

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 619 839**

51) Int. Cl.:

**A01N 33/12** (2006.01)  
**A61K 8/41** (2006.01)  
**A61K 8/49** (2006.01)  
**A61K 8/97** (2006.01)  
**A61K 31/14** (2006.01)  
**A61K 31/35** (2006.01)  
**A01N 65/36** (2009.01)  
**A01N 43/16** (2006.01)  
**A01P 7/04** (2006.01)  
**A01N 65/00** (2009.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.11.2009 PCT/EP2009/064442**
- 87) Fecha y número de publicación internacional: **05.05.2011 WO2011050857**
- 96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2009 E 09744408 (7)**
- 97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2515646**

54) Título: **Composiciones que comprenden flavonoides de Citrus y agentes tensioactivos catiónicos específicos para tratar infestaciones con piojos de la cabeza**

45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.06.2017**

73) Titular/es:

**MEDA AB (100.0%)  
Pipers Väg 2A  
170 09 Solna, SE**

72) Inventor/es:

**MEHLHORN, HEINZ;  
SCHMAHL, GÜNTER;  
SCHMIDT, JÜRGEN;  
ABDEL GHAFAR, FATHY;  
AL RASHEID, KHALED;  
QURAIISHI, SALEH y  
AL-FARHAN, AHMAD**

74) Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 619 839 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composiciones que comprenden flavonoides de *Citrus* y agentes tensioactivos catiónicos específicos para tratar infestaciones con piojos de la cabeza

**Campo de la invención**

- 5 La invención se refiere a una composición para uso en un método para tratar infestaciones con piojos de la cabeza, que comprende al menos un agente(s) activo en superficie de sal de amonio cuaternario específico (llamado monoalquil-, dialquilquat y amidoquat, respectivamente, en el contexto de la presente invención) en combinación con un extracto que contiene flavonoides de plantas de la especie *Citrus* y/o uno o más flavonoides de *Citrus* aislados.

**Antecedentes de la invención**

- 10 Los piojos de la cabeza (*Pediculus humanus capitis*) son insectos parásitos que viven permanentemente en los seres humanos. Los piojos existen en todo el mundo, y están extendidos notablemente en los niños de entre 3 y 15 años de edad. En muchos países industrializados, se ha observado que los casos de individuos infestados han aumentado significativamente durante los últimos años. Las infestaciones de piojos siguen siendo un molesto problema.
- 15 Los piojos chupan sangre cada pocas horas. Esto irrita la piel, y las personas infestadas sufren sensaciones de picor. Los niños con piojos pueden llegar a volverse insomnes y nerviosos. Rascarse la piel puede conducir a infecciones bacterianas secundarias. El piojo del cuerpo, estrechamente relacionado (*Pediculus humanus corporis*), tiene el potencial de propagar serios agentes de enfermedades. Infecciones experimentales y estudios epidemiológicos han revelado que también los piojos de la cabeza pueden actuar como vectores de bacterias
- 20 (Robinson D., Leo N., Provic P., Barker S. (2003) Potential role of *Pediculus humanus capitis* as vectors of *Rickettsia prowazeki*. Parasitol Res 90:209-211; Sasaki T., Pondel S., Isawa H., Hayashi T., Sekia N., Tomita T., Sawabe K., Kobayashi M., First molecular evidence of *Bartonella quintana* in *Pediculus humanus capitis*, collected from Nepalese children, J. Med. Entomol. 43:110-112, (2006)). Los padres preocupados por sus hijos emprenden a menudo enormes esfuerzos para erradicar los parásitos.

**Estado de la técnica**

- Tradicionalmente, los piojos se han tratado con pesticidas insecticidas. La mayoría de los productos químicos que matan los piojos son tóxicos que actúan sobre el sistema nervioso de los insectos, p.ej. inhibiendo las acetilcolinesterasas. Los insecticidas en las medicaciones contra los piojos son organocloros, p.ej. lindano y DDT, piretro natural o piretroides sintéticos, p.ej. permetrina o resmetrina, a menudo en combinación con el inhibidor de la
- 30 monooxigenasa butóxido de piperonilo, el éster de carbamato carbarilo, y el éster de tiofosfato malatión, y fipronil. Solicitudes de patente recientes describen avermectina tópica (EP2091325A2), 1-N-arilpirazol y amitraz (US 2009/192207 A1), clotianidina (CN 1011422160 A), spinosad (CN 101305723 A) y también una aplicación oral de ivermectina.

- 35 Los productos insecticidas para piojos, sin embargo, son contemplados cada vez con más precaución, especialmente cuando se tratan niños pequeños con tales toxinas. La mayoría de los padres tienen miedo de aplicar a sus hijos productos químicos insecticidas dañinos. El envenenamiento no requiere la ingestión del producto, dado que los productos químicos antipiojos pueden ser absorbidos fácilmente a través de la piel.

- Hoy en día, los padres y muchos médicos y farmacéuticos prefieren claramente productos para piojos que estén exentos de ningún insecticida. Las medicaciones con efectos eliminadores de piojos basadas en efectos neurotóxicos, inmunológicos, metabólicos u otros efectos farmacéuticos, y esto incluye los insecticidas, son clasificadas como fármacos farmacéuticos por las autoridades de la UE. La mayoría de estas medicaciones requieren prescripción. En contraste, los productos medicinales, que constituyen un mercado creciente, están disponibles sin receta. Los productos medicinales, sin embargo, deben tener sólo un efecto físico/mecánico sobre los piojos, p.ej., matar los piojos por asfixia.

