

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 560**

21 Número de solicitud: 201431379

51 Int. Cl.:

**A61K 36/28** (2006.01)

**A61K 36/886** (2006.01)

**A61K 36/53** (2006.01)

**A61P 27/02** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**23.09.2014**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**23.03.2016**

71 Solicitantes:

**AGENCIA PÚBLICA EMPRESARIAL SANITARIA  
HOSPITAL ALTO GUADALQUIVIR (100.0%)  
Avda Blas Infante, s/n  
23740 Andújar (Jaén) ES**

72 Inventor/es:

**VILLEGAS BECERRIL, Enrique**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

54 Título: **Composición para el alivio, mejora, prevención y/o tratamiento del síndrome de ojo seco**

57 Resumen:

Composición para el tratamiento del síndrome de ojo seco.

Composición que comprende material vegetal de plantas de los géneros Matricaria, Thymus y Aloe, los extractos de dichas plantas, o un principio activo obtenido a partir de dicho material vegetal o de los extractos y su uso en la elaboración de un medicamento para el alivio, mejora, prevención y/o tratamiento de patologías oculares, y en particular del síndrome de ojo seco.

ES 2 564 560 A1

## DESCRIPCIÓN

**Composición para el alivio, mejora, prevención y/o tratamiento del síndrome de ojo seco.**

La presente invención se encuentra dentro del campo de la biología y la medicina, y se refiere al uso de varias especies vegetales en la elaboración de un medicamento para en terapia oftalmológica. Preferiblemente, se refiere al uso de plantas de los géneros *Matricaria*, *Thymus* y *Aloe* en la elaboración de un medicamento para el alivio, mejora, prevención y/o tratamiento de patologías oculares, y más preferiblemente para el tratamiento del síndrome de ojo seco.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

El síndrome de ojo seco es una enfermedad extremadamente común que afecta a millones de personas. Su prevalencia según el medio puede llegar a ser hasta el 35%, cifrándose estos datos en nuestro país hasta en un 75% de las consultas diarias. La incidencia tiende a crecer por los cambios en el estilo de vida, la contaminación, la esperanza de vida, el uso de pantallas, la cirugía ocular y el uso de lentes de contacto. Su origen es multifactorial y sus síntomas incluyen disconfort ocular, disminución de agudeza visual y alteraciones de la lágrima por su deficiencia o por evaporación, además de una mayor susceptibilidad a las infecciones. El ojo seco se acompaña de un aumento de la osmolaridad lagrimal e inflamación de la superficie ocular. Numerosos tratamientos se han propuesto y van desde la simple lubricación, hasta el uso de medios quirúrgicos o inmunosupresores. Los lubricantes como tratamiento de primera línea según nuestra experiencia son poco efectivos y no aúnan el efecto antiinflamatorio, antiinfeccioso ni epitelizante que si presentan los principios a evaluar en nuestra fórmula.

Desde el punto de vista del clínico, las enfermedades de Ojo Seco, incluidas en el síndrome de disfunción de la película lacrimal, tienen múltiples causas etiológicas, distintas combinaciones de afectaciones anatomopatológicas y diversos grados de gravedad. El médico dacriólogo debe conocer estos tres parámetros, cuantificarlos, y establecer sobre ellos el tratamiento oportuno. Para ello, se han elaborado varias clasificaciones. En primer lugar, una clasificación etiológica en causas etarias, hormonales, farmacológicas, inmunopáticas, hiponutricionales, disgenéticas, inflamatorias, traumáticas, neurodeprivativas y tántálicas, incluyendo cada uno de estos grupos numerosas variantes. En segundo lugar, una clasificación histopatológica o ALMEN, acrónimo de acuodeficiencia, lipodeficiencia, mucodeficiencia, epitelopatía y afectación de otras glándulas exocrinas no oculares. Y en tercer lugar, una clasificación de gravedad en cinco escalones: subclínico (síntomas en situaciones de

sobreexposición), leve (síntomas habitualmente), moderada (síntomas y signos reversibles), grave (síntomas y signos irreversibles) e incapacitante (pérdida irreversible de visión por daño corneal).

5 El síndrome de ojo seco también puede ser causado por el síndrome de Sjögren. El síndrome de Sjögren es un trastorno autoinmunitario en el cual se destruyen células productoras de lágrimas. Los principales síntomas del síndrome de Sjögren son sequedad, ardor y sensación de cuerpo extraño en el ojo, pudiendo llegar hasta la ceguera.

10 Para esta patología se han usado multitud de tratamientos, colirios lubricantes incluyendo desde antiinflamatorios tópicos comunes como el diclofenaco, corticoides como la dexametasona, hasta inmunomoduladores e inmunosupresores como la ciclosporina y el tacrolimus. Ninguno de estos fármacos están ausentes de efectos secundarios, no son efectivos para todos los casos y la necesidad de conservantes en su solución, no ayudan a dar estabilidad a la superficie ocular, teniendo que vigilar  
15 continuamente al paciente que se los administra para comprobar la ausencia de dichos efectos secundarios (Deveci y Kobak, 2014. *Int. Ophthalmol. Jan 19*). De manera habitual se usan los lubricantes como la carmelosa y el hialuronato, sin capacidad antiinflamatoria, antiinfecciosa ni cicatrizante. Son conocidos de manera empírica en oftalmología, los lavados con preparados caseros de manzanilla que pudieran ser más  
20 efectivos y seguros que el simple uso de lubricantes. Combinados con otros principios activos, podría desarrollarse un producto efectivo, barato y ausente de medios químicos y de conservantes dañinos para la superficie ocular, que disminuyan la inflamación y el ojo rojo producido por esta patología de causa multifactorial.

## 25 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN**

Un **primer aspecto** de la invención se refiere a una composición, de ahora en adelante composición de la invención, que comprende material vegetal de plantas de los géneros *Matricaria*, *Thymus* y *Aloe*, los extractos de dichas plantas, o un principio activo obtenido a partir de dicho material vegetal o de los extractos.

30 En una realización preferida de este aspecto, la composición de la invención además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización preferida de este aspecto, la composición de la invención además comprende otro principio activo. En otra realización más preferida, la composición de la invención es una composición farmacéutica.

Un **segundo aspecto** de la invención se refiere a la composición de la invención para su uso como medicamento, o alternativamente, al uso de la composición de la invención en la elaboración de un medicamento.

5 Un **tercer aspecto** de la invención se refiere a la composición de la invención para su uso en el alivio, mejora, prevención y/o tratamiento del síndrome del ojo seco, o alternativamente, al uso de la composición de la invención en la elaboración de un medicamento para el alivio, mejora, prevención y/o tratamiento del síndrome del ojo seco.

