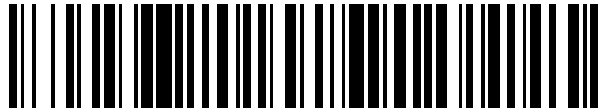


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 081**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 36/61</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/045</b>	(2006.01)
<b>A61P 31/04</b>	(2006.01)
<b>A61P 27/02</b>	(2006.01)
<b>A61P 27/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/107</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2007 E 07755402 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2015 EP 2018103**

54 Título: **Métodos y composiciones para el tratamiento de la infección o la colonización infecciosa del párpado, la superficie ocular, la piel o el oído**

30 Prioridad:

**13.04.2006 US 404335**

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

**22.10.2015**

73 Titular/es:

**ADVANCED VISION RESEARCH, INC. (100.0%)  
660 MAIN STREET, 1ST FLOOR  
WOBURN, MA 01801, US**

72 Inventor/es:

**GILBARD, JEFFREY P.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 549 081 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

Métodos y composiciones para el tratamiento de la infección o la colonización infecciosa del párpado, la superficie ocular, la piel o el oído

**Antecedentes de la invención**

5 La colonización bacteriana de los párpados es normal, pero existen varias afecciones en las que esta colonización bacteriana o sobrecolonización bacteriana de los párpados plantea un problema. Una de las complicaciones más graves de la cirugía ocular es una infección secundaria del globo ocular denominada endoftalmitis. Se ha demostrado que las bacterias que provocan endoftalmitis proceden del borde del párpado (Speaker MG, Milch FA, Shah MK, et al. Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis. Ophthalmology (Estados Unidos), mayo de 1991, 98(5) págs. 639-49). Otra afección de importancia clínica es la inflamación de los párpados, que con frecuencia da como resultado síntomas de irritación ocular denominada blefaritis. En un estudio que involucró a 332 pacientes con blefaritis y 160 controles normales, se ha demostrado que los pacientes de blefaritis tienen cantidades mayores de bacterias en sus párpados comparado con los controles normales. Este hallazgo fue aplicable a los pacientes con blefaritis tanto anterior como posterior (Grodan LR, Murphy B, Rodnite J, et al. Lid flora in blepharitis. Cornea (Estados Unidos), enero de 1991, 10(1) págs. 50-3). Se ha hecho la hipótesis de que el sobrecrecimiento bacteriano contribuye a los síntomas de blefaritis por la producción de lipasas y esterases bacterianas que hidrolizan la cera y los ésteres de esteroles en las glándulas de Meibomio, por lo que se crean ácidos grasos libres que son irritantes para el tejido ocular y pueden afectar a la estabilidad de la película lagrimal (Ta CN, Shina WE, McCulley JP, et al. Effects of minocycline on the ocular flora of patients with acne rosacea or seborrheic blepharitis. Cornea (Estados Unidos), agosto de 2003, 22(6) págs. 545-8). Además, estos ácidos grasos pueden favorecer la inflamación del párpado y de la superficie ocular (Shine WE, McCulley JP, Pandya AG Minocycline effect on meibomian gland lipids in meibomianitis patients. Exp Eye Res (Inglaterra), abril de 2003, 76(4) págs. 417-20).

Además, una afección conocida como ojo seco provoca la irritación ocular crónica que resulta de la producción disminuida de lágrima o de la evaporación incrementada, lo que da como resultado una pérdida de agua de la película lagrimal y un incremento de la osmolaridad de la película lagrimal. Este incremento de la osmolaridad de la película lagrimal da como resultado una deshidratación osmótica de la superficie asociada a una disminución de la densidad de las células calciformes de la conjuntiva. Recientemente se ha demostrado que los pacientes de ojo seco tienen una colonización bacteriana incrementada de sus párpados, y que las bacterias halladas en estos pacientes hacen disminuir la proliferación de las células calciformes de la conjuntiva en un cultivo de tejidos (Graham et al, Analysis of Bacterial Flora in Dry Eye, Ocular Surface, 3(1):S68, 2005).

Los tapones lagrimales son un tratamiento usado con frecuencia para el ojo seco. Proporcionan un alivio sintomático para los pacientes con ojo seco, reducen la osmolaridad elevada de la película lagrimal en la enfermedad, y reducen la tinción de la superficie ocular. Un problema de los tapones lagrimales es que con frecuencia son colonizados por organismos no comensales patógenos, que incluyen *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, que pueden provocar síntomas e incrementar el riesgo de infecciones oculares (Soukiasian SH Microbiology of Explanted Punctal Plugs, ARVO Annual Meeting, programa n°/póster n° 4981/B305, 29 de abril de 2004).

Los oftalmólogos han recomendado la higiene de los párpados para todas estas afecciones o circunstancias. La recomendación más habitual es diluir champú para bebés 1:10 con agua, y usar la dilución para humedecer una almohadilla o torunda de algodón para limpiar el borde del párpado. Además, en el mercado existen múltiples productos que incluyen jabón suave con almohadillas o torundas de algodón o almohadillas saturadas con dicho jabón, para facilitar la higiene o limpieza del párpado. Ninguno de estos productos es lo suficientemente antibacteriano como para destruir las bacterias del párpado en tiempos de exposición clínicamente relevantes.

Por lo tanto, existe la necesidad de una preparación antibacteriana eficaz que se pueda usar en o alrededor del ojo, y que no provoque afecciones clínicamente significativas en el sitio de aplicación.

Los documentos US 5 384 125A y US 5 009 890A describen una preparación tópica que tiene actividad antibacteriana, que comprende una mezcla del árbol del té que contiene linalol y terpineol, y otros ingredientes.

Farnan T B et al: "Tea tree oil: in vitro efficacy in otitis externa", The Journal of Laryngology and Otology, vol. 119, n° 3, marzo de 2005 (2005-03), páginas 198-201, y Brand C et al: "Tea tree oil reduces histamine-induced oedema in murine ears", Inflammation Research: Official Journal of the European Histamine Research Society... [et al.], vol. 51, n° 6, junio de 2002 (2002-06), páginas 283-289, ambos describen una composición óptica que comprende aceite del árbol del té como agente antimicrobiano.

El documento JP 2002 037747A describe el uso de aceites esenciales de cedro, que incluyen terpinen-4-ol y linalol, como conservantes en formulaciones oftálmicas.

**Compendio de la invención**

Existen múltiples jabones y limpiadores antibacterianos en el mercado. Los agentes activos de estos productos

incluían Triclocarbán, Triclosán, Cloruro de Benzalconio, alcohol etílico, alquil dimetil bencilo, y cloruro de amonio. Todas estas preparaciones antibacterianas son tóxicas, y no se pueden usar en los párpados o alrededor del ojo. Además, estos jabones y limpiadores antibacterianos portan etiquetas que advierten sobre el contacto con los ojos.

Se ha reconocido durante cierto tiempo que el aceite del árbol del té tiene actividad antibacteriana, y la actividad es bactericida a concentraciones elevadas y bacteriostática a concentraciones inferiores. En su mayor parte, los estudios sobre el aceite del árbol del té han estudiado las concentraciones inhibitorias mínimas y las concentraciones bactericidas mínimas. No se ha informado de la resistencia clínica al aceite del árbol del té. La investigación ha examinado diversos componentes del aceite del árbol del té para determinar qué contribuye a su efecto antibacteriano. Dos de estos componentes son linalol y alfa-terpineol, los cuales se ha considerado que tienen una actividad antibacteriana similar o menor de la del propio aceite del árbol del té (Carson CF, Hammer KA, Riley TV Melaleuca alternifolia (Tea Tree) Oil: a Review of Antimicrobial and Other Medicinal Properties Clin Microbiol Rev (Estados Unidos), enero de 2006, 19(1) págs. 50-62).