- 45 Se ha reportado que los remedios caseros para asfixiar a los piojos con diversos aceites vegetales funcionan de manera poco fiable, ya que los piojos inmersos en aceites y privados de este modo de oxígeno son capaces de sobrevivir hasta varias horas. Se ha encontrado también que las medicaciones que contienen aceite de coco y derivados de ácidos grasos de coco no son suficientemente eficaces.

- 50 Se ha atribuido un modo de actividad para la asfixia a medicaciones piojicidas a base de aceites de silicona/siloxano (patentes WO 2009/105617, EP 2081428 A, NZ 545068). La ciclometicona, dimeticona y otros tipos de siliconas, y la mayoría de ellas en combinación con un derivado de aceite vegetal, se comercializan como productos medicinales sin prescripción. Sin embargo, las formulaciones que contienen silicona distribuidas en el cabello resultaron ser altamente inflamables. Han ocurrido incidentes, donde se quemó la piel entera de la cabeza. No es aceptable tratar a un niño con un producto de silicona, que posiblemente podría dañar gravemente al hígado, sólo por la razón de
- 55 eliminar unos cuantos insectos. Las medicaciones de silicona también tienen las desventajas de ser muy pegajosas para el cabello, y de requerir, después del tratamiento, varios lavados con champú normal para retirar la medicación.

Algunas preparaciones de siliconas conllevan riesgos incluso más peligrosos. El documento DE 102008004676, de Oystershell, muestra una formulación de un siloxano en combinación con más que 50 por ciento en peso de cadenas de carbono C<sub>10</sub> a C<sub>22</sub> lineales o ramificadas saturadas. Si sólo se inhalaran pequeñas cantidades de esta formulación durante el tratamiento de la cabeza, puede deducirse de la información disponible sobre estas moléculas que el niño sufriría graves daños en los pulmones y posiblemente podría incluso morir.

La mayoría de la gente asume que las preparaciones herbales son en general menos dañinas que los productos químicos sintéticos, aunque en algunos casos esto es cuestionable desde un punto de vista científico. Los productores farmacéuticos ofrecen tratamientos para piojos que contienen diversos ingredientes activos de plantas. Muchos productos herbales están basados en aceites esenciales, y se conoce de numerosos estudios la modesta capacidad de los aceites esenciales y ciertos terpenos de los aceites de matar insectos. Varias solicitudes de patente reivindican el uso de aceites esenciales y terpenos como tratamientos para los piojos, p.ej. limoneno (KR20000022375 y US 2009/176890) o una mezcla de aceites esenciales (WO 2008/101131). También se han propuesto combinaciones de aceite de nim y aceites esenciales, p.ej., los del anís, árbol del té y otros aceites de eucalipto y aceites de lavanda para tratar los piojos (AU 2008101219). Los aceites esenciales, sin embargo, tienen la grave desventaja de ser irritantes y sensibilizantes para la piel. Debido a eso, la legislación de la UE, Directiva 2003/15/EC, requiere que los productos que contienen ciertos terpenos de aceites esenciales supuestamente alergénicos tienen que ser etiquetados con una nota de advertencia de que el producto puede causar alergias. Varios constituyentes de los aceites esenciales son neurotoxinas que penetran en la piel, notablemente el anetol del anís o el anís estrellado, y los productos comercializados que contienen estas sustancias son críticos para la salud de los niños. Además, debido a la actividad farmacéutica de los terpenos, estos productos anti-piojos son para ser clasificados estrictamente como fármacos farmacéuticos, no como productos medicinales.

Para otras medicaciones herbales, p.ej. a base de aceite de casia o de semilla de zanahoria (WO 2008/056365; US 2009/176890, AU 2008101219), no se ha documentado ninguna o escasa evidencia de su eficacia contra la infestación por piojos en estudios científicos.

Con casi todos los productos piojicidas comercializados, se recomienda a los padres usar además peines especiales para piojos, de púas finas, para retirar los piojos remanentes y que aún sobreviven. Por tanto, los propios productores asumen que sus medicaciones no son 100% eficaces. De hecho, los pacientes reportan a menudo que piojos viables y/o huevos han sobrevivido a los tratamientos químicos. Por tanto, después de la aplicación de un tratamiento medicinal, el cabello tiene que ser peinado también para deshacerse con seguridad de todos los piojos, lo cual es un procedimiento muy incómodo y que requiere tiempo, no bien tolerado por los niños.

"Citricidal Grapefruit Seed Extract - the A-Z for "All-in-One" protection", Swindon Pulse Wholefoods Cooperative, 2005, <http://www.swindon-pulse.co.uk/?id=92> describe el uso de citricidal como tratamiento para los piojos de la cabeza. El citricidal comprende extracto de semilla de pomelo y cloruro de didecildimetilamonio.

Woedtke von T. et al. "Aspects on the Efficiency of Grapefruit Seed Extract and its Relation to Preservative Substances Contained", Die Pharmazie, vol. 54, no. 6, 1999, p. 452-456, describe que el extracto de semilla de pomelo disponible en el mercado contiene cloruro de bencetonio, que causa los efectos antibacterianos, mientras que el extracto de semilla de pomelo en sí no tiene efecto antibacteriano.

Takeoka G. et al. "Identification of benzalkonium chloride in commercial grapefruit seed extracts", Journal of Agricultural and Food Chemistry vol. 53, 2005, p. 7630-7636, describe que el extracto de semilla de pomelo comercial contiene adicionalmente cloruro de benzalconio.