10 Un **cuarto aspecto** de la invención, se refiere a la composición de la invención para su uso en el alivio, mejora, prevención y tratamiento del síndrome de Sjögren, o alternativamente, al uso de la composición de la invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento del síndrome de Sjögren.

15 Un **quinto aspecto** de la invención se refiere a una forma farmacéutica, de ahora en adelante forma farmacéutica de la invención, que comprende la composición farmacéutica de la invención.

20 En una realización preferida de este aspecto, la forma farmacéutica de la invención se selecciona de la lista que comprende: emplasto, pomada, pasta, crema, solución, suspensión, emulsión, loción, linimento, jalea, gel, espuma, polvo, o cualquiera de sus combinaciones. En otra realización más preferida de este aspecto, la forma farmacéutica de la invención es una solución, y aún más preferiblemente, es una solución ocular.

Un **sexto aspecto** de la invención se refiere a un método para elaborar una composición que comprende los pasos:

25 a) Mezclar el material vegetal de plantas de los géneros *Matricaria*, *Thymus* y *Aloe*, los extractos de dichas plantas, o un principio activo obtenido a partir de dicho material vegetal o de los extractos.

b) ajustar el pH

Una realización preferida de este aspecto de la invención además comprende:

c) esterilización de la solución

30 En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la mezcla a) se realiza en una agua o hidrato.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la mezcla a) se realiza en una base anhidra.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la proporción de a) es la siguiente: 1-48% de *Matricaria*, 1-48% de *Thymus* y 1-48% de *Aloe*. Más preferiblemente la proporción de a) es la siguiente: 3,3-20 % de *Matricaria*, 2,3-11,1% de *Thymus* y 4,4-22,3% de *Aloe*, y aún más preferiblemente 7,5% de *Matricaria*, 5% de *Thymus* y 10% de *Aloe*.

## DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

**Figura 1. (A)** Hiperemia (enrojecimiento ocular) disminuido tras el tratamiento en un caso de síndrome de ojo seco asociado al tratamiento crónico de colirio antihipertensivo ocular con prostaglandinas de más de diez años de duración. Valorar la mejora a los 10 días de tratamiento en un caso severo como este. Paciente de la serie de 10, que es objeto del Ejemplo 4 de la invención: Tratamiento con colirio de aloe, matricaria y thymus en pacientes con ojo seco de cualquier causa excluyendo síndrome de Sjögren. Se muestra la imagen previa (Fig. 1a imagen izquierda) y la posterior (Fig. 1a imagen derecha).

**(B)** Mejoría de hiperemia tras ocho y veinticuatro horas de la instilación de colirio de aloe, matricaria y thymus, en ojo rojo por síndrome seco asociado a infección leve de tipo blefarítico que cedió sin administración de otros colirios antiinflamatorios ni antibióticos tópicos. Paciente extraído del Ejemplo 4 de la invención: Tratamiento en pacientes con otro tipo de afecciones y patologías sin relación con el síndrome de ojo seco: Blefaritis: 2 casos. Se muestra la imagen previa (Fig. 1b imagen izquierda) y las imágenes posteriores (Fig. 1b imagen central y derecha).

**Figura 2.** Encuesta OSDI (*ocular surface disease index* o test de confort ocular) score previo y posterior al tratamiento (3 semanas). A mayor puntuación, mayor es el número e intensidad de los síntomas derivados del síndrome de ojo seco. Se puntúa de 0 a 100. Esta figura es el resumen de la puntuación del test de OSDI realizado a la serie de 10 pacientes que es objeto el ejemplo 4.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los autores de la presente invención han desarrollado una composición basada en productos naturales con efecto antiinflamatorio y antiinfeccioso, en una proporción correcta, que son más seguros y con menos efectos secundarios que los

antiinflamatorios tópicos comunes como el diclofenaco, u otros inmunomoduladores e inmunosupresores, y a su vez son más efectivos que el simple uso de lubricantes.

Por tanto, un **primer aspecto** de la invención se refiere a una composición, de ahora en adelante composición de la invención, que comprende material vegetal de plantas  
5 de los géneros *Matricaria*, *Thymus* y *Aloe*, los extractos de dichas plantas, o un principio activo obtenido a partir de dicho material vegetal o de los extractos.

En esta memoria, por “material vegetal” se entiende tanto las partes aéreas o subterráneas de plantas u otros materiales vegetales tales como jugos, resinas, aceites grasos, aceites esenciales y cualesquiera otras sustancias de esta naturaleza,  
10 como combinaciones de los mismos, en estado bruto o en forma de preparaciones vegetales.

Los “extractos” son preparaciones concentradas de consistencia líquida, sólida o intermedia, obtenidas normalmente a partir de material vegetal, fresco más preferiblemente desecado. Para algunas preparaciones, el material a extraer puede  
15 requerir un tratamiento previo, como por ejemplo, inactivación de enzimas, trituración o desengrasado. Los extractos se preparan por maceración, percolación o por otros métodos validados adecuados que utilizan etanol u otro disolvente. Después de la extracción, si es necesario, se eliminan las sustancias no deseadas. Métodos de extracción son conocidos por el experto en la materia, y son descritos, por ejemplo  
20 pero sin limitarse, en la Real Farmacopea Española o en la Farmacopea Europea. Entre las tecnologías de extracción se encuentra la extracción en fluidos supercríticos y otros métodos más convencionales, como los de arrastre de vapor, los de extracción por solución (sólido-líquido o líquido-líquido) y los de extracción por centrifugación.

Por “planta” en esta memoria, se entienden todos los organismos que pueden ser  
25 clasificados dentro del reino *Viridiplantae*, que incluye las algas verdes y a las plantas terrestres (*Embryophyta*).

Los organismos del género *Matricaria* pertenecen al Superreino *Eukaryota*, Reino *Viridiplantae*, Phylum *Streptophyta*, Orden *Asterales*, Familia *Asteraceae*.

Más preferiblemente, los organismos del género *Matricaria* se seleccionan de la lista  
30 que consiste en: *Matricaria chamomilla*, *Matricaria discoidea* y *Matricaria matricarioides*, o cualquiera de sus combinaciones. Aún más preferiblemente es *Matricaria chamomilla* var. *recutita*.

Los organismos del género *Thymus* pertenecen al Superreino *Eukaryota*, Reino *Viridiplantae*, Phylum *Streptophyta*, Orden *Lamiales*, Familia *Lamiaceae*.