De hecho, mediante el uso de métodos de difusión con discos y dilución en caldo, se descubrió que linalol y alfa-terpineol son inactivos contra *P. aeruginosa*, justo como se había demostrado que el aceite del árbol del té completo, mediante el uso de difusión con discos, era inactivo contra *Pseudomonas*. La actividad antibacteriana principal del aceite del árbol del té se ha atribuido principalmente a terpinen-4-ol (Southwell I.A., Hayes A.J., Markham J. y Leach D.N. The search for optimally bioactive Australian tea tree oil. Acta Horticulturae (1993) 334, 256-265; Carson CF, Riley TV Antimicrobial activity of the major components of the essential oil of Melaleuca alternifolia. J Appl Bacteriol (Inglaterra), marzo de 1995, 78(3) págs. 264-9). En los estudios de tiempo de inactivación se ha demostrado que el aceite del árbol del té, a una concentración de 0,50%, necesita 30 minutos para producir una reducción de aproximadamente 1 log en *S. aureus* (Cox SD, Mann CM, Markham JL, et al. The mode of antimicrobial action of the essential oil of Melaleuca alternifolia (tea tree oil). J Appl Microbiol (Inglaterra), enero de 2000, 88(1) págs. 170-5). En un estudio diferente, un 1,0% de aceite del árbol del té necesitó 15 minutos para producir una reducción 1,3 log en *S. aureus*, mientras un 2,0% de aceite del árbol del té necesitó 5 minutos para producir una reducción 1,4 log en *S. aureus* (Christoph R, Stahl-Biskup E. Death kinetics of Staphylococcus aureus exposed to commercial tea tree oils J Essent Oil Res, marzo/abril de 2001, 13:98-102). Estas concentraciones de aceite del árbol del té son irritantes para el ojo, y necesitan un tiempo de contacto demasiado largo para ser clínicamente útiles en la inactivación de bacterias en el borde del párpado, o para el uso sobre la piel.

Por lo tanto, la presente invención proporciona composiciones para el tratamiento de una infección o colonización infecciosa, que contienen cantidades de linalol que son eficaces en marcos de tiempo clínicamente aceptables, y que no provocan afecciones clínicamente significativas en el sitio de aplicación. Las composiciones contienen además aceite del árbol del té.

De manera específica, la invención proporciona una preparación tópica tal como se especifica en la reivindicación 1, que contiene el aceite linalol y un permeabilizante de membranas, en la que el linalol está presente en una cantidad que es bactericida contra las bacterias gram-negativas y las bacterias gram-positivas, pero que no provoca afecciones clínicamente significativas en el sitio de aplicación. La preparación contiene agua. La preparación puede contener también un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La preparación tópica contiene además un emulsionante, que es un tensioactivo.

Las preparaciones específicas contienen linalol a una concentración final de entre un 0,7% y un 1,5%, entre un 0,80% y un 1,25% o alrededor de un 0,90%.

La preparación tópica contiene además aceite del árbol del té. El aceite del árbol del té puede estar presente a una concentración final de entre un 0,0125% y un 0,050%, un 0,02% y un 0,04%, o alrededor de un 0,025%.

El permeabilizante de membranas es un agente quelante. En una formulación, el permeabilizante de membranas es Tris-EDTA, y está presente a una concentración del 0,01% al 0,06%. De manera específica, el Tris-EDTA está presente a una concentración de alrededor del 0,03%.

Una preparación tópica ejemplar tiene alrededor del 0,90% de linalol y 0,03% de Tris-EDTA.

Las preparaciones tópicas de la invención pueden dar como resultado una reducción de al menos alrededor de 1 log de las unidades formadoras de colonias de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* resistente a metilina, *Serratia marcescens* o *P. aeruginosa* después de 1 minuto de exposición a la preparación tópica.

La descripción también proporciona métodos que usan las preparaciones tópicas de la invención. De manera específica, la descripción proporciona métodos para limpiar un párpado de un sujeto, métodos para tratar un trastorno ocular en un sujeto, p.ej., un trastorno ocular tal como blefaritis, ojo seco, y orzuelos, métodos para tratar una infección de la superficie ocular en un sujeto, p.ej., una infección tal como conjuntivitis o úlcera de la córnea, métodos para prevenir una infección ocular en un paciente de cirugía ocular, p.ej. un paciente de cirugía ocular de cataratas o LASIK, un método para desinfectar tapones lagrimales en un paciente que porta tapones lagrimales, y métodos para tratar una infección de oído o piel en un sujeto. Los métodos implican aplicar la preparación tópica al área que está infectada, o en riesgo de infectarse, o que es la fuente de bacterias para una infección, por lo que se

trata o previene una infección en el sujeto. Según los métodos de la descripción, las preparaciones tópicas se pueden aplicar según sea necesario para tratar o prevenir una infección.

La invención proporciona kits que contienen una preparación tópica de la invención e instrucciones de uso. Los kits pueden contener además un aplicador.

## 5 Descripción detallada de la invención

En la actualidad, existe la necesidad de composiciones para tratar o prevenir una infección del ojo o del área circundante. En ciertas realizaciones, las composiciones también son útiles para tratar o prevenir una infección del oído o la piel.

### Definiciones

10 La invención se describirá con referencia a las siguientes definiciones que, por comodidad, se recogen aquí.

La expresión "limpiar un párpado" se usa en la presente memoria para describir el acto de reducir de manera significativa la cantidad de suciedad, restos, o bacterias, de un párpado.

15 La expresión "ojo seco" se conoce en la técnica como una afección de un sujeto que tiene una pérdida de agua de la película lagrimal. El ojo seco es a menudo una enfermedad relacionada con la edad. La blefaritis posterior o meibomitis está asociada a la inflamación de la conjuntiva tarsal y bulbar, y se complica por orzuelos y calacios, y conduce a la disfunción de la glándula de Meibomio. La disfunción de la glándula de Meibomio es una causa habitual de ojo seco, y se manifiesta en forma de estenosis o cierre de los orificios de la glándula de Meibomio. La disfunción de la glándula de Meibomio está asociada habitualmente a la rosácea ocular, blefaritis, y otras inflamaciones de los párpados. La blefaritis anterior y posterior está asociada a la sobrecolonización bacteriana de los párpados.

20 El término "párpado", tal como se usa en la presente memoria, incluye la superficie conjuntiva tarsal, las superficies interiores y exteriores del párpado, el borde del párpado, las glándulas en y alrededor de los bordes del párpado, los folículos pilosos del párpado, las pestañas, y la piel periocular que rodea el ojo.

25 La expresión "trastorno del párpado" se define como un trastorno que da como resultado la inflamación de las pestañas y/o de los folículos de las pestañas y/o los bordes del párpado, o la inflamación de las glándulas que producen lípidos que están localizadas en el párpado. Los trastornos del párpado ejemplares incluyen, pero sin limitación, los provocados por una infección bacteriana.

30 La expresión "trastorno ocular", como se usa en la presente memoria, incluye los trastornos de la superficie ocular, trastornos del globo ocular, trastornos de la piel periocular, y trastornos del párpado. Los trastornos oculares ejemplares incluyen, pero sin limitación, las disfunciones de la película lagrimal, inflamación de los bordes del párpado debida a una infección bacteriana, infecciones dentro del ojo conocidas como endoftalmitis, y el ojo seco.

La expresión "tratamiento", tal como se usa en la presente memoria, se define como el tratamiento profiláctico (p.ej., el uso preventivo diario) o el tratamiento terapéutico (p.ej., un tratamiento único o un curso de tratamiento) de un sujeto que padece o está en riesgo de padecer un trastorno ocular, o con una infección de oído o piel, que da como resultado la reducción, mitigación, o eliminación de la colonización infecciosa o bacteriana del área tratada.