"DM Drogerie Markt, Czech Republic, Brand DM Balea Haircare Lotusblüte & Orange Volume Spray Treatment", The Global New Products Database, MINTEL, Londres, 2009, p. 1 ([http://www.gndp.com/sinatra/recordpage/1082504/from\\_search/ykNRRn/sv3](http://www.gndp.com/sinatra/recordpage/1082504/from_search/ykNRRn/sv3)) describe un tratamiento por pulverización en volumen del cabello que comprende extracto de piel de naranja y cloruro de palmitamidopropiltrimonio.

Las composiciones que comprenden los compuestos de amonio cuaternario específicos y extractos de flavonoides de cítricos especificadas en las presentes reivindicaciones no se conocen para uso en un tratamiento médico de infestaciones con piojos de la cabeza.

En consecuencia, la técnica continúa buscando mejoras en formulaciones de productos mejores para combatir los piojos.

Sin duda, hay una fuerte necesidad de una medicación para los piojos de la cabeza que sea altamente eficaz contra los parásitos, que sea segura y fácil de usar.

La tarea de la presente invención es ofrecer una composición para uso en un tratamiento para la infestación con piojos que no tenga toxicidad, que ejerza un mecanismo de eliminación de los piojos basado en un modo físico de acción, y que no sea propenso al desarrollo de resistencia. Además, los residuos de la medicación tienen que ser medioambientalmente seguros, y se espera que permitan una aplicación respetuosa con el usuario que consista en un tiempo de tratamiento corto que no exceda mucho del de un champú habitual usado para la limpieza normal del cabello por personas no infestadas.

Estos problemas son solucionados por la composición para el uso definido en la reivindicación 1 de la presente invención.

La invención proporciona la composición para uso en un método para tratar la infestación con piojos de la cabeza definido en la reivindicación 1. Las realizaciones preferidas se definen en las reivindicaciones dependientes.

## 5 Descripción de la invención

La invención proporciona una composición para uso en un método para tratar la infestación con piojos de la cabeza que comprende un extracto que contiene flavonoides de plantas de la especie *Citrus* y/o uno o más flavonoides de *Citrus* aislados en combinación con al menos un agente tensioactivo catiónico seleccionado del grupo que consiste en sales de amonio cuaternario que tienen una o dos cadena(s) alquílica(s) C<sub>8-26</sub> saturada(s) lineal(es) (llamadas en lo sucesivo quats de monoalquilo o dialquilo) en donde los residuos alquílicos restantes son grupos alquilo C<sub>1-6</sub> y sales de amonio cuaternario que tienen un ácido graso C<sub>8-26</sub> lineal saturado o insaturado que está unido al nitrógeno del amonio por medio de un enlace amida (llamadas en lo sucesivo amidoquats).

Uno de los constituyentes de la composición para el uso según la presente invención son los flavonoides. Los flavonoides son polifenoles naturales con una estructura de 2-fenilbenzopirona (2-fenil-benzocromen-4-ona). A menudo se les llama bioflavonoides, indicando que son derivados de plantas, p.ej. obtenidos de frutas cítricas (género *Rutaceae*, especie *Citrus*), y debido a sus efectos beneficiosos para la salud. La naringina (7-[[2-O-(6-desoxi- $\alpha$ -L-manopiranosil)- $\beta$ -D-glucopiranosil]oxi]-2,3-dihidro-5-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-4H-1-benzopiran-4-ona), la hesperidina ((2S)-7-((6-O-(6-desoxi- $\alpha$ -L-manopiranosil)- $\beta$ -D-glucopiranosil)oxi)-2,3-dihidro-5-hidroxi-2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-4H-1-benzopiran-4-ona) y sus agliconas naringenina ((S)-2,3-dihidro-5,7-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4H-1-benzopiran-4-ona) y hesperetina ((S)-2,3-dihidro-5,7-dihidroxi-2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-4H-1-benzopiran-4-ona) son constituyentes de los pomelos y otras frutas cítricas, y tienen muy baja toxicidad. Debido a su sabor amargo, se usan como aditivo para ciertas bebidas. Los polifenoles protegen al cuerpo contra los efectos destructores de las células de los radicales libres, y el consumo de frutas cítricas está asociado con una reducción en la incidencia del cáncer. Los flavonoides también protegen a las células vasculares, exhiben efectos disminuidores del colesterol y actúan como antiinflamatorios (Galati E.M. et al. 1994, Biological effects of hesperidin, a citrus flavonoid (note I): anti-inflammatory and analgesis activity. In: Farmaco vol. 40, p 709-712; Montforte M.T. et al. 1995: Biological effects of hesperidin, a citrus flavonoid (note II): hypolipidemic activity on experimental hypercholesterinemia in rat. In: farmaco vol. 50, p 595-599).

La naringina es un flavonoide peculiar, que puede ser extraído de la semilla y la pulpa del pomelo. La naringina presenta varias propiedades de los flavonoides relacionadas con la salud. Los flavonoides del pomelo están en estudio como terapias contra la inflamación, los tumores (EP 0352147) y las enfermedades del hígado (EP 1032381), el tratamiento de la tos (EP 1591123), y en medicina alternativa se aplican para tratar una amplia gama de diversas enfermedades.