Más preferiblemente, los organismos del género *Thymus* se seleccionan de la lista que consiste en: *Thymus alsinoides*, *Thymus amurensis*, *Thymus broussonetii*, *Thymus broussonetii* subsp. *Hannonis*, *Thymus caespititius*, *Thymus daenensis*, *Thymus daenensis* subsp. *daenensis*, *Thymus dahuricus*, *Thymus haussknechtii*, *Thymus herba-barona*, *Thymus linearis*, *Thymus longicaulis*, *Thymus magnus*, *Thymus mandschuricus*, *Thymus marschallianus*, *Thymus mastichina*, *Thymus mongolicus*, *Thymus oenipontanus*, *Thymus oxyodontus*, *Thymus paronychioides*, *Thymus persicus*, *Thymus praecox*, *Thymus praecox* subsp. *polytrichus*, *Thymus proximus*, *Thymus pubescens*, *Thymus pulegioides*, *Thymus pulegioides* var. *Pulegioides*, *Thymus quinquecostatus*, *Thymus quinquecostatus* var. *przewalskii*, *Thymus saturejoides*, *Thymus saturejoides* subsp. *commutatus*, *Thymus serpyllum*, *Thymus sipyleus*, *Thymus spinulosus*, *Thymus striatus*, *Thymus striatus* var. *acicularis*, *Thymus striatus* var. *ophioliticus*, *Thymus striatus* var. *striatus*, *Thymus trautvetteri*, *Thymus vulgaris*, *Thymus x citriodorus*, y *Thymus zygioides*, o cualquiera de sus combinaciones.

Los organismos del género *Aloe* pertenecen al Superreino *Eukaryota*, Reino *Viridiplantae*, Phylum *Streptophyta*, Orden *Asparagales*, Familia *Xanthorrhoeaceae*.

Más preferiblemente, los organismos del género *Aloe* se seleccionan de la lista que consiste en: *Aloe acutissima*, *Aloe africana*, *Aloe albida*, *Aloe albiflora*, *Aloe alooides*, *Aloe angelica*, *Aloe anivoranoensis*, *Aloe arborescens*, *Aloe arborescens* var. *natalensis*, *Aloe arenícola*, *Aloe aristata*, *Aloe bakeri*, *Aloe bowiea*, *Aloe boylei*, *Aloe brevifolia*, *Aloe broomii*, *Aloe buhrii*, *Aloe bulbillifera*, *Aloe cameronii*, *Aloe cannellii*, *Aloe castanea*, *Aloe chabaudii*, *Aloe challisii*, *Aloe chortolirioides*, *Aloe comosa*, *Aloe compressa*, *Aloe compressa* var. *compressa*, *Aloe conifera*, *Aloe conifera* var. *conifera*, *Aloe craibii*, *Aloe cremnophila*, *Aloe dawei*, *Aloe deltoideodonta*, *Aloe dewinteri*, *Aloe dominella*, *Aloe dyeri*, *Aloe ecklonis*, *Aloe erinacea*, *Aloe excelsa*, *Aloe ferox*, *Aloe forbesii*, *Aloe fosteri*, *Aloe fouriei*, *Aloe glauca*, *Aloe globuligemma*, *Aloe gneissicola*, *Aloe greatheadii*, *Aloe greatheadii* var. *Davyana*, *Aloe haemanthifolia*, *Aloe haworthioides*, *Aloe hereroensis*, *Aloe hexapetala*, *Aloe humilis*, *Aloe inermis*, *Aloe integra*, *Aloe aff. Jacksonii*, *Aloe jucunda*, *Aloe juvenna*, *Aloe kniphofioides*, *Aloe kouebokkeveldensis*, *Aloe lavranosii*, *Aloe lineata*, *Aloe lineata* var. *Lineata*, *Aloe lineata* var. *Muirii*, *Aloe littoralis*, *Aloe lutescens*, *Aloe maculate*, *Aloe marlothii*, *Aloe melanacantha*, *Aloe microstigma*, *Aloe mitriformis*, *Aloe mitriformis* subsp. *Distans*,

*Aloe modesta, Aloe morijensis, Aloe munchii, Aloe ngobitensis, Aloe niebuhriana, Aloe nubigena, Aloe nyeriensis, Aloe pearsonii, Aloe peckii, Aloe peglerae, Aloe pendens, Aloe penduliflora, Aloe perfoliata, Aloe perryi, Aloe petricola, Aloe pictifolia, Aloe pluridens, Aloe propagulifera, Aloe reynoldsii, Aloe rupestris, Aloe saundersiae, Aloe scobinifolia, Aloe sinkatana, Aloe somaliensis, Aloe somaliensis var. somaliensis, Aloe speciosa, Aloe spicata, Aloe striata, Aloe striata subsp. Karasbergensis, Aloe striata subsp. Komaggasensis, Aloe succotrina, Aloe suprafoliata, Aloe thompsoniae, Aloe thraskii, Aloe tomentosa, Aloe vaombe, Aloe variegata, Aloe vera, Aloe vera var. chinensis, Aloe verecunda, Aloe viguieri, Aloe vossii, Aloe vryheidensis, Aloe welwitschii, Aloe x spinosissima, Aloe zebrine*, o cualquiera de sus combinaciones. Más preferiblemente es *Aloe vera*.

En una realización preferida, adicionalmente se pueden añadir otros compuestos a la composición de la invención, que ya estuvieran presentes o no, que se seleccionan de la lista que consiste en: carricina, emodina, fosfato de manosa, fitoesteroles, hormonas vegetales, camazuelo y/o carvacrol.

La carricina es un componente químico que se puede encontrar en el *Aloe vera*, que estimula el sistema inmune.

La emodina es una antraquinona usada por sus propiedades laxantes en tratamientos farmacológicos, que en la actualidad incluyen una pancreatitis grave,

El fosfato de manosa es útil para promover (acelerar) la curación de heridas, es decir, posee efecto cicatrizante.

Los fitoesteroles o esteroides vegetales (esteroides de las plantas) son esteroides naturales de origen vegetal. Son moléculas orgánicas que forman parte de la membrana de las células vegetales, con una función similar a la del colesterol en las membranas celulares animales. El principal efecto de los fitoesteroides es su propiedad anti-inflamatorias por los que se utiliza en productos anti-envejecimiento. En estudios clínicos, los fitoesteroides tienen la propiedad de mejorar de la piel dañada.

Las hormonas vegetales son sustancias producidas por células vegetales en determinados lugares de la planta y regulan los fenómenos fisiológicos de las plantas. Las principales hormonas vegetales conocidas son: ácido abscísico, auxinas, citocinas o citoquinas, etileno, giberelinas y brasinoesteroides. Existen otros compuestos reguladores que se podrían considerar: poliaminas, oxilipinas, sacilatos, oligosacarinas, estrigolactona y sistemina. Determinadas hormonas vegetales promueven la epitelialización y el crecimiento celular en humanos. El camazuelo es

un compuesto químico aromático de fórmula molecular  $C_{14}H_{16}$  que se encuentra en una variedad de plantas, incluyendo en la manzanilla (*Matricaria chamomilla*), el ajeno (*Artemisia absinthium*), y la milenrama (*Achillea millefolium*). Es un derivado de azuleno que se biosintetiza a partir del sesquiterpeno matricin. El camazuleno tiene  
5 propiedades anti-inflamatorias *in vivo*.