35 La expresión "preparación tópica", tal como se usa en la presente memoria, incluye las composiciones antibacterianas que comprenden un permeabilizante de membranas y una composición antibacteriana, p.ej., aceite linalol. Las preparaciones tópicas de la invención pueden ser una crema, líquido, pasta, solución, pomada, gel o similares. Las preparaciones tópicas de la invención se pueden aplicar en la piel, ojo, párpado, canal auditivo u oído.

40 La expresión "afecciones clínicamente significativas" pretende significar afecciones, trastornos, y efectos secundarios asociados a la aplicación de las preparaciones tópicas de la invención. La expresión pretende incluir la irritación, toxicidad, daño celular, y similares que se provocan por la aplicación de las preparaciones tópicas de la invención. En un ejemplo específico, la afección clínicamente significativa es la irritación del ojo, párpado, o borde del párpado. Las afecciones clínicamente significativas son aquellas cuya gravedad supera los efectos terapéuticos o preventivos de las preparaciones tópicas descritas en la presente memoria tal como lo determina un experto en la técnica, es decir, un médico. El técnico de experiencia habitual podría determinar si las afecciones provocadas por las preparaciones tópicas descritas en la presente memoria son clínicamente significativas.

50 La resistencia de ciertas bacterias gram-negativas, p.ej., *P. aeruginosa*, hacia el aceite del árbol del té, o los componentes antibacterianos del aceite del árbol del té, se ha atribuido a la membrana externa de estas bacterias. Se sabe que una amplia variedad de sustancias policatiónicas y agentes quelantes pueden actuar como permeabilizantes de la membrana celular externa de lipopolisacáridos. Por lo tanto, la presente invención proporciona preparaciones tópicas que comprenden agentes quelantes como permeabilizantes de membranas, y una o más composiciones bacteriostáticas o bactericidas. Las preparaciones tópicas de la invención son eficaces contra las bacterias gram-negativas y gram-positivas, pero no provocan afecciones clínicamente significativas en el sitio de aplicación.

## Composiciones

5 El mantenimiento de la salud y la limpieza del párpado y del tejido circundante es una etapa crucial para tratar y prevenir varios trastornos oculares. La salud y limpieza eficaces de un ojo depende de la capacidad de controlar el nivel de bacterias gram-positivas y gram-negativas. De forma similar, la capacidad de reducir el nivel de las bacterias también es beneficiosa para el tratamiento o la prevención de otras infecciones, p.ej., las infecciones del globo ocular, el oído o la piel.

La presente invención proporciona composiciones que disminuyen, p.ej., disminuyen significativamente, el número de bacterias presentes en o alrededor de, por ejemplo, un ojo.

10 Por lo tanto, la invención se dirige a una preparación tópica como se especifica en la reivindicación 1 que comprende un aceite antibacteriano hallado de manera natural en el aceite del árbol del té, es decir, aceite linalol o aceite  $\alpha$ -terpineol, y un permeabilizante de membranas. La preparación tópica puede contener también un vehículo farmacéuticamente aceptable. La preparación se puede formular de manera específica para el tratamiento de un trastorno particular, p.ej., un trastorno ocular seleccionado de blefaritis, ojo seco, conjuntivitis infecciosa, o una infección del oído, o una infección de la piel. Por lo tanto, un experto en la técnica entendería que la preparación  
15 tópica de la invención se puede preparar en forma de gotas, solución, pasta, crema, espuma, gel, pomada, o similares.

20 La toxicidad es un problema para cualquier formulación a usar en o cerca del ojo. Se ha estudiado la toxicidad del aceite del árbol del té, y se observa a concentraciones del 0,03% y superiores (Soderberg TA, Johansson A, Gref R Toxic effects of some conifer resin acids and tea tree oil on human epithelial and fibroblast cells. Toxicology (Irlanda), 22 de febrero de 1996, 107(2) págs. 99-109). Las concentraciones superiores conducen a menudo a la irritación del área tratada. Las preparaciones tópicas descritas en la presente memoria se formulan de forma que mantengan la actividad antibacteriana pero no provoquen afecciones clínicamente significativas en el sitio de infección.

25 La eficacia de las preparaciones tópicas descritas en la presente memoria se debe, al menos en parte, a la presencia de un permeabilizante de membranas. Los permeabilizantes de membranas ejemplares son agentes quelantes. Los permeabilizantes ejemplares específicos incluyen Tris,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , y  $\text{Na}^+$ , EDTA, Tris-EDTA, triacetato de nitrilo, hexametáfosfato sódico, acetilsalicilato y ascorbato (Vaara M Microbiol Rev (Estados Unidos), 1992, 56(3) págs. 395-411).

30 Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" pretende incluir todos y cada uno de los disolventes, agentes, y similares, compatibles con la administración farmacéutica. El uso de tales medios y agentes para las sustancias farmacéuticamente activas se conoce bien en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con las preparaciones tópicas descritas en la presente memoria, tales medios se pueden usar en las composiciones de la invención. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la aplicación tópica toman la forma preferiblemente de una pomada, crema, loción, pasta, gel, espray, aerosol, o aceite. Los vehículos ejemplares que se pueden usar incluyen vaselina, aceite mineral,  
35 lanolina, polietilen glicoles, alcoholes, y combinaciones de dos o más de los mismos.

La preparación tópica es una solución acuosa, y comprende además un emulsionante que es un tensioactivo. Los tensioactivos se clasifican en general según el tipo y la carga del resto molecular hidrófilo. A este respecto, es posible usar tensioactivos clasificados en cualquiera de los siguientes grupos en las composiciones de la invención: tensioactivos aniónicos, tensioactivos catiónicos, tensioactivos anfóteros y tensioactivos no iónicos.

40 Las preparaciones tópicas de la invención incluyen aceite linalol en una cantidad entre un 0,7% y un 1,5% de aceite linalol. En una realización, la preparación tópica comprende entre un 0,8% y un 1,25% de aceite linalol, o al menos alrededor de un 1,00% de linalol. Una preparación tópica ejemplificada comprende alrededor de un 0,9% de aceite linalol.

45 La preparación tópica también incluye aceite del árbol del té. En las realizaciones específicas, la preparación tópica comprende una cantidad de aceite del árbol del té que no provoca afecciones clínicamente significativas en el sitio de aplicación. En ciertas realizaciones, la preparación tópica comprende entre un 0,01% y un 0,050% de aceite del árbol del té, o entre un 0,02% y un 0,04% de aceite del árbol del té. Una preparación tópica ejemplificada comprende alrededor de un 0,025% de aceite del árbol del té.

50 Las preparaciones tópicas pueden incluir además tampones, solubilizantes, agentes incrementadores de la viscosidad, conservantes, agentes antiinflamatorios y sales.

55 La invención se dirige además a las composiciones descritas anteriormente para el uso en métodos para tratar a un sujeto, p.ej., un sujeto que tiene o que corre el riesgo de tener una infección, p.ej., una infección ocular o cutánea. El método comprende la etapa de aplicar la preparación tópica descrita en la presente memoria en el sitio de la infección, o el sitio en el que es probable que se dé una infección, o el sitio desde el que se podría originar una infección, durante un tiempo y en condiciones eficaces para reducir la cantidad de bacterias presentes. En una realización específica, el tiempo y las condiciones seleccionadas dan como resultado una reducción de al menos alrededor de 1 log de las unidades formadoras de colonias de las bacterias infecciosas después de un minuto de

exposición a la preparación tópica. En otras realizaciones, la aplicación de la preparación tópica durante un minuto da como resultado una reducción de al menos alrededor de 2, 3, 4 ó 5 log de las unidades formadoras de colonias.