Una actividad insecticida putativa de la naringina es de interés en el presente contexto. Se ha recogido por cromatografía líquida de alta presión una fracción que contenía naringina en acetonitrilo, y se ha reportado que esta fracción mata las larvas de mosquito (Rajkumar S., Jebasan A., Bioactivity of flavonoid compounds from *Poncirus trifoliata* L. (Familia: *Rutaceae*) against the dengue vector, *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae). Parasitol. Res. 104:19-25 (2008)). Sin embargo, los resultados no fueron corroborados por experimentos en nuestro laboratorio, donde incluso una concentración mil veces más alta de naringina, pero sin acetonitrilo en el ensayo, no mató las larvas de *Aedes aegypti*. La naringina en sí no tiene actividad para matar insectos. Se ha sugerido que aceites esenciales volátiles, p.ej., limonoides, y flavonoides no volátiles de extractos obtenidos a partir de fruta cítrica protegen a las frutas contra los hongos y los insectos (Macias F.A. et al., Natural biocides from *Citrus* waste as new wood preservatives, www.regional.org.au (2005)). Las polimetoxiflavonas son más activas que las flavonas contra los hongos (Ortuno A. et al. *Citrus paradisi* and *Citrus sinensis* flavonoids: Their influence in the defence mechanism against *Penicillium digitatum*. Science Direct-Food Chemistry 98:351-358, (2005)).

El segundo constituyente de la composición para el uso según la presente invención son agentes tensioactivos catiónicos específicos. Se usan típicamente compuestos con restos catiónicos para el acondicionamiento en el cuidado del cabello, aunque los compuestos de silicona han ganado un papel dominante para este fin. El cabello tiene cargas negativas a las que pueden unirse los agentes catiónicos para comunicar un efecto antiestático y obtener una superficie del cabello suave. Los emulsionantes catiónicos comprenden uno o dos átomos de nitrógeno cargados y una o dos cadenas alquílicas. Hasta el presente estado de la técnica, no se conoce que las sales de amonio cuaternario específicas definidas en las reivindicaciones, es decir, los quats de monoalquilo y dialquilo y los amidoquats, tengan algún efecto piojicida y no se han empleado para tratar las infestaciones de piojos.

Sorprendentemente, los inventores encontraron que extractos que contienen flavonoides obtenidos de plantas de la especie *Citrus* y/o uno o más de flavonoides de *Citrus* aislados en combinación con las sales de amonio cuaternario específicas ejercen un fuerte efecto piojicida. Por tanto, se llevó a cabo la presente invención.

La composición para uso en un método para tratar la infestación con piojos de la cabeza de la presente invención se infiltra fácilmente en la tráquea y los traqueolos pequeños, y de este modo bloquea irreversiblemente la absorción de

oxígeno por el piojo. La composición de la invención disuelve también sustancias de barrera que taponan los poros de respiración de los huevos. Esto conduce al secado del embrión en desarrollo. Estos efectos piojicidas no se observan cuando los quats de monoalquilo o dialquilo y/o los amidoquats o extractos de *Citrus* que contienen flavonoides y/o flavonoides de *Citrus* aislados se usan como únicos compuestos.

- 5 Una ventaja adicional de la presente invención es que el principio activo no contiene constituyentes nocivos, que podrían dañar la salud de los seres humanos tratados.

Los flavonoides que están contenidos como componentes principales en los extractos de plantas *Citrus* contenidos en la composición para el uso según la presente invención son naringina, naringenina, hesperetina y hesperidina. Estos flavonoides están contenidos típicamente en los extractos obtenidos de plantas del género *Citrus*, tales como pomelo, pamplemusa, naranja, naranja agria, naranja sanguina, bergamota, limón, lima de los cayos, lima, clementina, unshu mikan, tangelo, tangerina, mandarina y kumquat. Lo más preferiblemente se usan según la invención los extractos obtenidos de pomelo, naranja y limón. Tales extractos pueden obtenerse de frutas o partes de frutas *Citrus* tales como pulpa, pieles o pepitas, por procedimientos conocidos por el experto en la técnica. Típicamente, las partes de la planta se extraen con un disolvente adecuado tal como p.ej. éter de petróleo, ciclohexano, hexano o pentano, a fin de retirar aceites esenciales no deseados. Después se descarta la fracción del disolvente y el material vegetal se seca y después se extrae con un disolvente adecuado tal como metanol o etanol. Posteriormente se concentra el extracto hasta que se obtiene un jarabe, y después se precipitan los flavonoides añadiendo un ácido adecuado, p.ej. ácido acético. Después se lava el precipitado con p.ej. ácido diluido tal como ácido acético diluido, si se desea, y se seca. Están disponibles en el mercado también extractos de plantas *Citrus* que contienen flavonoides, p.ej., en Furfural Espanol, S.A.. Pueden usarse según la invención como extracto seco o como una suspensión o disolución en un disolvente adecuado tal como glicerol. El extracto seco de pomelo contiene típicamente hasta 50% en peso de naringina en base al contenido total de flavonoides.

Según la invención los flavonoides de *Citrus* naringina, naringenina, hesperetina y hesperidina también pueden usarse como compuestos aislados para preparar la composición, bien como únicos compuestos o bien como una mezcla de uno o más compuestos. También pueden usarse en mezcla con el extracto de *Citrus* que contiene flavonoides definido antes. La naringina y la hesperidina son los flavonoides más preferidos según la invención. Estos flavonoides de *Citrus* están disponibles en el mercado p.ej. en Furfural Espagne S.A. o pueden fabricarse por procedimientos conocidos.