El carvacrol, o cymophenol,  $C_6H_3CH_3(OH)(C_3H_7)$ , es un fenol monoterpénoide. Se encuentra en aceites esenciales como los de orégano y tomillo (5% y 75%) y otros, y son responsables del olor. Este compuesto previene de infecciones bacterianas de determinadas especies de los géneros *Escherichia*, *Bacillus* o *Pseudomonas*.

10 En otra realización preferida, la composición de la invención es una composición farmacéutica. Las composiciones de la presente invención pueden formularse para su administración a un animal, y más preferiblemente a un mamífero, incluyendo al hombre, en una variedad de formas conocidas en el estado de la técnica. Así, pueden estar, sin limitarse, en disolución acuosa estéril o en fluidos biológicos, tal como suero.  
15 Las disoluciones acuosas pueden estar tamponadas o no tamponadas y tienen componentes activos o inactivos adicionales. Los componentes adicionales incluyen sales para modular la fuerza iónica, conservantes incluyendo, pero sin limitarse a, agentes antimicrobianos, antioxidantes, quelantes, y similares, y nutrientes incluyendo glucosa, dextrosa, vitaminas y minerales. Alternativamente, las composiciones pueden prepararse para su administración en forma sólida. Las composiciones pueden combinarse con varios vehículos o excipientes inertes, incluyendo pero sin limitarse a;  
20 aglutinantes tales como celulosa microcristalina, goma tragacanto, o gelatina; excipientes tales como almidón o lactosa; agentes dispersantes tales como ácido algínico o almidón de maíz; lubricantes tales como estearato de magnesio, deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o  
25 sacarina; o agentes aromatizantes tales como menta o salicilato de metilo.

Por tanto, en una realización preferida de este aspecto de la invención, la composición farmacéutica puede comprender, además un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización preferida la composición farmacéutica comprende, además,  
30 excipientes. En otra realización preferida la composición farmacéutica puede comprender, además, otro principio activo.

Como se emplea aquí, el término “principio activo”, “sustancia activa”, “sustancia farmacéuticamente activa”, “ingrediente activo” ó “ingrediente farmacéuticamente activo” significa cualquier componente que potencialmente proporcione una actividad  
35 farmacológica u otro efecto diferente en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento, o

prevención de una enfermedad, o que afecta a la estructura o función del cuerpo del hombre u otros animales. El término incluye aquellos componentes que promueven un cambio químico en la elaboración del fármaco y están presentes en el mismo de una forma modificada prevista que proporciona la actividad específica o el efecto.

- 5 En una realización preferida de este aspecto, la composición de la invención además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización preferida de este aspecto, la composición de la invención además comprende otro principio activo. En otra realización más preferida, la composición de la invención es una composición farmacéutica.
- 10 Un **segundo aspecto** de la invención se refiere a la composición de la invención para su uso como medicamento, o alternativamente, al uso de la composición de la invención en la elaboración de un medicamento.

El término “medicamento”, tal y como se usa en esta memoria, hace referencia a cualquier sustancia usada para prevención, diagnóstico, alivio, tratamiento o curación de enfermedades o sus síntomas en el hombre y los animales.

15 Los medicamentos herbarios se definen en esta memoria como productos medicinales acabados y etiquetados cuyos ingredientes activos están formados por partes aéreas o subterráneas de plantas u otros materiales vegetales o combinaciones de los mismos, en estado bruto o en forma de preparaciones vegetales. Los medicamentos herbarios pueden también contener ingredientes activos naturales orgánicos o inorgánicos que no son de origen vegetal.

Las preparaciones vegetales incluyen materiales vegetales triturados o pulverizados, extractos, tinturas, aceites grasos o esenciales, jugos obtenidos por expresión y preparaciones en cuya producción intervienen el fraccionamiento, la purificación o la concentración. En una realización preferida de este aspecto de la invención, el material vegetal es un preparado vegetal.

25 Un **tercer aspecto** de la invención se refiere a la composición de la invención para su uso en el alivio, mejora, prevención y/o tratamiento del síndrome del ojo seco, o alternativamente, al uso de la composición de la invención en la elaboración de un medicamento para el alivio, mejora, prevención y/o tratamiento del síndrome del ojo seco.

La queratoconjuntivitis seca (KCS), también llamado síndrome de ojo seco o queratitis seca, es una enfermedad ocular causada por la sequedad del ojo, lo que, a su vez, es

causada por cualquiera de disminución de la producción de lágrimas o aumento de la evaporación de la película lagrimal. Se encuentra en los seres humanos y algunos animales. KCS es la enfermedad del ojo más común, afectando a 5 - 6% de la población. La prevalencia se eleva a 6 - 9,8% en las mujeres posmenopáusicas (Schaumberg *et al.*, 2003. *Am J Ophthalmol* 136 (2), 318–26), y tan alto como 34% en los ancianos (Lin *et al.*, 2005. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46 (5), 1593). La frase *keratoconjunctivitis sicca* "queratoconjuntivitis seca" en latín, y su traducción es "seco (inflamación) de la córnea y la conjuntiva".

Una realización de preferida de este aspecto de la invención se refiere a la composición de la invención para su uso en el tratamiento del síndrome del ojo seco asociado al síndrome de Sjögren, o alternativamente, al uso de la composición de la invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento del síndrome del ojo seco asociado al síndrome de Sjögren.

Un **cuarto aspecto** de la invención, se refiere a la composición de la invención para su uso en el alivio, mejora, prevención y tratamiento del síndrome de Sjögren, o alternativamente, al uso de la composición de la invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento del síndrome de Sjögren.

Un **quinto aspecto** de la invención se refiere a una forma farmacéutica, de ahora en adelante forma farmacéutica de la invención, que comprende la composición farmacéutica de la invención.

En una realización preferida de este aspecto, la forma farmacéutica de la invención se selecciona de la lista que comprende: emplasto, pomada, pasta, crema, solución, suspensión, emulsión, loción, linimento, jalea, gel, espuma, polvo, o cualquiera de sus combinaciones. En otra realización más preferida de este aspecto, la forma farmacéutica de la invención es una solución, y aún más preferiblemente, es una solución ocular.

En esta memoria se entiende por "forma farmacéutica" la mezcla de uno o más principios activos con o sin aditivos que presentan características físicas para su adecuada dosificación, conservación, administración y biodisponibilidad.

Un "emplasto" o "parche" es una forma farmacéutica que consiste en una forma sólida o semisólida que contiene el o los principios activos y aditivos, extendidos sobre una tela, plástico o cinta adhesiva, que sirve como soporte y protección, además de tener un efecto oclusivo y acción macerante que permite además el contacto directo con la piel y se reblandece con la temperatura corporal.