5 En métodos específicos, la descripción proporciona métodos para limpiar un párpado aplicando las preparaciones tópicas proporcionadas en la presente memoria en el párpado de un sujeto. La descripción también proporciona métodos para tratar trastornos oculares tales como blefaritis, ojo seco, conjuntivitis infecciosa, y otros trastornos oculares que resultan de la infección bacteriana del ojo o del tejido circundante, aplicando las preparaciones tópicas proporcionadas en la presente memoria en el ojo y/o el tejido circundante de un sujeto.

10 La descripción también proporciona métodos para tratar la infección de la superficie ocular aplicando las preparaciones tópicas proporcionadas en la presente memoria en el ojo de un sujeto. Las infecciones ejemplares que se pueden tratar con las preparaciones tópicas proporcionadas en la presente memoria incluyen conjuntivitis, p.ej., conjuntivitis infecciosa, y úlceras córneas.

15 La descripción también proporciona métodos para prevenir una infección ocular en un sujeto que se va a someter a una cirugía o procedimiento ocular. Estos métodos comprenderían aplicar la preparación tópica en el ojo a lo largo de varios días antes de la cirugía o procedimiento para reducir o eliminar el riesgo de desarrollar una infección durante la cirugía o procedimiento. Los procedimientos ejemplares incluyen la cirugía de cataratas o LASIK.

La descripción también proporciona métodos para mantener recuentos bajos de colonias bacterianas en tapones lagrimales que se han colocado en los pacientes para el tratamiento. Los tapones lagrimales ejemplares incluyen los fabricados por Odyssey Medical (Memphis, TN), y Eagle Vision (Memphis, TN).

20 La descripción también proporciona métodos para tratar las infecciones de oído, p.ej. otitis media, en un sujeto que comprenden aplicar una preparación tópica descrita en la presente memoria en el oído.

La descripción también proporciona métodos para tratar los ácaros *Demodex*.

25 El método descrito anteriormente puede incluir adicionalmente una etapa de lavado después de un periodo recomendado de exposición. Esta etapa comprende preferiblemente un lavado simple con agua. La preparación tópica se puede lavar del área en la que se aplicó con agua abundante después de la aplicación, p.ej., con una mano, dedo o cualquier almohadilla o paño húmedo adecuado para este propósito.

La aplicación de las preparaciones tópicas expuestas en la presente memoria puede ser mediante cualquiera de varios métodos reconocidos en la técnica. Por ejemplo, la aplicación puede ser mediante un aplicador, tal como un Qtip o almohadilla, mediante gotas de un cuentagotas o frasco, o mediante el uso de un dedo o dedos.

30 Un experto en la técnica entiende que los métodos descritos en la presente memoria mediante el uso de preparaciones tópicas que comprenden linalol también se pueden llevar a cabo mediante el uso de composiciones que comprenden aceite  $\alpha$ -terpineol.

35 Las preparaciones tópicas de la invención se pueden aplicar una o más veces al día, y se pueden dejar aplicadas tanto tiempo como sea necesario, dependiendo de la indicación deseada. El número de días que un sujeto se aplica la preparación tópica, y la duración de la aplicación, dependerá del propósito del tratamiento o de la localización y la gravedad de la infección, y de la eficacia de las preparaciones para una infección dada. En ciertas realizaciones, la preparación tópica se puede aplicar durante un periodo de 30 segundos, 45 segundos, 1 minuto, 2 minutos, 3 minutos, 4 minutos, 5 minutos, o más tiempo. El médico experto podría prescribir de manera eficaz un régimen de tratamiento que será eficaz para tratar o prevenir una infección en un individuo.

#### Aplicaciones Comerciales

40 Las composiciones de la invención tienen numerosas aplicaciones comerciales que podrían utilizar de manera beneficiosa métodos y composiciones que mejorasen el cumplimiento para las aplicaciones antibacterianas. Por lo tanto, la invención incluye un kit que comprende las composiciones de la invención, p.ej., un kit para el tratamiento de un trastorno ocular, la higiene de los párpados, una infección de oído, una infección de piel, en un sujeto. Los kits incluyen opcionalmente un aplicador. La preparación tópica puede ser en forma de gotas, solución, pasta, crema, 45 espuma, gel, o pomada, o similares, cuando se incluye en los kits de la invención.

El kit se puede envasar opcionalmente con instrucciones para el uso en el mantenimiento de la higiene de los párpados. El kit puede contener opcionalmente un dispensador o aplicador, p.ej., una esponja, para aplicar las preparaciones tópicas de la invención en el área infectada de un sujeto.

#### Ejemplos

50 Se debería apreciar que no se debería considerar que la invención se limite a los ejemplos que se describen a continuación; más bien, se debería considerar que la invención incluye todas y cada una de las aplicaciones proporcionadas en la presente memoria, y todas las variaciones equivalentes dentro de la experiencia del técnico habitual.

## ES 2 549 081 T3

Los siguientes experimentos se llevaron a cabo con varias preparaciones tópicas para ensayar la eficacia de cada preparación contra las bacterias gram-negativas y gram-positivas. Los datos se presentan en tablas que muestran el organismo contra el que se ensayó la preparación, el tiempo de exposición, el número de supervivientes, la reducción log y la reducción en porcentaje de UFCs (Unidades Formadoras de Colonias).

- 5 Los experimentos se llevaron a cabo con aceite del árbol del té, aceite de manuka, alfa-terpineol, y linalol en el vehículo EyeCI. Se ensayó el vehículo EyeCL (Advanced Vision Research, Woburn, MA) y el limpiador de párpados en espuma OcuSoft Lid Scrub (CYNACON/OCUSOFT, Rosenberg, TX) como controles.

Experimentos:

Sustancia de Ensayo: EVB-EyeCI-10A 0,25% de aceite del árbol del té/ 0,12% de aceite de manuka					
Organismo de Ensayo	Tiempo de Exposición	Población de Control de Ensayo (UFC/mL) (Log <sub>10</sub> )	Número de Supervivientes (UFC/mL) (Log <sub>10</sub> )	Reducción Log <sub>10</sub>	Reducción en Porcentaje
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 minuto	6,4 x 10 <sup>5</sup> (5,81)	6,0 x 10 <sup>5</sup> (5,78)	0,03	6,3%
	5 minutos		6,1 x 10 <sup>5</sup> (5,79)	0,02	4,7%
	30 minutos		3,9 x 10 <sup>5</sup> (5,59)	0,22	39,1%
	1 hora		3,4 x 10 <sup>5</sup> (5,53)	0,28	46,9%
	2 horas		2,4 x 10 <sup>5</sup> (5,38)	0,43	62,5%
	4 horas		8,7 x 10 <sup>4</sup> (4,94)	0,87	86,4%
	8 horas		2,0 x 10 <sup>3</sup> (3,30)	2,51	99,7%

Sustancia de Ensayo: EVB-EyeCI-10B 0,25% de aceite del árbol del té					
Organismo de Ensayo	Tiempo de Exposición	Población de Control de Ensayo (UFC/mL) (Log <sub>10</sub> )	Número de Supervivientes (UFC/mL) (Log <sub>10</sub> )	Reducción Log <sub>10</sub>	Reducción en Porcentaje
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 minuto	6,4 x 10 <sup>5</sup> (5,81)	4,7 x 10 <sup>5</sup> (5,67)	0,14	26,6%
	5 minutos		6,8 x 10 <sup>5</sup> (5,83)	Sin reducción	Sin reducción
	30 minutos		4,7 x 10 <sup>5</sup> (5,67)	0,14	26,6%
	1 hora		4,6 x 10 <sup>5</sup> (5,66)	0,15	28,1%
	2 horas		4,0 x 10 <sup>5</sup> (5,60)	0,21	37,5%
	4 horas		7,2 x 10 <sup>4</sup> (4,86)	0,95	88,8%
	8 horas		1,7 x 10 <sup>2</sup> (2,24)	3,57	>99,9%

