uso de ácido maslínico como inhibidor de serín-proteasas en el tratamiento de enfermedades provocadas por protozoos del género *Cryptosporidium*.

D04 describe la relación directa entre la acción patógena de los parásitos del género *Acanthamoeba* y la liberación de serín-proteasas extracelulares al medio en la queratitis.

Así, del estado de la técnica más cercano, se conoce la relación patogenicidad *Acanthamoeba*-serín- proteasas. Por otro lado, también es conocido el efecto inhibitor del ácido maslínico sobre la actividad serín-proteasa de protozoos. Parece obvio, así, para un experto en la materia combinar estos dos hechos para neutralizar, de esta manera, el efecto patogénico de los parásitos de este género sobre el ser humano (sea de forma directa o indirecta).

Por todo ello, se considera que las reivindicaciones 1-3 cumplen el requisito de novedad en el sentido del artículo 6.1 de la Ley 11/1986 por no haberse encontrado una composición para el mantenimiento de lentes de contacto basada en el ácido maslínico. Sin embargo, se considera que dichas reivindicaciones no cumplen el requisito de actividad inventiva en el sentido del artículo 8.1 de la Ley 11/1986.