

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 711 171**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/355** (2006.01)

**A61K 8/31** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 47/44** (2007.01)

**A61Q 90/00** (2009.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.01.2016 PCT/EP2016/051215**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2016 WO16124408**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2016 E 16703925 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018 EP 3253383**

54 Título: **Composición para la aplicación tópica en el canal auditivo**

30 Prioridad:

**03.02.2015 IT MI20150139**

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

**30.04.2019**

73 Titular/es:

**BIO.LO.GA. S.R.L. (100.0%)**

**Via Giuseppe Lazzarin, 66**

**31015 Conegliano (TV), IT**

72 Inventor/es:

**ZECCARDO, ERMELINDA;**

**VICINI, CLAUDIO y**

**PANIN, GIORGIO**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 711 171 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

Composición para la aplicación tópica en el canal auditivo

- 5 La invención se refiere al uso no terapéutico de una composición para la aplicación tópica para la limpieza del canal auditivo, en particular, para su uso en la eliminación del cerumen del canal auditivo.

**Técnica anterior**

- 10 El cerumen que se forma en el canal auditivo proviene de la producción de sebo por las glándulas sebáceas y la secreción por las glándulas sudoríparas ligeramente modificadas, llamadas glándulas ceruminosas. El cerumen, junto con el sebo y la secreción de las glándulas sudoríparas, contiene una gran cantidad de queratinocitos desprendidos del estrato córneo del epitelio que cubre el canal auditivo del oído externo.

- 15 Como se usa en el presente documento, por "canal auditivo" se entiende el canal auditivo externo o el meato auditivo externo.

Un exceso de cerumen que permanece en el canal en lugar de ser expulsado puede causar la formación del tapón de cerumen.

- 20 Por lo tanto, el tapón de cerumen es una oclusión del oído debida a la acumulación de secreción ceruminosa en el canal auditivo externo. El "tapón" se forma cuando, debido a razones higiénicas o patológicas, el tapón de cerumen no puede fluir fuera de la aurícula. En condiciones fisiológicas, de hecho, el fino vello que existe en el canal auditivo ayuda al flujo del cerumen desde el interior hasta el exterior, lo que evita que la sustancia ceruminosa permanezca en el canal auditivo.

- Se forma un tapón de cerumen cuando la cantidad de secreción ceruminosa es extremadamente abundante, o cuando se cambia su movimiento normal de flujo hacia afuera. Esto puede deberse a múltiples razones, como la dermatitis seborreica, psoriasis, senescencia (las glándulas ceruminosas de los individuos de edad avanzada son menos tróficas y por lo tanto producen cerumen seco que tiene más dificultad en deslizarse hacia afuera), una cantidad excesiva de agua dentro del oído, lo que hace que el cerumen se hinche, otitis, audífonos, que pueden evitar que el cerumen fluya fisiológicamente hacia afuera, el cuidado inadecuado de los oídos que se realiza utilizando bastoncillos de algodón.

- 35 Para eliminar un tapón de cerumen, se utilizan soluciones oleosas o acuosas pero con eficacia clínica insuficiente.

Entre los productos comerciales que ayudan con la eliminación del tapón de cerumen, Cerulisina® (compuesto por una solución de dimetilbenceno y aceite de almendras) es actualmente el más utilizado.

- 40 De acuerdo con la experiencia clínica de los presentes inventores, la otoscopia de los pacientes tratados en un hospital de día para la eliminación del tapón de cerumen, después de haber utilizado gotas de Cerulisina® en casa los días anteriores - después de que el tapón de cerumen se haya eliminado ya sea mediante irrigación o mediante succión, según se requiera - muestra alteraciones morfológicas severas de la piel que recubre el canal auditivo con enrojecimiento, desepitelización hasta lesiones con rotura asociadas en continuidad con síntomas dolorosos y
- 45 sensación de quemazón (en un porcentaje variable basándose en el periodo de tiempo transcurrido desde la formación del tapón hasta su eliminación, computable en aproximadamente el 30 % de los pacientes, principalmente en pacientes pediátricos y ancianos que tienen una percepción inferior del problema).

- 50 La solicitud de patente WO 2011/85155 describe formulaciones para eliminar el cerumen a base de limoneno o sales biliares o bicarbonato de sodio o mezclas de los mismos, para administrarse mediante instilación o pulverización, en gotas, en forma de espuma o de gel, en el canal auditivo externo.