10

Sustancia de Ensayo: EVB-EyeCI-10C 0,12% de aceite del árbol del té/ 0,12% de aceite de manuka					
Organismo de Ensayo	Tiempo de Exposición	Población de Control de Ensayo (UFC/mL) (Log <sub>10</sub> )	Número de Supervivientes (UFC/mL) (Log <sub>10</sub> )	Reducción Log <sub>10</sub>	Reducción en Porcentaje
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 minuto	6,4 x 10 <sup>5</sup> (5,81)	6,6 x 10 <sup>5</sup> (5,82)	Sin reducción	Sin reducción
	5 minutos		5,5 x 10 <sup>5</sup> (5,74)	0,07	14,1%
	30 minutos		4,6 x 10 <sup>5</sup> (5,66)	0,15	28,1%
	1 hora		5,2 x 10 <sup>5</sup> (5,72)	0,09	18,8%
	2 horas		3,2 x 10 <sup>5</sup> (5,51)	0,30	50,0%
	4 horas		1,36 x 10 <sup>5</sup> (5,134)	0,67	78,8%
	8 horas		1,20 x 10 <sup>4</sup> (4,080)	1,73	98,1%

ES 2 549 081 T3

Sustancia de Ensayo: EVB-EyeCI-10D 2,0% de aceite del árbol del té					
Organismo de Ensayo	Tiempo de Exposición	Población de Control de Ensayo (UFC/mL) (Log <sub>10</sub> )	Número de Supervivientes (UFC/mL) (Log <sub>10</sub> )	Reducción Log <sub>10</sub>	Reducción en Porcentaje
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 minuto	6,4 x 10 <sup>5</sup> (5,81)	3,5 x 10 <sup>5</sup> (5,54)	0,27	45,3%
	5 minutos		4,6 x 10 <sup>5</sup> (5,66)	0,15	28,1%
	30 minutos		8,9 x 10 <sup>4</sup> (4,95)	0,86	86,1%
	1 hora		5,2 x 10 <sup>4</sup> (4,72)	1,09	91,9%
	2 horas		6,8 x 10 <sup>3</sup> (3,83)	□ □	98,9%
	4 horas		1,4 x 10 <sup>3</sup> (3,15)	2,66	99,8%
	8 horas		<2 (<0,3)	>2,2	>99,999%

Sustancia de Ensayo: SteriLid (0.25HT) Vehículo EyeCL					
Organismo de Ensayo	Tiempo de Exposición	Población de Control de Ensayo (UFC/mL) (Log <sub>10</sub> )	Número de Supervivientes (UFC/mL) (Log <sub>10</sub> )	Reducción Log <sub>10</sub>	Reducción en Porcentaje
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 minuto	6,4 x 10 <sup>5</sup> (5,81)	6,4 x 10 <sup>5</sup> (5,81)	Sin reducción	Sin reducción
	5 minutos		6,9 x 10 <sup>5</sup> (5,83)	Sin reducción	Sin reducción
	30 minutos		5,9 x 10 <sup>5</sup> (5,77)	0,04	7,8%
	1 hora		5,3 x 10 <sup>5</sup> (5,72)	0,09	82,8%
	2 horas		5,2 x 10 <sup>5</sup> (5,72)	0,09	82,8%
	4 horas		3,9 x 10 <sup>5</sup> (5,59)	0,22	39,1%
	8 horas		8,6 x 10 <sup>5</sup> (5,93)	Sin reducción	Sin reducción

Sustancia de Ensayo: Limpiador de párpados en espuma OcuSoft Lid Scrub					
Organismo de Ensayo	Tiempo de Exposición	Población de Control de Ensayo (UFC/mL) (Log <sub>10</sub> )	Número de Supervivientes (UFC/mL) (Log <sub>10</sub> )	Reducción Log <sub>10</sub>	Reducción en Porcentaje
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 minuto	6,4 x 10 <sup>5</sup> (5,81)	7,8 x 10 <sup>5</sup> (5,89)	Sin reducción	Sin reducción
	5 minutos		5,2 x 10 <sup>5</sup> (5,72)	0,09	18,8%
	30 minutos		7,0 x 10 <sup>5</sup> (5,85)	Sin reducción	Sin reducción
	1 hora		3,2 x 10 <sup>5</sup> (5,51)	0,30	50,0%
	2 horas		3,9 x 10 <sup>5</sup> (5,59)	0,22	39%
	4 horas		4,0 x 10 <sup>5</sup> (5,60)	0,21	38%
	8 horas		4,4 x 10 <sup>5</sup> (5,64)	0,17	31%

Sustancia de Ensayo: EVB-EyeCI-10A 0,25% de aceite del árbol del té/ 0,12% de aceite de manuka					
Organismo de Ensayo	Tiempo de Exposición	Población de Control de Ensayo (UFC/mL) (Log <sub>10</sub> )	Número de Supervivientes (UFC/mL) (Log <sub>10</sub> )	Reducción Log <sub>10</sub>	Reducción en Porcentaje
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 minuto	5,3 x 10 <sup>5</sup> (5,72)	1,27 x 10 <sup>5</sup> (5,104)	0,62	76,0%
	5 minutos		3,9 x 10 <sup>4</sup> (4,59)	1,13	92,6%



ES 2 549 081 T3

	30 minutos		$1 \times 10^2$ (2,0)	3,72	>99,9%
	1 hora		<2 (<0,3)	>5,4	>99,999%
	2 horas		<2 (<0,3)	>5,4	>99,999%
	4 horas		<2 (<0,3)	>5,4	>99,999%
	8 horas		<2 (<0,3)	>5,4	>99,999%

Sustancia de Ensayo: EVB-EyeCI-10B 0,25% de aceite del árbol del té					
Organismo de Ensayo	Tiempo de Exposición	Población de Control de Ensayo (UFC/mL) ( $Log_{10}$ )	Número de Supervivientes (UFC/mL) ( $Log_{10}$ )	Reducción $Log_{10}$	Reducción en Porcentaje
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 minuto	$5,3 \times 10^5$ (5,72)	$1,49 \times 10^5$ (5,17)	0,62	71,9%
	5 minutos		$4,0 \times 10^4$ (4,60)	1,12	92,5%
	30 minutos		2 (<0,3)	5,4	>99,999%
	1 hora		<2 (<0,3)	>5,4	>99,999%
	2 horas		<2 (<0,3)	>5,4	>99,999%
	4 horas		<2 (<0,3)	>5,4	>99,999%
	8 horas		<2 (<0,3)	>5,4	>99,999%

Sustancia de Ensayo: EVB-EyeCI-10C 0,12% de aceite del árbol del té/ 0,12% de aceite de manuka					
Organismo de Ensayo	Tiempo de Exposición	Población de Control de Ensayo (UFC/mL) ( $Log_{10}$ )	Número de Supervivientes (UFC/mL)	Reducción $Log_{10}$	Reducción en Porcentaje
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 minuto	$5,3 \times 10^5$ (5,72)	$5,0 \times 10^5$ (5,70)	0,02	5,7%
	5 minutos		$3,4 \times 10^5$ (5,53)	0,19	35,8%
	30 minutos		$7,2 \times 10^3$ (3,86)	1,86	98,6%
	1 hora		$5 \times 10^2$ (2,70)	3,02	99,9%
	2 horas		$3,9 \times 10^4$ (4,59)	1,13	92,6%
	4 horas		<2 (<0,3)	>5,4	>99,999%
	8 horas		<2 (<0,3)	>5,4	>99,999%