Un “ungüento” o “pomada” es una forma farmacéutica que consiste en una preparación de consistencia blanda que contiene el o los principios activos y aditivos incorporados a una base apropiada que le da masa y consistencia. Se adhiere y se aplica en la piel y mucosas. Esta base puede ser liposoluble o hidrosoluble,  
5 generalmente es anhidra o con un máximo de por ciento de agua. También se denomina ungüento hidrofílico cuando contiene una base lavable o removible con agua.

Una “pasta” es una forma farmacéutica que consiste en una forma semisólida que contiene el o los principios activos y aditivos, hecha a base de una alta concentración  
10 de polvos insolubles (20 a 50 por ciento), en bases grasas o acuosas, absorbentes o abrasivos débiles combinados con jabones.

Una “crema” es una forma farmacéutica que consiste en una preparación líquida o semisólida que contiene el o los principios activos y aditivos necesarios para obtener una emulsión, generalmente aceite en agua, con un contenido de agua superior al por  
15 ciento.

Una “solución” es una forma farmacéutica que consiste en un preparado líquido, transparente y homogéneo, obtenido por disolución de él o los principios activos y aditivos en agua, y que se utiliza para el uso externo o interno. En el caso de soluciones inyectables, oftálmicas y óticas deben ser soluciones estériles.

20 Una “suspensión” es una forma farmacéutica que consiste en un sistema disperso, compuesto de dos fases, las cuales contienen el o los principios activos y aditivos. Una de las fases, la continua o la externa es generalmente un líquido o un semisólido y la fase dispersa o interna, está constituida de sólidos (principios activos) insolubles, pero dispersables en la fase externa. En el caso de inyectables deben ser estériles.

25 Una “emulsión” es una forma farmacéutica que consiste en un sistema heterogéneo, generalmente constituido por dos líquidos no miscibles entre sí; en el que la fase dispersa está compuesta de pequeños glóbulos distribuidos en el vehículo en cual son inmiscibles. La fase dispersa se conoce también como interna y el medio de dispersión se conoce como fase externa o continua.

30 Existen emulsiones de tipo agua / aceite o aceite / agua y pueden presentarse como semisólidos o líquidos. El o los principios activos y aditivos pueden estar en la fase externa o interna.

Una “loción” es una forma farmacéutica que se puede presentar como solución, suspensión o emulsión, que contiene el o los principios activos y aditivos, y cuyo agente dispersante es predominantemente agua.

5 Un “linimento” es una forma farmacéutica que consiste en una presentación líquida, solución o emulsión que contiene el o los principios activos y aditivos cuyo vehículo es acuoso, alcohólico u oleoso.

10 Una “jalea” es una forma farmacéutica que consiste en un coloide semisólido que contiene el o los principios activos y aditivos, cuya base hidrosoluble por lo general está constituida por gomas como la de tragacanto, otras bases usadas son: la glicerina, pectina, alginatos, compuestos boroglicerinados, derivados sintéticos o sustancias naturales como la carboximetilcelulosa.

15 Un “gel” es una forma farmacéutica que consiste en preparación semisólida, que contiene el o los principios activos y aditivos, sólidos en un líquido que puede ser agua, alcohol o aceite, de tal manera que se forma una red de partículas atrapadas en la fase líquida.

Una “espuma” es una forma farmacéutica que consiste en una preparación semisólida, constituida por dos fases: una líquida que lleva el o los principios activos y aditivos, y otra gaseosa que lleva gas propulsor para que el producto salga en forma de nube.

20 El “polvo” es una forma farmacéutica que consiste en una forma sólida que contiene el o los principios activos y aditivos finamente molidos y mezclados para asegurar su homogeneidad.

Un **sexto aspecto** de la invención se refiere a un método para elaborar una composición que comprende los pasos:

25 a) Mezclar el material vegetal de plantas de los géneros *Matricaria*, *Thymus* y *Aloe*, los extractos de dichas plantas, o un principio activo obtenido a partir de dicho material vegetal o de los extractos.

b) ajustar el pH

Una realización preferida de este aspecto de la invención además comprende:

c) esterilización de la solución

30 En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la mezcla a) se realiza en una agua o hidrato.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la mezcla a) se realiza en una base anhidra.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la proporción de a) es la siguiente: 1-48% de *Matricaria*, 1-48% de *Thymus* y 1-48% de *Aloe*. Más preferiblemente la proporción de a) es la siguiente: 3,3-20 % de *Matricaria*, 2,3-11,1% de *Thymus* y 4,4-22,3% de *Aloe*, y aún más preferiblemente 7,5% de *Matricaria*, 5% de *Thymus* y 10% de *Aloe*.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, el pH de b) está entre 5-9, más preferiblemente entre 6-8, más preferiblemente entre 7-7,9, más preferiblemente entre 7,3-7,5, y aún más preferiblemente es 7,4.

El procedimiento de esterilización de la solución c) puede ser llevado a cabo por cualquier método de esterilización conocido en el estado del arte.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

## 20 EJEMPLOS DE LA INVENCION

### *Ejemplo 1: Preparación de la composición*

#### *MATERIAL Y MÉTODOS*

Trabajar sala limpia y con todas las medidas necesarias para conseguir un producto estéril.

25 Calcular la cantidad de cada elemento necesario para la formulación:

- |    |                                    |       |
|----|------------------------------------|-------|
| a. | Extracto Glicólico Manzanilla Flor | 7,5%  |
| b. | Extracto Glicólico de Tomillo      | 5%    |
| c. | Gel de Aloe Vera sin pulpa         | 10%   |
| d. | Agua para Inyección csp            | 10 ml |

Calcular el Agua para Inyección necesaria (77,5%). Poner los extractos y el gel de Aloe Vera en un vaso de precipitado. Añadir el 80% del Agua para Inyección necesaria. Medir el pH. Ajustar si fuese necesario hasta pH = 7,4 con NaOH 0,1 N.

5 Añadir el resto del Agua para Inyección hasta volumen necesario.

Posteriormente filtrar por 0,22 µm sobre los envases opacos y ya estériles.

Añadir etiqueta con composición, fecha de elaboración, caducidad y cualquier otro elemento necesario para la correcta identificación del elaborador y el usuario. Conservar en nevera.

10 Detalle de los activos funcionales:

- Extracto Glicólico Manzanilla Flor:

- i. Proveedor Fagron.

- ii. Lote nº L13090187.

- iii. Composición INCI: Propylene glycol, Aqua, *Chamomilla recutita*.

15 iv. Algunas especificaciones físicas:

- 1. Densidad relativa: 1,04 g/ml.

- 2. Índice de Refracción: 1,393.