- 55 La solicitud de patente WO 2013/65051 describe una composición farmacéutica en forma de partículas de pulverización, que comprende escualano de oliva y un vehículo oleoso, que puede consistir en aceite mineral o aceite vegetal, particularmente, aceite mineral ligero y aceite de almendras. La composición también puede incluir un aceite esencial, un aceite hidratante y/o un aceite desinfectante que se somete a una presión de al menos 5 bar, para dar a las partículas suficiente energía cinética para transformar al menos parte del cerumen sólido en cerumen líquido.

- 60 En el artículo por Yahav Oron et al., "Cerumen removal: Comparison of cerumenolytic agents and effect on cognition among the elderly", 33-36, ARCHIVES OF GERONTOLOGY AND GERIATRICS, 38, 39 Elsevier, Amsterdam, vol. 52, n. 2, 24 de abril de 2010, págs. 228-232, se comparan tres productos usados para la eliminación de cerumen:

- CleanEars®, compuesto por aceite mineral, escualano y menta acuática;

- 65 - Auro®, compuesto por peróxido de carbamida y glicerina anhidra; y

- Cerumol®, compuesto por aceite de cacahuete, clorobutanol y diclorobenceno.

En el mismo artículo, se menciona que varias sustancias se han usado para la eliminación de cerumen, tal como agua, aceite de oliva, peróxido de hidrógeno, ácido acético y bicarbonato de sodio.

5 La patente italiana n.º IT 1 375 669 describe una composición para eliminar el cerumen del canal auditivo, que comprende 40 % a 98 % en peso de una mezcla de lípidos que son fluidos a temperatura ambiente y 2 % a 40 % en peso de al menos una sustancia emulsionante no iónica, aniónica, anfotérica o catiónica. Esta composición puede comprender además 0,005 % a 3,0 % en peso de un agente antioxidante, que puede ser entre otros un tocoferol o un acetato de tocoferol. Se proporciona un ejemplo (ejemplo 1) de una composición que contiene, en porcentajes en peso, etilhexanoato de etilhexilo 16 %, octildodecanol 30 %, benzoato de alquilo C12-C15 20 %, palmitato de etilhexilo 20 %, polisorbato 85 12,5 %, acetato de tocoferilo 1 % y agente antimicrobiano 0,5 %.

15 El producto "bio-oil", descrito en la página web <https://www.bio-oil.com/en/product/ingredients>, comprende muchos ingredientes, entre los cuales varios aceites esenciales y vitaminas, incluyendo acetato de tocoferilo y un vehículo oleoso. Las indicaciones para el uso de este producto incluyen una aplicación en el caso de cicatrices, estrías, tono de piel desigual, envejecimiento de la piel y piel deshidratada. No se informa nada en relación con una posible aplicación tópica en el canal auditivo.

20 El documento WO 97/45098 divulga el uso de acetato de vitamina E, aplicado tópicamente en forma pura, en el tratamiento de eczema del canal auditivo.

### Sumario de la invención

25 El objeto de la presente invención es proporcionar una composición para la aplicación tópica en el canal auditivo.

Este objeto se alcanza mediante el uso no terapéutico de una composición para la aplicación tópica en el canal auditivo para la limpieza del canal auditivo, en donde dicha composición comprende 5 % a 40 %, en peso del peso total de la composición, de un éster de vitamina E con un ácido carboxílico de fórmula R-COOH, en el que R es un radical alquilo que tiene 1 a 19 átomos de carbono, o un radical alquenoilo o alquinoilo que tiene 2 a 19 átomos de carbono, y un vehículo oleoso seleccionado del grupo que consiste en poliisobuteno hidrogenado, polideceno hidrogenado y mezclas de poliisobuteno hidrogenado y/o polideceno hidrogenado con poliolefinas hidrogenadas, en particular, las poliolefinas C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> hidrogenadas, triglicérido caprílico/cáprico, ciclopentasiloxano y sus mezclas.

35 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, la limpieza del canal auditivo se realiza eliminando el cerumen del canal auditivo.

Por vitamina E, se quiere decir d-α-tocoferol, una mezcla de dos enantiómeros d y l de α-tocoferol, una mezcla de otros tocoferoles (β, γ, δ, ε, ζ, η) o tocotrienoles.

40 Preferentemente, el éster anterior es acetato de vitamina E, n-propionato o linoleato.

El uso de acetato de vitamina E es particularmente preferido, particularmente, acetato de alfa-tocoferilo.

45 Preferentemente, la composición comprende 10 % a 30 % en peso de dicho éster de vitamina E en el peso total de la composición.