Sustancia de Ensayo: EVB-EyeCI-10D 2,0% de aceite del árbol del té					
Organismo de Ensayo	Tiempo de Exposición	Población de Control de Ensayo (UFC/mL) ( $Log_{10}$ )	Número de Supervivientes (UFC/mL) ( $Log_{10}$ )	Reducción $Log_{10}$	Reducción en Porcentaje
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 minuto	$5,3 \times 10^5$ (5,72)	$1,0 \times 10^2$ (2,00)	3,72	99,9%
	5 minutos		<2 (<0,3)	>5,4	>99,999%
	30 minutos		<2 (<0,3)	>5,4	>99,999%
	1 hora		<2 (<0,3)	>5,4	>99,999%
	2 horas		<2 (<0,3)	>5,4	>99,999%
	4 horas		<2 (<0,3)	>5,4	>99,999%
	8 horas		<2 (<0,3)	>5,4	>99,999%

ES 2 549 081 T3

Sustancia de Ensayo: SteriLid (0.25HT) Vehículo EyeCL					
Organismo de Ensayo	Tiempo de Exposición	Población de Control de Ensayo (UFC/mL) (Log <sub>10</sub> )	Número de Supervivientes (UFC/mL) (Log <sub>10</sub> )	Reducción Log <sub>10</sub>	Reducción en Porcentaje
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 minuto	5,3 x 10 <sup>5</sup> (5,72)	8,0 x 10 <sup>5</sup> (5,90)	Sin reducción	Sin reducción
	5 minutos		8,0 x 10 <sup>5</sup> (5,90)	Sin reducción	Sin reducción
	30 minutos		8,6 x 10 <sup>5</sup> (5,93)	Sin reducción	Sin reducción
	1 hora		7,9 x 10 <sup>5</sup> (5,90)	Sin reducción	Sin reducción
	2 horas		4,6 x 10 <sup>5</sup> (5,66)	0,06	13,2%
	4 horas		1,23 x 10 <sup>5</sup> (5,090)	0,63	76,8%
	8 horas		3,2 x 10 <sup>4</sup> (4,51)	1,21	94%
Sustancia de Ensayo: Limpiador de párpados en espuma OcuSoft Lid Scrub					
Organismo de Ensayo	Tiempo de Exposición	Población de Control de Ensayo (UFC/mL) (Log <sub>10</sub> )	Número de Supervivientes (UFC/mL) (Log <sub>10</sub> )	Reducción Log <sub>10</sub>	Reducción en Porcentaje
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 minuto	5,3 x 10 <sup>5</sup> (5,72)	3,2 x 10 <sup>5</sup> (5,51)	0,21	39,6%
	5 minutos		8,0 x 10 <sup>4</sup> (4,90)	0,82	84,9%
	30 minutos		1,01 x 10 <sup>4</sup> (4,004)	1,72	98,1%
	1 hora		3,9 x 10 <sup>3</sup> (3,59)	2,13	99,3%
	2 horas		2,92 x 10 <sup>2</sup> (2,465)	3,26	99,9%
	4 horas		6 (0,8)	4,92	>99,99%
	8 horas		<2 (<0,3)	>5,4	>99,999%

5 Esta serie de experimentos indica que, con respecto a la inactivación de *S. aureus*, el aceite del árbol del té solo, a una concentración tan elevada como un 2,0%, no consigue una reducción 1 log de las unidades formadoras de colonias (UFC). Además, los datos demuestran que el aceite de manuka no proporciona una mejora en la inactivación de *S. aureus*. Los datos también indican que el vehículo EyeCL (SteriLid (0.25HT)) y el producto en espuma OcuSoft Lid Scrub no son bactericidas. Con respecto a la inactivación de *Pseudomonas*, los datos indican que solamente la formulación de aceite del árbol del té del 2,0% consigue una reducción de 1 log de UFC en un minuto.

Sustancia de Ensayo: EyeCI -12A 0,35% de aceite del árbol del té/1,5% de linalol					
Organismo de Ensayo	Tiempo de Exposición	Población de Control de Ensayo (UFC/mL) (Log <sub>10</sub> )	Número de Supervivientes (UFC/mL)	Reducción Log <sub>10</sub>	Reducción en Porcentaje
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 minuto	4,1 x 10 <sup>6</sup> (6,61)	1,00 x 10 <sup>5</sup>	1,61	97,6%
	5 minutos		3,1 x 10 <sup>4</sup>	2,12	99,2%
	15 minutos		9,4 x 10 <sup>3</sup>	2,64	99,8%
	30 minutos		3,1 x 10 <sup>3</sup>	3,12	99,9%
Sustancia de Ensayo: EyeCI -11B 0,5% de aceite del árbol del té/0,75% de linalol					
Organismo de Ensayo	Tiempo de Exposición	Población de Control de Ensayo (UFC/mL) (Log <sub>10</sub> )	Número de Supervivientes (UFC/mL)	Reducción Log <sub>10</sub>	Reducción en Porcentaje
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 minuto	4,1 x 10 <sup>6</sup> (6,61)	1,62 x 10 <sup>5</sup>	1,40	96,0%
	5 minutos		5,3 x 10 <sup>4</sup>	1,89	98,7%

ES 2 549 081 T3

	15 minutos		$3,4 \times 10^4$	2,08	99,2%
	30 minutos		$8,7 \times 10^3$	2,67	99,8%

Sustancia de Ensayo: EyeCI-12C 1,00% de aceite del árbol del té /0,75% de linalol					
Organismo de Ensayo	Tiempo de Exposición	Población de Control de Ensayo (UFC/mL) ( $Log_{10}$ )	Número de Supervivientes (UFC/mL)	Reducción $Log_{10}$	Reducción en Porcentaje
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 minuto	$4,1 \times 10^6$ (6,61)	$3,0 \times 10^5$	1,13	92,7%
	5 minutos		$7,9 \times 10^4$	1,71	98,1%
	15 minutos		$3,6 \times 10^4$	2,05	99,1%
	30 minutos		$8,9 \times 10^3$	2,66	99,8%

Sustancia de Ensayo: EyeCI -11D 0,5% de aceite del árbol del té/ 0,75% de alfa-terpineol					
Organismo de Ensayo	Tiempo de Exposición	Población de Control de Ensayo (UFC/mL) ( $Log_{10}$ )	Número de Supervivientes (UFC/mL)	Reducción $Log_{10}$	Reducción en Porcentaje
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 minuto	$4,1 \times 10^6$ (6,61)	$7,5 \times 10^4$	1,73	98,2%
	5 minutos		$3,1 \times 10^4$	2,12	99,2%
	15 minutos		$7,6 \times 10^3$	2,73	99,8%
	30 minutos		$3,4 \times 10^3$	3,08	99,9%

Sustancia de Ensayo: EyeCI -12A 0,35% de aceite del árbol del té/1,5% de linalol					
Organismo de Ensayo	Tiempo de Exposición	Población de Control de Ensayo (UFC/mL) ( $Log_{10}$ )	Número de Supervivientes (UFC/mL)	Reducción $Log_{10}$	Reducción en Porcentaje
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 minuto	$1,65 \times 10^7$ (7,217)	<2	>6,9	>99,9999%
	5 minutos		<2	>6,9	>99,9999%
	15 minutos		<2	>6,9	>99,9999%
	30 minutos		<2	>6,9	>99,9999%