- 3. Metales pesados: < 20 ppm.

- 4. pH: 5,8

20 • Extracto. Glicólico Tomillo:

- v. Proveedor: Metalpharmaceutical. (A.C.E.F.).

- vi. Lote nº K2608001

- vii. Composición INCI: Propilen glicol, Agua, *Thymus vulgaris*  
Flores/extracto de hojas

25 viii. Algunas especificaciones físicas:

- 1. Concentración Droga/Extracto: 1:2

2. pH (solución 10%): 4,8
3. Metales pesados: < 20 ppm
4. Conservantes: methyl, ethyl, propyl, butyl – paraben in phenoxyethanol 0,2%

5 • Aloe Vera Gel sin Pulpa:

ix. Proveedor: Acofarma.

x. Lote: 140136.

xi. Algunas especificaciones físicas:

1. Densidad: 0,997 g/ml.

10 2. Índice de Refracción: 1,3341.

3. Antraquinonas: < 0,1%.

4. Relación Parenquima/Extracto: 1:1

5. Conservantes: potasio sorbato, sodio benzoato.

15 ***Ejemplo 2: Caso 1 de Síndrome de ojo seco en el contexto de síndrome de Sjogrem:***

Paciente derivado por el servicio de reumatología del Hospital Reina Sofía de Córdoba por síndrome de Sjogrem por molestias, picor y dificultad de visión esporádica para su evaluación por síndrome seco autoinmune y tratamiento. Ha sido tratada con lubricantes y corticoides tópicos sin éxito. Estas visitas han tenido lugar en las siguientes fechas: 17/06/2014 y 07/07/2014.

En estas visitas su diagnóstico ha sido el de síndrome de ojo seco contrastado con el diagnóstico original de síndrome de Sjogrem. En la consulta del día 17/06/2014 se instaura tratamiento con colirio de aloe, thymus y camomila tras varios tratamientos que no han hecho que cedan los síntomas. Se revisa la paciente el 07/07/2014, refiriendo esta mejoría de síntomas subjetiva y objetivamente. A continuación se expone una tabla con los principales parámetros recogidos en la visita previa a instaurar tratamiento con el colirio objeto de este documento y tras 12 días de tratamiento con éste.

**Tabla 1. Datos de pruebas oftalmológicas en caso 1 de síndrome de Sjogrem.**

	Visita 17/06/2014	Visita 07/07/2014
Schirmer ojo derecho	13	30
Schirmer ojo izquierdo	11	25
Break up time	5	>9
Escala de hiperemia	Grado II	Grado II
OSDI Test	95,83	4,54

**Ejemplo 3: Caso 2 de Síndrome de ojo seco en el contexto de síndrome de Sjogrem:**

- 5 Paciente que acudió el 04/08/2014 derivada por el servicio de reumatología por molestias y picores de ojos. Tiene diagnóstico previo de síndrome de Sjögrem y ha sido tratada sin mejoría de síntomas con lubricantes, corticoides, suero autólogo y ciclosporina. Sus visitas han sido: 04/08/2014 y 01/09/2014.

En la consulta del día 04/08/2014 se instaura tratamiento con colirio de aloe, thymus y camomila tras tratamiento con lágrimas artificiales, corticoides, suero autólogo y ciclosporina en centro privado desde hace meses, que no han hecho que cedan los síntomas. En ese centro le han propuesto tratamiento con factores de crecimiento que rechazó. Se revisa la paciente el 01/09/2014, refiriendo esta mejoría de síntomas subjetiva y objetivamente. A continuación se expone una tabla con los principales parámetros recogidos en la visita previa a instaurar tratamiento con el colirio objeto de este documento y tras tratamiento con colirio de aloe, thymus y matricaria desde esa visita.

**Tabla 2. Datos de pruebas en caso 2 de síndrome de Sjogrem.**

	Visita 04/08/2014	Visita 01/09/2014
Schirmer ojo derecho	8	8
Schirmer ojo izquierdo	8	10
Break up time	3	8

Escala de hiperemia	Grado III	Grado I
OSDI Test	100	66,66

***Ejemplo 4: Tratamiento con colirio de aloe, matricaria y thymus en pacientes con ojo seco de cualquier causa excluyendo síndrome de Sjögren y resultados de la preparación en otras patologías excluyendo síndrome de ojo seco.***

- 5 En pacientes con síndrome de ojo seco cuyo tratamiento habitual no hizo ceder los síntomas y se comenzó su tratamiento con colirio de aloe, thymus y matricaria.

Se trató a un grupo de 10 pacientes (n=10) que presentaban los siguientes criterios:

- Población adulta: edad media adulta media 66 años (3 varones y 7 mujeres).
- Pacientes diagnosticados con síntomas de ojo seco (excluyendo síndrome de Sjögren).
- OSDI score (Ocular Surface Disease Index©): media previo 72,84.

Se realizó un tratamiento con colirio del preparado durante 21 días. Las fotos de la figura 1 pertenecen a uno de los 10 pacientes.

***RESULTADOS - OSDI***

- 15 El OSDI © score (Ocular Surface Disease Index©): evalúa en una escala de 0 a 100 el grado de afectación del paciente, siendo 100 el estadio más grave:
- Antes del estudio los resultados indicaban una media de 72,84 en este indicador.
  - Tras el ensayo los valores medios descendieron un 75% hasta 15,3 resultando una mejora significativa en el 100% de los casos.

Ver resultados en la figura 2.

En pacientes con otro tipo de afecciones y patologías sin relación con el síndrome de ojo seco:

- Úlceras corneales recidivantes: 2 casos.
- 25 - Úlceras corneales por VHZ (herpes) activo: 2 casos.

- Blefaritis: 2 casos.

De este estudio se extraen diversas conclusiones resumidas en la tabla 3:

**Tabla 3. Resultados de la aplicación de colirio de aloe, thymus, matricaria en otras patologías no asociadas a síndrome de ojo seco.**

Patología	Mejora
Úlceras por VHZ	Cierre completo sin infiltración inflamatoria estromal.
Úlceras recidivantes	Cierre completo-epitelización activa desde el primer momento.
Blefaritis	Disminución de rango del <i>tear corneal lab</i> desde un grado 4 hasta grado 1 (normal). Sin signos de infección. Mantenimiento a 3 meses de ausencia de síntomas.

- 5 Los principales logros del uso de este tratamiento son los siguientes: potencia similar a la cortisona, astringente, antiinflamatorio, disminuye la hiperemia a niveles normales en el 100% de los casos, gran efecto epitelizante, efecto bacteriostático y antimicótica y ausencia de efectos secundarios patológicos.

## REIVINDICACIONES

1.- Una composición que comprende material vegetal de plantas de los géneros *Matricaria*, *Thymus* y *Aloe*, los extractos de dichas plantas, o un principio activo obtenido a partir de dicho material vegetal o de los extractos.