Los vehículos oleosos particularmente preferidos consisten en polideceno hidrogenado y glicérido caprílico/cáprico (triglicérido caprílico/cáprico).

50 Una composición particularmente preferida consiste en acetato de alfa-tocoferilo y polideceno hidrogenado.

Ventajosamente, esta composición consiste en 10-30 % de acetato de alfa-tocoferilo y 70-90 % de polideceno hidrogenado.

55 Otra composición particularmente preferida consiste en acetato de alfa-tocoferilo y glicérido caprílico/cáprico (triglicérido caprílico/cáprico).

60 Ventajosamente, esta composición consiste en 10-30 % de acetato de alfa-tocoferilo y 70-90 % de glicérido caprílico/cáprico (triglicérido caprílico/cáprico).

Debido a su afinidad con los lípidos cutáneos, la composición usada en la presente invención ayuda a fluidizar y disolver el cerumen, permitiendo de este modo que el flujo natural salga del canal auditivo sin usar bastoncillos de algodón, y es adecuada para prevenir y eliminar los tapones de cerumen. La composición de acuerdo con la presente invención es particularmente útil para aquellos individuos que usan audífonos y hacen un uso prolongado de los auriculares.

Todos los porcentajes dados en esta solicitud deben entenderse, a menos que se indique otra cosa, como porcentajes en peso del peso total de la composición.

### Descripción detallada

5 El solicitante ha estado produciendo durante varios años una preparación en una forma de pulverización a base de acetato de alfa-tocoferilo, comercializada con el nombre de VEA® ORIS (14 % de acetato de alfa-tocoferilo y 86 % de polideceno hidrogenado), para su aplicación en la mucosa oral-faríngea, que tiene una acción emoliente y protectora. El solicitante también produce preparaciones en forma de aceite, gel lipofílico, pulverización y crema para la hidratación de la piel y para el tratamiento adyuvante de enfermedades de la piel. Teniendo en cuenta los efectos favorables observados durante la aplicación de las preparaciones anteriormente mencionadas a la piel y a las membranas mucosas y teniendo en cuenta la fácil aplicación de la preparación VEA® ORIS en forma de pulverización, el solicitante pensó verificar si este producto mostró un efecto favorable en el epitelio del canal auditivo igualmente.

15 En realidad se ha observado que el producto VEA® ORIS realiza una acción de normalización en el epitelio del canal auditivo y es también particularmente útil para la eliminación de cerumen, como resultará evidente a partir de los resultados experimentales mostrados a continuación.

### 20 Prueba clínica 1

En el periodo entre septiembre de 2013 y junio de 2014, se reclutaron 30 pacientes (11 mujeres y 19 hombres), entre 16 y 72 años (55 años de media) que mostraban una percepción de oclusión y pérdida auditiva conductiva debido a la presencia de un tapón de cerumen en el canal auditivo.

25 El esquema de tratamiento que se usó proporcionado para la administración tópica de la pulverización VEA® ORIS en el canal auditivo de acuerdo con la siguiente dosis: una pulverización 3 veces/día durante los 5 días antes de la eliminación del tapón de cerumen.

30 En todos los pacientes tratados, la eliminación del tapón de cerumen resultó más fácil que en el caso de pacientes que se trataron previamente en casa con Cerulisina® u otras gotas para el oído comerciales (por ejemplo, Debrox®) diseñadas para la eliminación de tapones de cerumen. Tras la otoscopia realizada después de la irrigación del oído, se observó un aspecto absolutamente normal en cuanto a color y a trofismo del epitelio del canal auditivo en todos los pacientes que usaron VEA® ORIS, sin enrojecimiento, descamación o abrasiones, mientras que aquellos pacientes que usaron Cerulisina® en los cinco días antes de la irrigación mostraron al menos enrojecimiento y en varios casos también descamación y abrasiones.

40 Por consiguiente, el efecto de la aplicación de VEA® ORIS en el canal auditivo durante los 5 días antes de la eliminación ha sido sorprendente porque permitió eliminar los tapones de cerumen mediante la irrigación del oído con una reducción significativa en el tiempo de extracción mientras que se permite al mismo tiempo garantizar un trofismo del epitelio normal sin tener ninguno de los efectos secundarios (enrojecimiento, quemazón, incluso desepitelización grave) que ocurrió de manera muy común después de las irrigaciones realizadas en los individuos que usaron otros productos para el oído comerciales diferentes de VEA® ORIS en el canal auditivo durante los días anteriores.

