

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 271**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/32** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2006.01)  
**A61K 47/26** (2006.01)  
**A61K 47/18** (2006.01)  
**A61Q 19/00** (2006.01)  
**A61K 8/34** (2006.01)  
**A61K 8/60** (2006.01)  
**A61K 8/42** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2006 E 12159243 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2013 EP 2465493**

54 Título: **Composiciones tópicas para la prevención y tratamiento de la irritación de las células de la mucosa**

30 Prioridad:

**16.05.2005 IL 16860305**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.12.2013**

73 Titular/es:

**RESDEVCO RESEARCH AND DEVELOPMENT  
CO. LTD. (100.0%)  
P.o.b. 3338  
91033 Jerusalem, IL**

72 Inventor/es:

**DIKSTEIN, SHABTAY**

74 Agente/Representante:

**ÁLVAREZ LÓPEZ, Fernando**

**ES 2 433 271 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**

Composiciones tópicas para la prevención y tratamiento de la irritación de las células de la mucosa.

## 5 REFERENCIA A PUBLICACIÓN RELACIONADA

Esta es una solicitud divisional de la patente europea N.º EP1888024.

## 10 CAMPO Y ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona una nueva combinación de sustancias tópicamente activas para la prevención y alivio del daño celular causado por conservantes, detergentes o fármacos, utilizada en composiciones farmacéuticas, cosméticas o veterinarias tópicas.

15 Muchas sustancias se aplican tópicamente a las membranas mucosas de humanos o animales para alterar la apariencia del sujeto, para protegerlo del medio ambiente o para producir un cambio biológico en el tejido con fines terapéuticos, preventivos o cosméticos. Estas sustancias pueden denominarse genéricamente «productos tópicos» e incluyen aquellas sustancias que se aplican por vía tópica como cosméticos, fármacos tópicos con o sin receta y muchos otros productos como jabones y detergentes.

20 Los productos tópicos se encuentran en diversas formas como sólidos, líquidos, suspensiones, semisólidos (como cremas, geles, pastas o «stick»), polvos o líquidos finamente dispersos como aerosoles o nebulizadores. Entre los ejemplos de productos tópicos clasificados normalmente como «cosméticos» se incluyen productos para el cuidado de la piel como cremas, lociones, cremas hidratantes y «tratamientos cosméticos» como exfoliantes y/o renovadores de las células de la piel, fragancias como perfumes y colonias, y desodorantes; productos de afeitado como cremas, tónicos y lociones para después del afeitado, cremas depilatorias o otros productos para eliminar el vello; limpiador de la piel, tónicos y astringentes, toallitas y paños húmedos; lociones bronceadoras; productos de baño como aceites; productos para el cuidado de los ojos como colirios y productos desmaquilladores, productos para el cuidado de los pies como polvos y aerosoles; colorante para la piel y productos de maquillaje, como base de maquillaje, coloretes, sombra de ojos y perfiladores, pintalabios y máscaras; bálsamos y barras de labios, productos para el cuidado y tratamiento del cabello como champús, acondicionadores, colorantes, tintes, decolorantes, alisadores y rizadores permanentes del cabello; productos para niños como lociones para niños, aceites, champús, polvos y toallitas húmedas; productos de higiene femenina como desodorantes e irrigadores vaginales; tratamientos exfoliantes de piel o faciales aplicados por dermatólogos o cosmetólogos y otros. Son muchos y muy variados los ejemplos de productos tópicos clasificados normalmente como «fármacos tópicos» e incluyen productos con o sin receta médica como antitranspirantes, repelentes de insectos, filtros solares y tratamientos para quemaduras solares, agentes antiacné, antibióticos, agentes respiratorios tópicos, fármacos oculares como colirios y soluciones salinas, retinoides terapéuticos, agentes anticasca, analgésicos externos como los productos de capsaicina, anticonceptivos tópicos, sistemas de administración de fármacos tópicos, agentes gastrointestinales, como supositorios, enemas y tratamientos antihemorroides; agentes para el sistema reproductor como tratamientos vaginales, tratamiento orales como pastilla y muchos otros productos con efectos terapéuticos o de otro tipo. Entre otros productos tópicos se incluyen jabones y detergentes de manos, faciales y corporales y otras formas de limpiadores de piel, así como detergentes domésticos y muchos otros productos domésticos como disolventes, propulsores, abrillantadores, lubricantes, adhesivos, ceras y otros productos que se aplican por vía tópica o se exponen tópicamente al organismo durante su uso normal.