2.- La composición según la reivindicación anterior que además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

3.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, que además comprende otro principio activo.

4.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que es una composición farmacéutica.

5.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que se presenta en forma de emplasto, pomada, pasta, crema, solución, suspensión, emulsión, loción, linimento, jalea, gel, espuma, polvo, o cualquiera de sus combinaciones.

6.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que se presenta en forma de solución.

7.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que se presenta en forma de solución oftálmica.

8.- El uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en la elaboración de un medicamento para el alivio, mejora, prevención y tratamiento, del síndrome del ojo seco y/o del síndrome de Sjörgen.

9.- Un método para elaborar una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-8 que comprende las etapas:

a) Mezclar el material vegetal de plantas de los géneros *Matricaria*, *Thymus* y *Aloe*, los extractos de dichas plantas, o un principio activo obtenido a partir de dicho material vegetal o de los extractos.

b) ajustar el pH

10.- El método según la reivindicación anterior que además comprende la etapa:

c) esterilización de la solución

11.- El método según la reivindicaciones 9-10 donde la mezcla de la etapa a) se realiza en una agua o hidrato.

12.- El método según las reivindicaciones 9-10 donde la mezcla de la etapa a) se realiza en una base anhidra.

13.- El método según cualquiera de las reivindicaciones 9-12 donde la proporción del material vegetal, los extractos, o un principio activo obtenido a partir de dicho material vegetal o de los extractos de la etapa a) es la siguiente: 7,5% de *Matricaria*, 5% de *Thymus* y 10% de *Aloe*

Fig.1

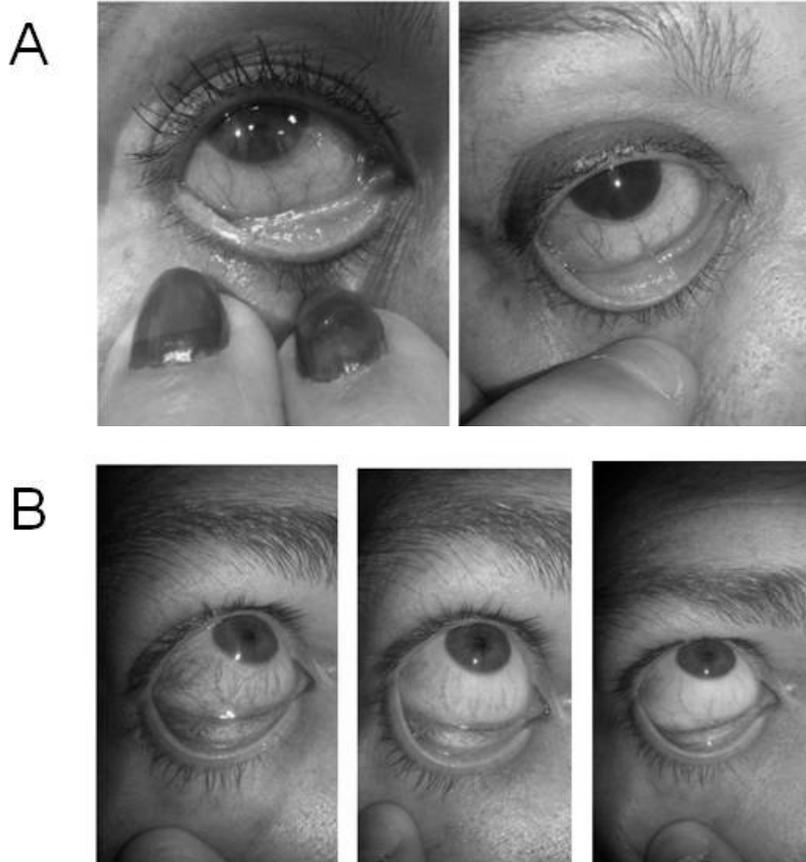
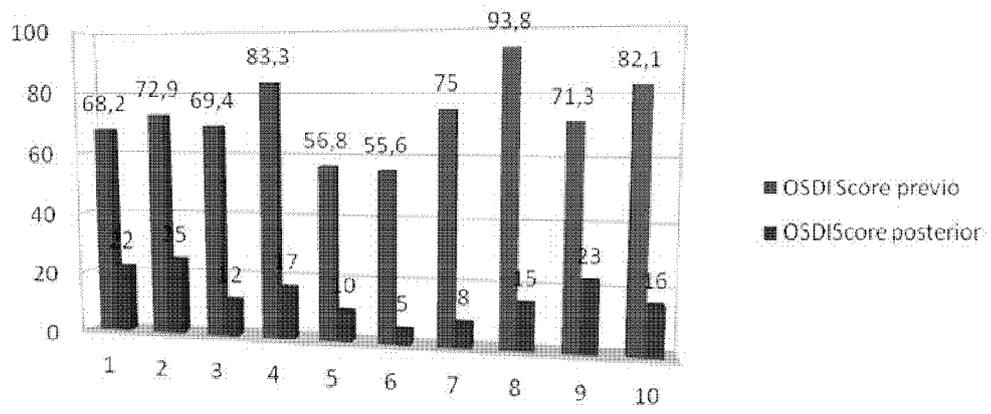


Fig.2





- ②① N.º solicitud: 201431379  
②② Fecha de presentación de la solicitud: 23.09.2014  
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
X	ES 2443816 A1 (PSORIAPIEL SALUD, S. L.) 20.02.2014, página 3, líneas 19-35; reivindicación 1.	1-5
Y	US 2006088616 A1 (SEIBERG M. et al.) 27.04.2006, página 2, [0020],[0023]-[0025]; página 3, [0033],[0034],[0037]; página 4, [0050]; página 5, Tablas 1,2.	1-6
Y	MX 2011013407 A (PHARMACOS EXAKTA S A DE C V) 14.06.2013, página 6; página 10, líneas 4-19; reivindicaciones 2,7,12,13.	2-13
Y	US 6013259 A (DE DE LA PENA, N. E. A. C.; MADDOZ, S. C.) 11.01.2000, columnas 1-3; reivindicaciones 1-3.	1,7-13
A	WO 2013171203 A1 (HOLZER GMBH F) 21.11.2013, página 5, líneas 28-34; página 14, líneas 22-29; página 17, líneas 15-36.	1-12
A	US 2006134060 A1 (XIA E.) 22.06.2006, página 1, [0002],[0004]-[0008]; página 2, [0014].	1-12
A	US 2009098075 A1 (BERGERON C. et al.) 16.04.2009, página 3, [0033],[0035].	1-5

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:

<p><b>Fecha de realización del informe</b> 18.01.2016</p>	<p><b>Examinador</b> A. Sukhwani</p>	<p><b>Página</b> 1/5</p>
---	--	------------------------------

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**A61K36/28** (2006.01)

**A61K36/886** (2006.01)

**A61K36/53** (2006.01)

**A61P27/02** (2006.01)

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

A61K, A61P

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, X-FULL, NPL, CAPLUS, KOSMET, SCISEARCH

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 18.01.2016

#### Declaración

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 6 - 13	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1 - 5	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1 - 13	<b>NO</b>

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.