45 A 20 de los pacientes mencionados anteriormente, que presentaron una anamnesis de los tapones de cerumen recurrentes, después de la irrigación del oído para eliminar el tapón, se les sugirió usar VEA® ORIS, una pulverización 3 veces a la semana al menos 30 minutos antes de ducharse durante un periodo de 6 meses. En todos los individuos durante la visita de seguimiento no se observó un nuevo tapón de cerumen y se observó el aspecto normotrófico del epitelio del canal sin ningún enrojecimiento o descamación. La tolerabilidad del producto fue del 100 %, ningún individuo mostró efectos secundarios después de la aplicación repetida y continua de VEA® ORIS.

### Prueba clínica 2

55 A 30 pacientes con eczema crónico del canal auditivo se les ha pedido que apliquen VEA® ORIS una pulverización una vez al día en la noche durante 1 mes. Durante la visita de seguimiento después de 30 días, en la otoscopia, se observó una normalización completa del aspecto del epitelio del canal en el 70 % de los casos y en el 30 % restante una reducción marcada en el enrojecimiento y en la descamación epitelial. En todos los casos, los pacientes informaron una disminución en las sensaciones de picazón y quemazón, hasta su desaparición tan pronto como en la segunda aplicación de VEA® ORIS con un alivio subjetivo notable.

### Prueba clínica 3

65 A 15 individuos que usan audífonos, que se quejan de los fenómenos de picazón y quemazón así como de los fenómenos de pesadez auditiva debidos a la tensión de fricción generada por la aplicación del audífono y por el roce diario continuo, se les prescribió la aplicación de una pulverización de VEA® ORIS cada noche, después de quitar el

audífono, durante 1 mes.

Después de la segunda aplicación de VEA® ORIS, todos los individuos implicados informaron de una mejor tolerabilidad del audífono, con una reducción marcada en los fenómenos anteriormente mencionados y dicho beneficio continuó por todo el periodo del uso de VEA® ORIS.

Estos resultados sugieren que la aplicación de VEA® ORIS también puede ayudar en todas aquellas condiciones de trabajo donde se usan tapones para los oídos como protección auditiva.

10 Se prepararon también las siguientes formulaciones:

	1)		
	Linoleato de alfa-tocoferilo	14 %	
	Polideceno hidrogenado	86 %	
15	2)		
	Acetato de alfa-tocoferilo	10 %	
	Poliisobuteno hidrogenado	90 %	
	3)		
	Acetato de alfa-tocoferilo	14 %	
20	Glicérido caprílico/cáprico (Triglicérido caprílico/cáprico)	86 %	

Una prueba preliminar de las tres formulaciones anteriormente mencionadas en tres grupos respectivos de cinco pacientes, que muestra una percepción de oclusión y pérdida auditiva conductiva debido a la presencia de tapón de cerumen en el canal auditivo, en las mismas condiciones experimentales que la prueba clínica 1 anteriormente mencionada, dio resultados comparables a aquellos obtenidos en la prueba con el producto VEA® ORIS.

Las tres formulaciones anteriormente mencionadas también han sido probadas en tres grupos respectivos de cinco pacientes que tienen eczema crónico del canal auditivo, en las mismas condiciones experimentales que la prueba clínica 2 obteniendo resultados comparables a aquellos obtenidos en la prueba con el producto VEA® ORIS.

Además, se ha llevado a cabo una prueba comparativa en relación con la actividad ceruminolítica de la composición usada en la presente invención en comparación con la composición de acuerdo con el ejemplo 1 del documento IT 1 375 669.

35 Se compararon las siguientes formulaciones:

- 1) Polideceno hidrogenado 86 g y acetato de tocoferilo 14 g;
- 2) Etilhexanoato de etilhexilo 16 g, Octildodecanol 30 g, Benzoato de alquilo C12-C15 20 g, palmitato de etilhexilo 20 g, acetato de tocoferilo 1 g, polisorbato 85 12.5 g, fenoxietanol 0,5 g (agente antimicrobiano);
- 3) Triglicérido caprílico/cáprico 86 g, acetato de tocoferilo 14 g.

Se recogieron veinticinco muestras de cerumen mediante eliminación mecánica realizada por médicos especializados en otorrinolaringología en sus consultorios.

Las muestras obtenidas de esta manera se trituraron todas juntas para obtener una mezcla homogénea.

Las tres formulaciones anteriormente mencionadas se añadieron a tres tubos de prueba respectivos, cada uno conteniendo 110 ( $\pm$  1,5) mg del cerumen previamente triturado, de la siguiente manera:

Tubo de prueba 1: 1,0 g de formulación 1 + 0,1125 g de cerumen;

Tubo de prueba 2: 1,0 g de formulación 2 + 0,1142 g de cerumen;

Tubo de prueba 3: 1,0 g de formulación 3 + 0,1146 g de cerumen.