50 En un gran número de casos, los productos tópicos contienen productos químicos que pueden producir «irritación», incluyendo distintos síntomas o signos de inflamación, cuando se aplican sobre la mucosa. La presente invención se dirige a composiciones para inhibir la irritación asociada con dichos productos tópicos.

La aparición, frecuencia y naturaleza de la irritación inducida por los productos tópicos a menudo varía entre usuarios. La gravedad de la irritación en el usuario susceptible puede variar de asintomática a leve o grave. Entre los síntomas típicos de la «irritación» se incluye picor (prurito), picazón, escozor, hormigueo, «opresión», eritema (enrojecimiento) o edema (hinchazón). La respuesta de irritación puede ser debida al efecto directo sobre la piel de determinados productos químicos tópicos o una respuesta del sistema inmunitario dirigida frente a los reactivos químicos o en combinación con componentes de la piel (p. ej., antígenos).

60 Independientemente de la causa exacta de la irritación, se han hecho muchos intentos por reducir el potencial de irritación de los productos tópicos identificando los productos químicos que tienden a producir irritación y reduciendo su concentración o eliminándolos de los productos. Muchos de estos productos llevan la advertencia para los consumidores de «hipoalergénicos» o la probabilidad de designar una reducción de la tendencia del producto a causar irritación en los consumidores sensibilizados a los componentes del producto. Sin embargo, muchas respuestas de irritación mucosa no son de origen alérgico. En cualquier caso, a menudo no es posible o práctico identificar o eliminar todos los compuestos químicos irritantes, especialmente cuando los compuestos químicos

irritantes son el principal activo del producto o son necesarios para la formulación, por motivos de conservación u otros motivos funcionales.

5 Es un objeto de la presente invención proporcionar una composición tópica eficaz para combatir los efectos dañinos de los compuestos irritantes para las células mucosas.

10 La presente invención se refiere a composiciones tópicas para combatir los efectos dañinos de los conservantes o de otros irritantes que se encuentran, por ejemplo en colirios multidosis, sobre las células de la mucosa, especialmente en las células de la córnea y que, simultáneamente, son beneficiosas para esos tejidos. Se encontró que el glicerol contrarresta el daño de las células de la cornea provocado por conservantes como cloruro de benzalconio, bromuro de cetrimonio, etileno diamina tetra acetato, etc. No todos los compuestos polihidroxi tienen estas propiedades irritantes. Además, es sabido que el cloruro sódico isotónico es tóxico para las células de la cornea, mientras que el glicerol isotónico no es tóxico (Follmann, P. y col., Szemészet 141, 305-308, 2004 [[.]]).

15 Además, dos parámetros fisicoquímicos son muy importantes para una buena composición tópica: el aumento de la viscosidad y el aumento de la difusión de la solución.

20 El aumento de la viscosidad se consigue mediante polímeros de alto peso molecular (igual o mayor a 0,5 millones de Daltons). El aumento de la difusión se consigue mediante agentes tensioactivos, sin embargo tras su uso habitual, los tensioactivos normalmente tienen efectos dañinos. (Véase Estudios en animales, a).

25 Ahora se ha encontrado según la presente invención que todos los problemas mencionados anteriormente de irritación debido a conservantes, detergentes y otros agentes que dañan las células desaparecen y se conservan o aumentan los efectos beneficiosos, usando una combinación de xilitol, mioinositol o manitol con glicerol, preferiblemente junto con un agente tensioactivo.

30 Entre las ventajas que resultan de la adición de un agente tensioactivo se incluyen una disminución de la tensión superficial de la solución acuosa, aumentando de este modo su difusión. Por tanto, ahora se ha encontrado que el polisorbato 80, incluso a una concentración del 0,002% aumenta el disminuido tiempo de rotura (TDR) en pacientes con xeroftalmia. (está aceptado que un TDR de 10 s o menos indica síndrome del ojo seco) (véase Estudios en humanos 1).