Las composiciones preferidas incluyen al menos 0,05% en peso de flavonoide o mezclas de flavonoides, preferiblemente al menos 0,1%, y lo más preferiblemente al menos aproximadamente 0,2% en peso en base a la composición total. Típicamente la cantidad total máxima de los flavonoides en una composición según la invención es 0,5-10%, preferiblemente 0,5-15%, lo más preferiblemente aproximadamente 0,5-1% en peso. Estas cantidades se refieren a los flavonoides aislados. Si se usa extracto de *Citrus* para preparar la composición, la cantidad de extracto a ser añadida a la composición se calcula en base a la cantidad de flavonoides contenidos en el extracto, a fin de conseguir los contenidos de flavonoides definidos anteriormente.

Las composiciones preferidas para el uso en el método según la invención incluyen al menos aproximadamente 0,1% en peso del agente tensioactivo catiónico definido en las reivindicaciones, preferiblemente al menos aproximadamente 0,5% en peso, y lo más preferiblemente al menos aproximadamente 1% en peso del agente tensioactivo catiónico en base a la composición total. Típicamente la cantidad de agente tensioactivo catiónico es aproximadamente 2-25%, más preferiblemente aproximadamente 2-10%, lo más preferiblemente aproximadamente 2-7% en peso.

Los agentes tensioactivos se seleccionan de sales de amonio cuaternario que tienen una o dos cadena(s) alquílica(s) C<sub>8-26</sub> saturada(s) lineal(es), (llamadas quats de monoalquilo y de dialquilo, respectivamente), en donde los residuos de alquilo remanentes son grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, y sales de amonio cuaternario que tienen un ácido graso C<sub>8-26</sub> lineal saturado o insaturado que está unido al nitrógeno del amonio por medio de un enlace amida (amidoquats). En los quats de dialquilo, las dos cadenas alquílicas largas pueden ser las mismas o diferentes. Las cadenas alquílicas largas preferidas de los quats de mono- y dialquilo son residuos de alcoholes grasos, en particular estearilo, cetilo y behenilo.

Los residuos de alquilo restantes de la sal de amonio cuaternario son grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, que pueden ser lineales o ramificados, p.ej. grupos metilo, etilo o n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, terc-butilo, grupos pentilo o grupos hexilo. Pueden ser los mismos o diferentes. Preferiblemente estos grupos alquilo restantes son metilo o etilo, lo más preferiblemente metilo.

Los ácidos grasos para formar el enlace amida del amidoquat son típicamente ácidos grasos C<sub>8-24</sub>, que son lineales y que pueden tener uno o más enlaces dobles en la cadena de carbono. Los ejemplos para el ácido graso del que deriva el residuo son ácido caprílico, ácido caproico, ácido pelargónico, ácido decanoico, ácido undecanoico, ácido láurico, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido oleico, ácido linoléico, ácido linoleico, ácido araquidónico, ácido elaidínico, ácido mirístico, ácido margárico, ácido araquídico, ácido behénico, ácido pentadecanoico.

Los contraaniones de las sales de amonio se seleccionan de bases de ácidos inorgánicos u orgánicos fuertes o

débiles tales como halogenuros (cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro, preferiblemente cloruro), sulfato, nitrato, fosfato, acetato, toluenosulfonato, sulfonato, trifluoroacetato, carbonato, bicarbonato, dihidrogenofosfato, hidrogenodifosfato, benzoato y otros aniones empleados habitualmente. Los más preferidos son los halogenuros, y en particular cloruros.

5 Los quats de monoalquilo preferidos son cloruro de behentrimonio (Cloruro de docosil-trimetil-amonio) y cloruro de cetrimonio (cloruro de hexadecil-trimetil-amonio). Los quats de dialquilo preferidos son cloruro de dicetildimonio (cloruro de dihexadecil-dimetil-amonio) y cloruro de diestearil-dimonio (cloruro de dimetil-dioctadecil-amonio). Los quats preferidos usados en la composición inventiva son los amidoquats. Un amidoquat preferido y al mismo tiempo el más preferido de todos los agentes tensioactivos catiónicos usados según la invención es el cloruro de  
10 palmitamidopropil-trimonio.

Los quats de alquilo catiónicos son preparaciones disponibles en el mercado, p.ej. Varisoft PATC (fabricado por EVONIK), Incroquat™ HO o OCS (fabricados por Croda). Estos productos pueden contener otros ingredientes, que también pueden estar presentes en la composición según la presente invención si se usan los quats y/o amidoquats disponibles en el mercado.

15 La composición para el uso en la presente invención se adapta preferiblemente para la aplicación como champú. La presente invención, sin embargo, también comprende formulaciones, no exhaustivamente, como mousse, gel, loción, líquido, pulverizador, aerosol, pulverizador para el cabello, pasta, polvo, acondicionador de cabello u otras formas composicionales.

20 La formulación de champú se dejaría típicamente en el cabello durante aproximadamente 5 minutos a 1 hora. Después el producto y los piojos muertos se retiran del cabello por aclarado con agua caliente. La aplicación de la formulación puede repetirse después de 8 a 10 días, si fuera necesario, aunque típicamente será suficiente un solo tratamiento para erradicar la infestación de piojos.