Sustancia de Ensayo: EyeCI -11B 0,5% de aceite del árbol del té/0,75% de linalol					
Organismo de Ensayo	Tiempo de Exposición	Población de Control de Ensayo (UFC/mL) ( $Log_{10}$ )	Número de Supervivientes (UFC/mL)	Reducción $Log_{10}$	Reducción en Porcentaje
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 minuto	$1,65 \times 10^7$ (7,217)	<2	>6,9	>99,9999%
	5 minutos		<2	>6,9	>99,9999%
	15 minutos		<2	>6,9	>99,9999%
	30 minutos		<2	>6,9	>99,9999%

Sustancia de Ensayo: EyeCI-12C 1,00% de aceite del árbol del té /0,75% de linalol					
Organismo de Ensayo	Tiempo de Exposición	Población de Control de Ensayo (UFC/mL) (Log <sub>10</sub> )	Número de Supervivientes (UFC/mL)	Reducción Log <sub>10</sub>	Reducción en Porcentaje
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 minuto	1,65 x 10 <sup>7</sup> (7,217)	<2	>6,9	>99,9999%
	5 minutos		<2	>6,9	>99,9999%
	15 minutos		<2	>6,9	>99,9999%
	30 minutos		<2	>6,9	>99,9999%
Sustancia de Ensayo: EyeCI -11D 0,5% de aceite del árbol del té/ 0,75% de alfa-terpineol					
Organismo de Ensayo	Tiempo de Exposición	Población de Control de Ensayo (UFC/mL) (Log <sub>10</sub> )	Número de Supervivientes (UFC/mL)	Reducción Log <sub>10</sub>	Reducción en Porcentaje
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 minuto	1,65 x 10 <sup>7</sup> (7,217)	<2	>6,9	>99,9999%
	5 minutos		<2	>6,9	>99,9999%
	15 minutos		<2	>6,9	>99,9999%
	30 minutos		<2	>6,9	>99,9999%

5 Estos experimentos demuestran que linalol a concentraciones entre un 0,75% y un 1,5%, cuando se combinaron con concentraciones de aceite del árbol del té entre un 0,35% y un 1,0%, alcanzaron al menos una inactivación de 1 log en *S. aureus* en 1 minuto. Alfa-terpineol a una concentración del 0,75% tuvo un efecto bactericida en *S. aureus* similar a linalol. Se observa a partir de la serie anterior de experimentos que el aceite del árbol del té no fue bactericida para *S. aureus*. Con respecto al efecto de estas formulaciones sobre *P. aeruginosa*, linalol y alfa-terpineol fueron eficaces a las concentraciones ensayadas para superar una reducción de 1 log de UFC en un minuto.

Sustancia de Ensayo: EyeCI-13a (EyeCI-13c diluido 1:1 con agua) 0,75% de linalol

Organismo de Ensayo	Tiempo de Exposición	Población de Control de Ensayo (UFC/mL) (Log <sub>10</sub> )	Número de Supervivientes (UFC/mL)	Reducción Log <sub>10</sub>	Reducción en Porcentaje
<i>Staphylococcus aureus</i>	30 segundos	1,02 x 10 <sup>6</sup> (6,009)	1,95 x 10 <sup>5</sup>	0,719	80,9%
	1 minuto		1,12 x 10 <sup>5</sup>	0,960	89,0%
	5 minutos		7,1 x 10 <sup>4</sup>	1,16	93,0%
	15 minutos		3,7 x 10 <sup>4</sup>	1,44	96,4%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	30 segundos	1,29 x 10 <sup>6</sup> 6,111	8	5,2	99,999%
	1 minuto		<2	>5,8	>99,999%
	5 minutos		<2	>5,8	>99,999%
	15 minutos		4	5,5	>99,999%

10

## ES 2 549 081 T3

Sustancia de Ensayo: EyeCI-13b (EyeCL-13d diluido 1:1 con agua) 0,05% de aceite del árbol del té, 0,65% de linalol

Organismo de Ensayo	Tiempo de Exposición	Población de Control de Ensayo (UFC/mL) (Log <sub>10</sub> )	Número de Supervivientes (UFC/mL)	Reducción Log <sub>10</sub>	Reducción en Porcentaje
<i>Staphylococcus aureus</i>	30 segundos	1,02 x 10 <sup>6</sup> (6,009)	1,28 x 10 <sup>5</sup>	0,902	87,5%
	1 minuto		1,21 x 10 <sup>5</sup>	0,926	88,1%
	5 minutos		6,4 x 10 <sup>4</sup>	1,20	93,7%
	15 minutos		3,5 x 10 <sup>4</sup>	1,47	96,6%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	30 segundos	1,29 x 10 <sup>6</sup> 6,111	1,4 x 10 <sup>1</sup>	4,96	99,99%
	1 minuto		<2	>5,8	>99,999%
	5 minutos		<2	>5,8	>99,999%
	15 minutos		<2	>5,8	>99,999%

Sustancia de Ensayo: Eye-CI-13c 1,5% de linalol

Organismo de Ensayo	Tiempo de Exposición	Población de Control de Ensayo (UFC/mL) (Log <sub>10</sub> )	Número de Supervivientes (UFC/mL)	Reducción Log <sub>10</sub>	Reducción en Porcentaje
<i>Staphylococcus aureus</i>	30 segundos	1,02 x 10 <sup>6</sup> (6,009)	9,9 x 10 <sup>4</sup>	1,02	90,3%
	1 minuto		5,2 x 10 <sup>4</sup>	1,29	94,9%
	5 minutos		5,3 x 10 <sup>4</sup>	1,29	94,8%
	15 minutos		1,38 x 10 <sup>4</sup>	1,869	98,6%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	30 segundos	1,29 x 10 <sup>6</sup> 6,111	<2	>5,8	>99,999%
	1 minuto		<2	>5,8	>99,999%
	5 minutos		<2	>5,8	>99,999%
	15 minutos		<2	>5,8	>99,999%

5 Sustancia de Ensayo: EyeCI-13D 0,10% de aceite del árbol del té y 1,25% de linalol

Organismo de Ensayo	Tiempo de Exposición	Población de Control de Ensayo (UFC/mL) (Log <sub>10</sub> )	Número de Supervivientes (UFC/mL)	Reducción Log <sub>10</sub>	Reducción en Porcentaje
<i>Staphylococcus aureus</i>	30 segundos	1,02 x 10 <sup>6</sup> (6,009)	8,4 x 10 <sup>4</sup>	1,09	91,8%
	1 minuto		6,3 x 10 <sup>4</sup>	1,21	93,8%
	5 minutos		1,52 x 10 <sup>4</sup>	1,826	98,5%
	15 minutos		1,33 x 10 <sup>4</sup>	1,956	98,7%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	30 segundos	1,29 x 10 <sup>6</sup> 6,111	4	5,5	99,999%
	1 minuto		4	5,5	99,999%
	5 minutos		<2	>5,8	>99,999%
	15 minutos		<2	>5,8	>99,999%

Este experimento demuestra que un 0,75% de linalol solo consigue prácticamente una reducción de 1 log en la inactivación de *S. aureus* y *P. aeruginosa* en 1 minuto. Las formulaciones 13b y 13d siguen siendo coherentes con la ausencia de inactivación de *S. aureus* con el aceite del árbol del té. Linalol al 0,75% solo fue suficiente para conseguir más de 1 log de inactivación de *Pseudomonas* en 1 minuto.