35 La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas o cosméticas tópicas para la prevención y el tratamiento de la irritación de las células de la mucosa que comprende una combinación de:

- xilitol, mioinositol o manitol al 1,5-5,5%, o cualquier combinación de estos;
- Glicerol al 0,9-2,0%;
- 40 • menos del 0,01% de sales inorgánicas;
- agua;
- 45 • en ausencia de cualquier emulsión de aceite en agua o de cera en agua.

50 Más específicamente, la presente invención preferiblemente proporciona una composición cosmética o farmacéutica tópica no irritante para las células de la mucosa, como se define anteriormente, para la prevención del daño celular causado por conservantes, detergentes o fármacos en composiciones cosméticas, farmacéuticas o veterinarias utilizadas por vía tópica.

55 En realizaciones especialmente preferidas de la presente invención se proporciona una composición cosmética o farmacéutica tópica no irritante para las células de las mucosas, como se define anteriormente, que además comprende al menos un principio farmacéuticamente activo en solución, o en suspensión pero no en emulsión.

60 En las realizaciones preferidas de la presente invención se proporciona una composición cosmética o farmacéutica tópica no irritante para las células de la mucosa, como se define anteriormente, que además comprende al menos un agente potenciador de la viscosidad.

Aunque la invención se va a describir a continuación en relación con determinadas realizaciones preferidas en los ejemplos siguientes de modo que puedan entenderse y apreciarse más en detalles estos aspectos, no se pretende limitar la invención a estas realizaciones en particular. Por el contrario, se pretende abarcar todas las alternativas, modificaciones y equivalente que pueden incluirse dentro del alcance de la invención según se define en las reivindicaciones adjuntas. Por tanto, los ejemplos siguientes que incluyen realizaciones preferidas servirán para

ilustrar la práctica de la invención, se entiende que los datos mostrados son a modo de ejemplo y solo a los fines de discusión ilustrativa de las realizaciones preferidas de la presente invención sólo y se presentan para demostrar lo que se considera que es más útil y fácil para entender la descripción de los procedimientos de formulación, así como los principios y aspectos conceptuales de la invención.

5

**Ejemplos****Ejemplo 1: Colirio humectante**

Hialuronato sódico	0,03 g
Povidona	2,0 g
Glicerol	1,0 g
Manitol	3,2 g
Cetrimida	0,01 g
NaOH	q.s. hasta pH 7,0

(continuación)

H <sub>2</sub> O	hasta 100 ml
------------------	--------------

10

**Ejemplo 2: Colirio humectante**

Glicerol	1,3 g
Xilitol	2,2 g
Cloruro de benzalconio	0,01 g
NaOH	q.s. hasta pH 7,0
H <sub>2</sub> O	hasta 100 ml

**Ejemplo 3: Forma de unidad de dosis de colirio humectante para una única aplicación**

15

Hialuronato sódico	0,03 g
Povidona	2,0 g
Glicerol	1,0 g
Mioinositol	3,2 g
NaOH	q.s. hasta pH 7,0
H <sub>2</sub> O	hasta 100 ml

**Ejemplo 4: Colirio humectante antiinflamatorio**

Glicerol	1,3 g
Xilitol	2,2 g
Diclofenaco sódico	0,1 g
Cloruro de benzalconio	0,01 g
NaOH	q.s. hasta pH 7,2
H <sub>2</sub> O	hasta 100 ml

20

**Ejemplo 5: Unidad de dosis de colirio humectante antiinflamatorio para una única aplicación**

Glicerol	1,0 g
Manitol	1,6 g
Xilitol	1,6 g
Diclofenaco sódico	0,1 g
NaOH	q.s. hasta pH 7,2
H <sub>2</sub> O	hasta 100 ml

**Métodos:**

25

**Estudios en humanos**

a. Veintitrés pacientes con xeroftalmía recibieron en ambos ojos 1 gota de mezcla de Fluoresceína-Novesina. A los 30 segundos, el ojo derecho se trató con 1 gota del frasco de tratamiento. Se pidió al paciente que parpadease 2-3 veces, a continuación, se midió el TDR de fluoresceína. A continuación, el ojo izquierdo se trató con una gota del frasco control, se pidió al paciente que parpadease 2-3 veces. A continuación, se determinó el TDR de fluoresceína.