25 Una ventaja adicional del (de los) quat(s) usado(s) en la composición es el conocido efecto acondicionador del cabello de esta sustancia. Cuando el tratamiento contra los piojos vivos ha terminado, el usuario desea retirar todas las liendres, es decir, las cáscaras de los huevos de piojo pegadas al cabello. Para conseguir esto, típicamente se peina el cabello intensamente. El acto de peinar genera cargas negativas, de tal modo que las fibras de cabello cargadas de manera similar se repelen unas a otras. Los quats de alquilo o amidoquats neutralizan las cargas negativas, reducen el encrespamiento del cabello y permiten de este modo peinar fácilmente el cabello, que cae liso. También, es una ventaja importante de los quats usados en la composición para el uso de la presente invención que el alisamiento de la superficie del cabello hace significativamente más fácil retirar las liendres de las fibras del  
30 cabello.

La composición para el uso según la invención se usa para tratar la infestación con piojos de la cabeza, y puede ser usada por adultos, jóvenes y niños.

Producción de una medicación según la invención

35 La producción de la medicación antipiojos puede iniciarse con la disolución de un extracto o polvo de *Citrus* que contiene naringina, naringenina, hesperidina y/o hesperetina o de uno o más de estos flavonoides aislados con el fluido de quat. La mezcla forma un complejo de ambas sustancias, y puede observarse un desarrollo de color desde el parduzco apenas perceptible del polvo de flavonoides hasta una intensa coloración amarillo-marrón de la disolución. La intensidad de color de este complejo insecticida puede ser medida por espectrofotometría, p.ej. para  
40 fines de control de calidad en el procedimiento.

Para obtener una formulación de champú, el complejo insecticida se mezcla con diferentes aditivos. La aplicación del champú en la cabeza asegura una distribución uniforme de la medicación por todo el cabello.

45 La composición puede ser cualquier entidad química adecuada que sea compatible con la fisiología del cabello y de la piel (Pepe R.C., Wenniger J.A., McEwen G.N. (eds.) 2000, International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook. Cosmetics, Toiletry and Fragrance Association, Washington).

La composición también puede comprender otras sustancias que matan insectos que son conocidas en la técnica, tales como las mencionadas en la parte introductoria de esta descripción.

La composición puede comprender además aditivos e ingredientes adecuados habituales que se usan generalmente en productos medicinales o composiciones de limpieza.

50 Son ejemplos los tensioactivos no iónicos, aniónicos, anfotéricos, de ión dipolar o catiónicos distintos a los quats definidos anteriormente, que pueden servir para potenciar o estabilizar la espumación de un champú, para emulsionar otros constituyentes de la formulación, o compuestos añadidos para fines de limpieza del cabello y de la piel. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, lauretsulfato de sodio, lauretsulfato de amonio, cocamidopropilbetaína y otras N-alkilbetaínas, sulfobetaínas, laurilsulfatos, sulfonatos enlazados a ésteres,  
55 alquilcarboxilatos, N-acilsarcosinatos, alquilamidas sustituidas en N, jabones preparados a partir de ácidos grasos

con álcali, poligliceril-3-caprato, laurilglucósido, laurato de glicerilo.

Los ejemplos de emulsionantes y emolientes que se pueden añadir son, pero no se limitan a, cocoamidoetilbetaína, cetilbetaína, lauramidopropilbetaína, cetearilsulfosuccinato de disodio, oleoanfodipropionato de disodio, lauramida DEA, fosfato de cetilo, cetilfosfato de potasio, monooleato de glicerol, estearato de glicerilo, cetearilglucósido, monopalmitato de sorbitán, trioleato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, trioleato de glicerilo, diisoestearato de triglicerilo, diestearato de sacarosa, cocoato de sacarosa, monoestearato de polioxietileno, diestearato de sacarosa, monoestearato de polietilenglicol, triglicérido cáprico/caprílico, palmitato de cetilo, alcohol cetílico, estearato de isopropilo, mono- o dilaurato de glicerilo, miristato de isopropilo, 2-lactilato de estearoílo y éter oleílico de polioxietileno.

- 5
- 10 Los vehículos que se pueden usar según la invención incluyen, pero no se limitan a, agua, etanol, glicerol, isopropanol, propilenglicol, butilenglicol y siliconas. Preferiblemente, el vehículo es agua.

El producto también puede comprender otros agentes acondicionadores del cabello que alteran las propiedades de peinado en húmedo y en seco, la apariencia, sensación o estilo del cabello. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, chitosán y policuaternios, aminoácidos catiónicos, ciclometicona, dimeticona, amodimeticona, biotina, pantotenato, éter dicaprílico y proteínas hidrolizadas. Los aditivos para mejorar la textura del cabello pueden ser, pero no se limitan a, glicerol, polietilenglicol, propilenglicol, glucosa, sacarosa y sorbitol.

- 15
- 20 Preferiblemente el pH de una composición de esta invención está en el intervalo de 4,0 a 8,5, y lo más preferiblemente entre 4,5 y 6,0. Para ajustar el pH deseado, pueden añadirse ácidos o bases o amortiguadores orgánicos o inorgánicos habituales. Los ejemplos para estos agentes ajustadores del pH son ácido acético, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido glutámico, ácido adípico, ácido fumárico, ácido bórico, ácido fosfórico y sales de los mismos, hidróxido de potasio o de sodio, o amoniaco.

Se pueden incluir antioxidantes en la formulación a fin de impedir la degradación causada por la oxidación. Los antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico, tocoferol, acetilcisteína, cisteína, galatos, compuestos polifenólicos naturales y butilhidroxitolueno.

- 25 Una formulación para el uso de la presente invención puede ser estabilizada con conservantes para inhibir el crecimiento microbiano. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etanol, ácido benzoico, alcohol bencílico, clorohexidina, germaben, parabenos, ácido sórbico, y fenoxietanol.