#### Consideraciones:

La presente invención tiene por objeto una composición que comprende material vegetal de plantas de los géneros *Matricaria*, *Thymus* y *Aloe*, los extractos de dichas plantas, o un principio activo obtenido a partir de dicho material o extracto (reivindicación 1).

La composición comprende, además, un vehículo farmacéutico, otro principio activo y es una composición farmacéutica (reivs. 2-4) que se presenta en forma de emplasto, pomada, pasta, crema, solución, suspensión, emulsión, loción, linimento, jalea, espuma (reiv.5), en concreto, en forma de solución (reiv. 6) oftálmica (reiv. 7).

Asimismo, es objeto de protección el uso de la composición en la elaboración de un medicamento para el alivio, mejora, prevención y tratamiento del síndrome del ojo seco y/o del síndrome de Sjögren (reiv. 8).

Por último, es objeto de protección el método para elaborar la composición que comprende las etapas de: a) mezclar el material vegetal de los géneros *Matricaria*, *Thymus* y *Aloe*, los extractos de dichas plantas, o un principio activo; b) ajustar el pH (reiv. 9), c) esterilización de la solución (reiv. 10). La mezcla de la etapa a) se realiza en agua o hidrato (reiv. 11) o en una base anhidra (reiv. 12).

La proporción del material vegetal, los extractos, o un principio activo de la etapa a) es: 7,5% de *Matricaria*, 5% de *Thymus* y 10% de *Aloe* (reiv. 13).

**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 2443816 A1 (PSORIAPIEL SALUD, S. L.)	20.02.2014
D02	US 2006088616 A1 (SEIBERG M. et al.)	27.04.2006
D03	MX 2011013407 A (PHARMACOS EXAKTA S A DE C V)	14.06.2013
D04	US 6013259 A (DE DE LA PENA, N. E. A. C.; MADDOZ, S. C.)	11.01.2000
D05	WO 2013171203 A1 (HOLZER GMBH F)	21.11.2013
D06	US 2006134060 A1 (XIA E.)	22.06.2006
D07	US 2009098075 A1 (BERGERON C. et al.)	16.04.2009

**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****NOVEDAD**

Los documentos citados **D01** a **D07** se refieren a composiciones que llevan uno o más de los géneros reivindicados, siendo el más relevante el documento **D01** que comprende los tres géneros. En efecto,

- **D01** divulga una composición para la dermatosis que comprende entre otras muchas plantas manzanilla (*Matricaria*), tomillo (*Thymus*) y *Aloe vera* (página 3, líneas 19-35; reivindicación 1), que se utiliza en un medicamento de aplicación tópica, por lo que anticipa las reivindicaciones 1-5.

Los documentos **D02** a **D04** divulgan composiciones para los ojos pero no comprenden los tres géneros a la vez en la misma composición por lo que no anticipan la invención.

- **D05** se refiere a un dispensador que contiene una solución oftálmica para el síndrome de Sjögren que comprende extractos de plantas, entre otras, enumera la manzanilla, el tomillo y el aloe (página 5, líneas 28-34; página 14, líneas 22-29; página 17, líneas 15-36), pero no necesariamente los tres a la vez, por lo que no anticipa la invención y se considera del estado de la técnica.

- **D06** divulga una composición oftálmica que comprende *Aloe vera* y que se prepara ajustando el pH (página 1, [0002], [0004]-[0008]; página 2, [0014]).

- **D07** se refiere a un desodorante que comprende extractos de uno o más plantas entre ellas enumera especies de *Matricaria*, *Thymus* y *Aloe* (página 3, [0033], [0035]) pero no divulga que necesariamente estén las tres a la vez en la misma composición.

Por ello, a la vista del documento D01, se puede concluir que las reivindicaciones **1 - 5** carecen de novedad de acuerdo con el Artículo 6 LP 11/86.

**ACTIVIDAD INVENTIVA**

La composición objeto de la invención, que comprende material vegetal de plantas de los géneros *Matricaria*, *Thymus* y *Aloe*, los extractos de dichas plantas, o un principio activo obtenido a partir de dicho material o extracto, resulta obvia para el experto en la materia a la vista de los documentos **D01** a **D04** citados. Así:

- **D01** es relevante para la novedad así como para la actividad inventiva de las reivindicaciones afectadas.

Pero además **D02** a **D04** son relevantes para el examen de la actividad inventiva de todas las reivindicaciones, en efecto:

- **D02** divulga composiciones para tejidos como la córnea y los ojos (página 2, [0020], [0023]-[0025]) que comprende extractos de especies de *Matricaria* y *Thymus* que se presenta en forma de solución (página 3, [0033], [0034], [0037]; página 5, Tablas 1, 2) y que, además, comprende otros principios activos, entre otros, *Aloe vera* (página 4, [0050]), por lo que afecta a la actividad inventiva de las reivindicaciones 1-6. Aunque el *Aloe* no es necesariamente fijo en la composición sí lo es en las composiciones oftálmicas de **D03** y **D04**, documentos que también divulgan las proporciones de las plantas y el ajuste del pH, así:

- **D03** se refiere a una solución oftálmica a base, entre otras plantas, de extracto de manzanilla (*Matricaria*) en proporción 0,01% a 10%, dentro del intervalo reivindicado (7,5%) y extracto de *Aloe vera*, para su preparación se hace un ajuste del pH (página 6; página 10, líneas 4-19; reivindicaciones 2, 7, 12, 13) por lo que resulta relevante para las reivindicaciones 1-13.

- **D04** se refiere al uso del *Aloe vera* en una solución oftálmica para el ojo seco en una proporción 6-30% (que comprende el porcentaje 10% reivindicado) y se prepara ajustando el pH (columnas 1-3; reivindicaciones 1-3).

En resumen, los géneros *Matricaria*, *Thymus* y *Aloe* ya se han utilizado en composiciones oftálmicas (**D01-D04**), documentos que también divulgan las proporciones y el método de ajustar el pH, por lo que se considera que la composición, que comprende material de *Matricaria*, *Thymus* y *Aloe*, el método y su uso para el ojo seco o el síndrome de Sjögren, resultan evidentes para el experto en la técnica.

Por ello, a la vista de los documentos citados D01 a D04, se puede concluir que las reivindicaciones **1 - 13** carecen de actividad inventiva según el Artículo 8 LP 11/86.