30

Materiales: Control – NaCl al 0,9% (solución salina); tensión superficial 72 mN/m

Tratamiento = como control + Tween 80 al 0,002%; tensión superficial 49 mN/m (dyn/cm)

5 Resultados:

Ojo izquierdo - Control  
7,7 ± 0,4 s

Ojo derecho - Tratamiento  
12,7 ± 1,5 s

Diferencias pareadas 5,0 ± 1,4 s (p~0,001)

10 **b. Examen del tratamiento del daño de la conjuntiva en el síndrome del ojo seco.**

Estudio durante un mes, uso de los colirios tres veces al día:

Ojo izquierdo = glicerol esencialmente isotónico (producto comercializado) (I).

15 Ojo derecho = Glicerol isotónico al 50% + xilitol isotónico al 50% (D).

Número del paciente	Puntuación de rosa de Bengala (Escala de Oxford)			
	Antes		En un mes	
	D	I	D	I
1	3	3	1	2
2	2	3	0	2
3	2	3	0	2
4	3	3	1	2
5	1	3	1	2
Media	2,2	3,0	0,6	2

Número del paciente	Satisfacción personal			
	Antes		En un mes	
	D	I	D	I
1	0	0	2	1
2	0	0	2	1
3	0	0	2	1
4	0	0	2	1
5	0	0	2	1
Media	0	0	2	1

0= no satisfecho      1 = mejor      2 = mucho mejor

20 Se obtuvieron esencialmente los mismos resultados usando mioinositol en lugar de xilitol.

**Estudios en animales**

25 Se trataron 3 conejos durante 3 meses dos veces al día con colirio, ajustado a pH 7,0. La sección media de las células epiteliales de la cornea y el porcentaje de células dañada se evaluaron mediante microscopia electrónica.

Tratamiento	Sección en $\mu^2$	% de células dañadas
Ninguno	590	16
NaCl al 0,9%	542	28
Cloruro de benzalconio al 0,01% + NaCl al 0,9%	538	29
Cloruro de benzalconio al 0,01% + glicerol al 2,5%	699	14
Bromuro de cetrimonio al 0,01% + NaCl al 0,9%	591	27
Bromuro de cetrimonio al 0,01 % + glicerol al 2,5%	625	19
EDTA Na <sub>2</sub> al 0,1 % + NaCl al 0,9%	531	15
EDTA Na <sub>2</sub> al 0,1 % + glicerol al 2,5%	616	17
Polisorbato 80 al 0,025% + NaCl al 0,9%	440	25
Polisorbato 80 al 0,025% + <u>glicerol</u> al 2,5%	600	18
Glicerol al 2,5%	605	17
Cloruro de benzalconio al 0,01% + xilitol al 4,5 %	554	19
Cloruro de benzalconio al 0,01% + mioinositol al 5,4%	584	19
Cloruro de benzalconio al 0,01% + manitol al 5,4%	570	21

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica o cosmética tópica sin emulsiones de aceite en agua o cera en agua para la prevención y tratamiento de la irritación de las células de la mucosa, **caracterizada porque** dicha composición consta esencialmente de:
- 5 xilitol, mioinositol o manitol al 1,5 - 5,5%, o cualquier combinación de estos;  
glicerol al 0,9 – 2,0%;  
menos de 0,01% de sales inorgánicas y  
10 agua.
2. Una composición farmacéutica o cosmética tópica según la reivindicación 1, que adicionalmente contiene al menos un agente potenciador de viscosidad.
3. Una composición farmacéutica o cosmética tópica según la reivindicación 2, en la que dicho al menos un agente potenciador de viscosidad es un polímero con un peso molecular igual a más de 0,5 millones de Daltons.
- 15 4. Una composición farmacéutica o cosmética tópica según la reivindicación 1, útil para la prevención y alivio del daño celular causado por conservantes, detergentes o fármacos, utilizados en composiciones farmacéuticas cosméticas o veterinarias tópicas.
- 20 5. Una composición farmacéutica o cosmética tópica según la reivindicación 1, útil para prevenir y tratar la irritación de las membranas mucosas de los ojos producidas por alergias, contaminantes químicos o irritantes físicos, manifestada por enrojecimiento, lagrimeo, escozor, malestar o picor.