Los ejemplos de adyuvantes adicionales incluyen, pero no se limitan a, agentes quelantes, polímeros para estabilizar e impedir la separación física de la formulación, espesantes, fragancias y colorantes.

### 30 Ejemplos

La invención se describirá adicionalmente por consideración de los siguientes ejemplos. Existen muchas posibilidades de formulaciones, por tanto los ejemplos proporcionados son sólo algunas de las posibles combinaciones. Las cantidades referidas en la presente memoria se miden en peso de la composición total.

Producción de extracto de pomelo

- 35 Se extraen semillas o pieles secas de pomelos (10 kg) con 60 kg de éter de petróleo a 50°C durante 4 horas a fin de retirar aceites esenciales no deseados. La fracción de éter de petróleo se descarta y el material vegetal se seca y después se extrae con metanol durante al menos 2 horas. El extracto metanólico se concentra por evaporación hasta que se obtiene una consistencia de jarabe. Se añade ácido acético (6%) para precipitar los flavonoides. El precipitado se lava con ácido acético al 6% y se seca.

### 40 Ejemplos de formulación

A fin de obtener un producto de champú medicinal los compuestos se añadieron uno después del otro y se calentaron después hasta 70°C:

#### 1. Medicación piojicida como champú:

- 45 1,0% de naringina, 3,0% de cloruro de palmitamidopropiltrimonio, 12,0% de lauretsulfato de sodio, 8,0% de 3-caprato de poliglicerilo, 2,0% de glicerol, 2,0% de éter dicaprílico, 0,3% de alcohol bencílico, 0,2% de ácido benzoico, 0,25% de ácido sórbico y agua purificada hasta 100%.

#### 2. Medicación piojicida como champú:

- 50 0,5% de naringina, 0,5% de hesperidina, 4,0% de cloruro de behentrimonio, 12% de cocoamidopropilbetaína, 8,0% de laurilglucósido, 7,0% de glicerol, 1,0% de éter dicaprílico, 0,3% de alcohol bencílico, 0,2% de ácido benzoico, 0,12% de ácido sórbico y agua purificada hasta 100%.

#### 3. Medicación piojicida como champú:

0,4% de naringina, 3,0% de cloruro de palmitamidopropiltrimonio, 10,0% de laurilglucósido, 9,0% de 3-caprato de poliglicerol, 7% de cocoamidopropilbetaína, 5,0% de glicerol, 2,0% de laurato de glicerilo, 1,0% de éter dicaprílico, 0,6% de ácido benzoico, 0,12% de ácido sórbico y agua purificada hasta 100%.

4. Medicación piojicida como pulverizador para el cabello

5 0,5% de hesperidina, 3,0% de cloruro de diestearildimonio, 19% de alcohol denat y agua purificada hasta 100%.

5. Producto piojicida para pulverización para tratar tejidos contra los piojos (no según la invención)

0,5% de hesperidina, 3,0% de cloruro de dicetildimonio, 19% de alcohol denat y agua purificada hasta 100%.

Ejemplos de ensayos in-vitro con piojos de la cabeza

10 Se obtuvieron piojos de la cabeza, *Pediculus humanus capitis*, peinando niños infestados de los que se había obtenido el acuerdo y consentimiento de los padres.

15 Los piojos se usaron para los experimentos mayormente de inmediato, pero no más tarde de 4 horas desde su retirada de la cabeza. Se sumergieron totalmente piojos adultos, de sexos mezclados, en las disoluciones de ensayo durante 3 a 15 minutos, después se aclaró profusamente con abundante agua para retirar cualquier residuo de la medicación de ensayo. Se usaron tres replicados de 5 o 10 piojos cada uno, más un control para cada lote de piojos, para cualquier formulación de ensayo. Los piojos se transfirieron a papel de filtro seco y se mantuvieron en observación durante hasta 24 horas.

Ensayo 1

20 Las disoluciones se formularon por adición de las sustancias de ensayo enumeradas en la Tabla 1 a una disolución básica que consistía en 10% de laurilglucósido, 5% de glicerina y agua purificada hasta 100%, y se ajustó a pH 6,0 con ácido cítrico. En cada disolución de ensayo se incubaron 5 piojos, en los controles, que consistían en la disolución básica sin ninguna adición, se incubaron 10 piojos. La vitalidad de los piojos se registra como "móvil" cuando el piojo reptó sobre el papel de filtro, como "inmóvil" cuando el piojo no reptó, pero mostró eventualmente movimientos lentos de una o más patas, y/o peristalsis del intestino. "Muerto" significa que no se observaron ni movimientos de las patas ni del intestino.

25 A los 30 min, sólo se observaron piojos móviles o inmóviles, mientras que se observaron piojos muertos sólo a los 120 y 360 min.

Vitalidad de los piojos después de	30 min	120 min	360 min
	móviles/inmóviles	móviles/muertos	móviles/muertos
1,0% de naringina	5/0	5/0	5/0
1,0% de naringenina	5/0	5/0	5/0
0,5% de naringina + 0,5% de naringenina	5/0	5/0	5/0
1,0% de hesperetina	5/0	5/0	5/0
1,0% de hesperidina	5/0	5/0	5/0
2,0% de palmitamidopr.	5/0	5/0	4/1
2,0% de behentrim.	5/0	5/0	5/0
1,0% de naringina + 2,0% de palmitamidopr.*	0/5	0/5	0/5
1,0% de naringenina + 2,0% de palmitamidopr.	0/5	0/5	0/5
1,0% de hesperidina + 2,0% de behentrim.**	0/5	1/4	1/4
Control con disolución básica (10 piojos)	10/0	10/0	10/0

\* palmitamidopr. significa cloruro de palmitamidopropiltrimonio

\*\* behentrim. significa cloruro de behentrimonio

El Ensayo 1 demuestra que los flavonoides y los quats de alquilo en solitario no mataron los piojos. La combinación

de un flavonoide y un quat de alquilo mató eficazmente los piojos.