## ES 2 549 081 T3

Sustancia de Ensayo: (EyeCI-15a) 0,85 de linalol/ 0,025% de TTO

Organismo de Ensayo	Tiempo de Exposición	Población de Control de Ensayo (UFC/mL) (Log <sub>10</sub> )	Número de Supervivientes (UFC/mL)	Reducción Log <sub>10</sub>	Reducción en Porcentaje
<i>Staphylococcus aureus</i>	30 segundos	3,3 x 10 <sup>6</sup> (6,52)	3,5 x 10 <sup>5</sup>	0,98	89,4%
	1 minuto		2,25 x 10 <sup>5</sup>	1,17	93,2%
	5 minutos		2,07 x 10 <sup>5</sup>	1,20	93,7%
	15 minutos		1,61 x 10 <sup>5</sup>	1,31	95,1%

En este experimento, un 0,85% de linalol consigue una reducción mayor de 1 log en *S. aureus* en 1 minuto. El aceite del árbol del té se incluyó en la formulación por sus propiedades antiinflamatorias.

- 5 En el siguiente grupo de experimentos, se ensayó una composición que comprendía un 0,025% de aceite del árbol del té y un 0,85% de linalol contra varias bacterias gram-positivas y gram-negativas.

Sustancia de Ensayo: EyeCI-15A 0,025% de aceite del árbol del té y 0,85% de linalol

Organismo de Ensayo	Tiempo de Exposición	Población de Control de Ensayo (UFC/mL) (Log <sub>10</sub> )	Número de Supervivientes (UFC/mL)	Reducción Log <sub>10</sub>	Reducción en Porcentaje
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	30 segundos	1,84 x 10 <sup>7</sup> (7,265)	1,5 x 10 <sup>2</sup>	5,09	>99,999%
	1 minuto		4,6 x 10 <sup>1</sup>	5,61	>99,999%
	5 minutos		6	6,5	>99,9999%
	15 minutos		6	6,5	>99,9999%
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	30 segundos	1,29 x 10 <sup>7</sup> (7,111)	<2	>6,8	>99,9999%
	1 minuto		<2	>6,8	99,9999%
	5 minutos		<2	>6,8	>99,9999%
	15 minutos		<2	>6,8	>99,9999%
<i>Escherichia coli</i>	30 segundos	2,17 x 10 <sup>7</sup> (7,336)	<2	>7	>99,99999%
	1 minuto		<2	>7	99,99999%
	5 minutos		<2	>7	>99,99999%
	15 minutos		<2	>7	>99,99999%
<i>Serratia marcescens</i>	30 segundos	1,17 x 10 <sup>7</sup> (7,068)	3,0 x 10 <sup>3</sup>	3,59	>99,9%
	1 minuto		3,16 x 10 <sup>2</sup>	4,568	99,99%
	5 minutos		8,2 x 10 <sup>1</sup>	5,16	>99,999%
	15 minutos		5,6 x 10 <sup>1</sup>	5,32	>99,999%

Sustancia de Ensayo: EyeCI-15A 0,025% de aceite del árbol del té y 0,85% de linalol

Organismo de Ensayo	Tiempo de Exposición	Población de Control de Ensayo (UFC/mL) (Log <sub>10</sub> )	Número de Supervivientes (UFC/mL)	Reducción Log <sub>10</sub>	Reducción en Porcentaje
<i>Staphylococcus aureus</i>	30 segundos	9,0 x 10 <sup>5</sup> (5,95)	1,46 x 10 <sup>5</sup>	0,79	83,8%
	1 minuto		1,29 x 10 <sup>5</sup>	0,84	85,7%
	5 minutos		8,1 x 10 <sup>4</sup>	1,04	91,0%
	15 minutos		4,2 x 10 <sup>4</sup>	1,33	95,3%

<i>Staphylococcus aureus-SARM</i>	30 segundos	3,9 x 10 <sup>6</sup> (6,59)	7,1 x 10 <sup>4</sup>	1,74	98,2%
	1 minuto		8,9 x 10 <sup>3</sup>	2,65	99,8%
	5 minutos		1,0 x 10 <sup>2</sup>	4,59	99,99%
	15 minutos		2,0 x 10 <sup>1</sup>	5,29	99,999%
<i>Staphylococcus warneri</i>	30 segundos	1,22 x 10 <sup>6</sup> (6,086)	9,8 x 10 <sup>5</sup>	0,10	19,7%
	1 minuto		9,4 x 10 <sup>5</sup>	0,12	23,0%
	5 minutos		6,9 x 10 <sup>5</sup>	0,25	43,4%
	15 minutos		4,5 x 10 <sup>5</sup>	0,44	63,1%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	30 segundos	9,2 x 10 <sup>5</sup> (5,96)	1,76 x 10 <sup>4</sup>	1,71	98,1%
	1 minuto		6,2 x 10 <sup>3</sup>	2,17	99,3%
	5 minutos		4,88 x 10 <sup>2</sup>	3,27	99,9%
	15 minutos		9,6 x 10 <sup>4</sup>	3,98	99,9%

Los ejemplos precedentes demuestran que varias de las preparaciones tópicas ensayadas fueron eficaces contra bacterias gram-negativas y gram-positivas. Además, los datos indican que estas composiciones también fueron eficaces contra las cepas bacterianas resistentes a antibióticos.

- 5 La siguiente tabla muestra una preparación tópica ejemplar de la invención.

Fórmula EyeCL-16a Materias primas	% en peso
EDTA Tri SÓDICO	0,03
ALANTOÍNA	0,10
ÁCIDO BÓRICO	0,20
PANTENOL	0,10
CLORURO SÓDICO	0,85
PERBORATO SÓDICO	0,03
TURPINAL	0,01
COLADET BSB	5,00
COLALÍPIDO C	0,05
HEPES ACETATO	0,25
ACEITE DEL ÁRBOL DEL TÉ	0,03
LINALOL	0,90
ÁCIDO CÍTRICO, SOL. 40%	Según sea necesario
AGUA PURIFICADA	92,51

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una preparación tópica que comprende agua, entre un 0,7% y un 1,5% de linalol, aceite del árbol del té, un tensioactivo y un permeabilizante de membranas, en la que el linalol está presente en una cantidad que es bactericida contra las bacterias gram-negativas y las bacterias gram-positivas, pero que no provoca afecciones clínicamente significativas en el sitio de aplicación, y en la que el permeabilizante de membranas es un agente quelante.
2. La preparación tópica de la reivindicación 1, en la que el linalol está presente a una concentración final de entre un 0,80% y un 1,25%.
3. La preparación tópica de la reivindicación 1, en la que la concentración final del linalol es alrededor del 0,90%.
- 10 4. La preparación tópica de la reivindicación 1, en la que el aceite del árbol del té está presente a una concentración final de entre un 0,0125% y un 0,050%.
- 5 15 5. La preparación tópica de la reivindicación 1, en la que la concentración final del aceite del árbol del té es alrededor del 0,025%.
6. La preparación tópica de la reivindicación 1, en la que el permeabilizante de membranas es un agente quelante seleccionado del grupo que consiste en EDTA, Tris-EDTA, triacetato de nitrilo, hexametáfosfato sódico, acetilsalicilato y ascorbato.
7. La preparación tópica de la reivindicación 1, en la que el permeabilizante de membranas es Tris-EDTA, y el Tris-EDTA está presente a una concentración de alrededor del 0,03%.
- 20 8. La preparación tópica de la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento o la prevención de una infección de la piel.
9. La preparación tópica de la reivindicación 1 para el uso en la limpieza de un párpado de un sujeto.
10. La preparación tópica de la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento de un trastorno ocular en un sujeto.
11. La preparación tópica de la reivindicación 1 para el uso según la reivindicación 10, en la que el trastorno ocular se selecciona del grupo que consiste en blefaritis, ojo seco, y orzuelo.
- 25 12. Un kit para el tratamiento de un trastorno ocular que comprende la preparación tópica de la reivindicación 1 e instrucciones de uso.
13. El kit de la reivindicación 12, que comprende además un aplicador.