Se realizó una agitación suave de los tres tubos de ensayo 18 horas después de su preparación y 5 días después de la preparación el cerumen todavía no disuelto se extrajo de los tubos de prueba. Las muestras del cerumen extraído se dejaron secar hasta el peso constante.

Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente tabla.

## ES 2 711 171 T3

Identificación del tubo de prueba	Peso de la muestra de cerumen seco en el momento de la preparación	Peso de la muestra de cerumen seco después de 5 días	Diferencia (en gramos)
Tubo de prueba n.º 1	0,1125	0,0957	0,0168
Tubo de prueba n.º 2	0,1142	0,1076	0,0066
Tubo de prueba n.º 3	0,1146	0,1016	0,0130

A partir de los resultados reportados en la tabla anterior se puede deducir que después de 5 días:

5 - formulación 1 (contenida en el tubo de prueba n.º 1 y consistiendo en polideceno hidrogenado 86 g + acetato de tocoferilo 14 g) se disolvieron 0,0168 g de cerumen, es decir, 14,93 % del cerumen total;

- formulación 2 (contenida en el tubo de prueba n.º 2 y de acuerdo con el ejemplo 1 del documento IT 1 375 669) se disolvieron 0,0066 g de cerumen, es decir, 5,78 % del cerumen total;

10 - formulación 3 (contenida en el tubo de prueba n.º 3 y consistiendo en triglicérido caprílico/cáprico 86 g + acetato de tocoferilo 14 g) se disolvieron 0,0130 g de cerumen, es decir, 11,34 % del cerumen total.

15 A partir de la comparación anterior, se ve claramente que las composiciones utilizadas en la presente invención ejercen una actividad ceruminolítica que es significativamente superior (sustancialmente el doble) que aquella de la formulación conocida a partir del documento IT 1 375 669.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso no terapéutico de una composición para la aplicación tópica en el canal auditivo para la limpieza del canal auditivo, en donde dicha composición comprende 5 % a 40 %, en peso del peso total de la composición, de un éster de vitamina E con un ácido carboxílico de fórmula R-COOH, en el que R es un radical alquilo que tiene 1 a 19 átomos de carbono, o un radical alquenilo o alquinilo que tiene 2 a 19 átomos de carbono, y un vehículo oleoso seleccionado del grupo que consiste en poliisobuteno hidrogenado, polideceno hidrogenado y mezclas de poliisobuteno hidrogenado y/o polideceno hidrogenado con poliolefinas hidrogenadas, en particular, poliolefinas hidrogenadas C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> hidrogenadas, triglicérido caprílico/cáprico, ciclopentasiloxano y sus mezclas.
- 10 2. Uso no terapéutico de una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la limpieza del canal auditivo se realiza eliminando el cerumen del canal auditivo.
- 15 3. Uso no terapéutico de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde dicho éster de vitamina E es acetato, n-propionato o linoleato de vitamina E, preferentemente, acetato de alfa-tocoferilo.
- 20 4. Uso no terapéutico de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicha composición comprende 10 % a 30 %, en peso de dicho éster de vitamina E en el peso total de la composición.
- 25 5. Uso no terapéutico de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho vehículo oleoso consiste en polideceno hidrogenado.
- 30 6. Uso no terapéutico de una composición de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicho éster de vitamina E es acetato de alfa-tocoferilo.
- 35 7. Uso no terapéutico de una composición de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicha composición consiste en acetato de alfa-tocoferilo y polideceno hidrogenado.
- 40 8. Uso no terapéutico de una composición de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicha composición consiste en 10-30 % de acetato de alfa-tocoferilo y 70-90 % de polideceno hidrogenado.
- 45 9. Uso no terapéutico de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho vehículo oleoso consiste en glicérido caprílico/cáprico (triglicérido caprílico/cáprico).
10. Uso no terapéutico de una composición de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicho éster de vitamina E es acetato de alfa-tocoferilo.
11. Uso no terapéutico de una composición de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicha composición consiste en acetato de alfa-tocoferilo y glicérido caprílico/cáprico (triglicérido caprílico/cáprico).
12. Uso no terapéutico de una composición de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicha composición consiste en 10-30 % de acetato de alfa-tocoferilo y 70-90 % de glicérido caprílico/cáprico (triglicérido caprílico/cáprico).