Ensayo 2

5 La composición inventiva se formuló como un champú dado en el ejemplo de formulación 3. Para el control, se incubaron los piojos en la formulación básica de champú del ejemplo 3, pero sin adiciones de un flavonoide o un quat. Se incubaron 12 piojos en cada formulación de ensayo. La vitalidad del piojo se registra como "móvil" cuando el piojo reptó sobre el papel de filtro, como "inmóvil" cuando el piojo no reptó, pero mostró eventualmente movimientos lentos de una o más patas, y peristalsis del intestino. "Muerto" significa que no se observaron ni movimientos de las patas ni del intestino.

Vitalidad de los piojos después de	30 min	120 min	360 min
	móviles/inmóviles	móviles/muertos	móviles/muertos
champú con naringina + palmitamidopr.	0/12	0/12	0/12
Champú sin adiciones para control	9/3	10/2	12/0

10 Ensayo in vitro con huevos (liendres) de piojos de la cabeza

Se cortó cabello con huevos (liendres) de cabezas no tratadas, y, por inspección por microscopio, se seleccionaron para los ensayos huevos que tenían aún un opérculo cerrado. Se incubó por inmersión material de cabello con 70 huevos adheridos

a) en el ejemplo de formulación de champú 3, o

15 b) en agua para control

durante 15 min, después se aclaró con agua y se almacenó durante 10 días en una incubadora a 32°C y una humedad relativa de 70%.

20 Resultados: La inspección en el día 10 para las larvas eclosionadas reveló que el 34% de los huevos de control habían desarrollado larvas, que se encontró que habían eclosionado de los huevos en el control, mientras que no había eclosionado ninguna larva en el grupo de tratamiento. El champú basado en la formulación para el uso de la invención impidió completamente un desarrollo y eclosión final de larvas a partir de los huevos.

Ensayos in vivo con individuos infestados con piojos

25 Se ha llevado a cabo un estudio en el Departamento de Parasitología de la Universidad de El Cairo con individuos infestados con piojos de la cabeza usando un champú de la presente invención. En un pueblo egipcio, 16 niñas y 4 niños que albergaban una infestación natural de piojos fueron tratados con el consentimiento de los padres y los niños con el ejemplo de formulación 3. Se distribuyó el champú en el cabello y se dejó durante 10 minutos en 10 niños y durante 20 minutos en los otros 10 niños. Después del tratamiento se aclaró el champú del cabello y se vertió el efluente a través de una malla fina para recoger los piojos. Después se peinó intensamente el cabello con un peine para liendres, para recoger cualquier piojo remanente.

30 Resultados: todos los piojos obtenidos de las personas tratadas por la aplicación de un champú de la formulación para el uso de la invención estaban muertos.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición para uso en un método para tratar infestaciones con piojos de la cabeza, que comprende un extracto que contiene flavonoides de plantas del género *Citrus* y/o uno o más flavonoides de *Citrus* aislados, en combinación con al menos un agente tensioactivo catiónico seleccionado del grupo que consiste en sales de amonio cuaternario que tienen una o dos cadena(s) alquílica(s) C<sub>8-26</sub> saturadas lineal(es), en donde los residuos alquilo restantes son grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, y sales de amonio cuaternario que tienen un ácido graso C<sub>8-26</sub> lineal saturado o insaturado que está unido al nitrógeno del amonio por medio de un enlace amida.
- 10 2. Una composición para uso en un método para tratar la infestación con piojos de la cabeza según la reivindicación 1, en donde las plantas de *Citrus* se seleccionan del grupo que consiste en pomelo, pamplemusa, naranja, naranja agria, naranja sanguina, bergamota, limón, lima de los cayos, lima, clementina, unshu mikan, tangelo, tangerina, mandarina y kumquat.
3. Una composición para uso en un método para tratar la infestación con piojos de la cabeza según la reivindicación 1 y/o, en donde el uno o más flavonoides se seleccionan del grupo que consiste en naringina, naringenina, hesperetina y hesperidina.
- 15 4. Una composición para uso en un método para tratar la infestación con piojos de la cabeza según la reivindicación 1 o 2, en donde el extracto de la planta de *Citrus* se obtiene de pomelo (*Citrus paradisi*).
- 20 5. Composición para uso en un método para tratar la infestación con piojos de la cabeza según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el agente tensioactivo catiónico es una sal de amonio cuaternario que tiene un ácido graso C<sub>8-26</sub> lineal saturado o insaturado que está unido al nitrógeno del amonio por medio de un enlace amida, en particular cloruro de palmitamidopropiltrimonio.
6. Una composición para uso en un método para tratar la infestación con piojos de la cabeza según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende adicionalmente uno o más de los ingredientes seleccionados del grupo que consiste en sustancias que matan insectos y aditivos adicionales.
- 25 7. Una composición para uso en un método para tratar la infestación con piojos de la cabeza según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, que se formula como un producto medicinal seleccionado del grupo que consiste en champú, pulverizador, aerosol, loción, acondicionador del cabello, gel, mousse o polvo.