

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 807 474**

51 Int. Cl.:

A61K 31/045 (2006.01)

A61K 31/08 (2006.01)

A61K 31/25 (2006.01)

A61P 27/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.09.2016 PCT/FR2016/052496**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.04.2017 WO17055762**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2016 E 16790639 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2020 EP 3355872**

54 Título: **Composición limpiadora de oídos**

30 Prioridad:

30.09.2015 FR 1559298

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.02.2021

73 Titular/es:

**VETOQUINOL SA (100.0%)
70200 Magny-Vernois, FR**

72 Inventor/es:

**MOREAU, MARINETTE;
BREVET, AURÉLIE y
LEGO, ELODIE**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 807 474 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 limpiadora de oídos

5 Prioridad

Esta solicitud de patente reivindica la prioridad de la solicitud de patente francesa n.º FR 1559298 presentada el 30 de septiembre de 2015.

10 Descripción

Campo técnico

15 El campo técnico de la presente invención se refiere a composiciones de limpieza de oídos para uso humano o animal.

La presente invención se refiere más específicamente a una composición limpiadora de oídos que comprende alcohol isopropílico y/o dietilenglicol monoetiléter como agentes cerumenolítico, opcionalmente en combinación con caprilcaproil polioxil-8 glicérido. En la descripción a continuación, las referencias entre corchetes [] se refieren a la lista de referencias presentada al final del texto.

Estado de la técnica

25 La otitis externa en perros es una patología común. Su tratamiento requiere un buen conocimiento de la fisiopatología de estas enfermedades para ofrecer una limpieza específica según el examen clínico. Muchos limpiadores de oídos están disponibles actualmente en Francia y en el extranjero. Contienen varios ingredientes activos y excipientes, y no requieren autorización de comercialización.

30 El propósito de la limpieza del oído es retirar el exceso de cerumen, para hacer que la superficie de la epidermis que recubre el oído externo sea accesible para el tratamiento médico.

35 Los agentes cerumenolíticos se usan comúnmente en los limpiadores de oídos para disolver el cerumen. Hay dos tipos: cerumenolíticos en sentido estricto, que rompen la integridad del cerumen al lisar el aglomerado de escamas y los lubricantes simples que tienen una acción limitada al ablandamiento y evacuación del cerumen. Se supone que un cerumenolítico rompe el enlace entre los corneocitos y, por tanto, ablanda, licua y/o disuelve el cerumen. Se debilita la membrana corneocítica y permite, gracias a un gradiente osmótico, el paso del agua y la fragmentación de estas células. Su objetivo también es romper las adherencias entre el tapón y la pared del canal (Hawke, 2002 [1]).

40 Docusato sódico, bicarbonato sódico, peróxido de hidrógeno y peróxido de urea son productos cerumenolíticos comúnmente utilizados en medicina humana (Malard *et al.* 2005 [2]). Peróxido de carbamida, polisorbato 80, lauril sulfato sódico y xileno también son moléculas con propiedades cerumenolíticas.

45 Además, se ha informado que algunos otros agentes son algo efectivos para suavizar la cera del oído. Dichos agentes incluyen glicerina (glicerol), aceite de oliva, aceite de almendras, aceite mineral, carbonato sódico y diclorobenceno. Después de suavizar con uno de estos agentes, el riego con agua a temperatura corporal o solución salina a menudo se realiza para retirar el cerumen suavizado. El diclorobenceno a veces provoca irritación del canal auditivo.

50 También se ha informado el uso de isopropanol al 70 % como solución de enjuague para el conducto auditivo externo en humanos para reducir la acumulación de cera en los oídos (véase "A prospective study to evaluate the efficacy of isopropyl alcohol irrigations to prevent cerumen impaction" EAR, NOSE & THROAT JOURNAL, 2012, vol. 91(3), páginas E25-E28).

55 Las composiciones que facilitan la limpieza de la cera del oído también han sido objeto de varias patentes. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos 3.422.186 (Sasmor, [3]) describe composiciones cerumenolíticas que comprenden condensados de óxido de etileno-polioxipropilenglicol. La Patente de Estados Unidos 4.895.875 (Winston, [4]) describe soluciones de peróxido estabilizadas que comprenden peróxido de urea y glicerina, y su uso para eliminar el cerumen. La Patente de Estados Unidos 5.296.472 (Sanchez et al, [5]) describe composiciones que comprenden ciclodextrinas y métodos de uso para la eliminación de cerumen. La Patente de Estados Unidos 5.380.711 (Sanchez et al, [6]) describe composiciones sin aceite basadas en ciclodextrinas "vacías" y métodos de uso para eliminar el cerumen. Y la patente de Estados Unidos 5.480.658 (Melman, [7]) describe composiciones acuosas que comprenden ácido acético y ácido bórico para limpiar el canal auditivo externo de animales domésticos.

65 Con frecuencia, los médicos preparan y usan una solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 % para tratar tapones de cerumen. Esta solución se puede preparar con o sin glicerina. Sin embargo, estas soluciones no son estables y, por tanto, las soluciones de bicarbonato sódico nunca se han desarrollado en productos comerciales "listos para

usar".

Por tanto, existe la necesidad de una composición mejorada que permita eliminar efectivamente el cerumen, que sea comercialmente viable y que no sufra las limitaciones de los cerumenolíticos disponibles actualmente.

Exposición de la invención

El objeto de la presente invención es precisamente satisfacer estas necesidades y los inconvenientes de la técnica anterior proporcionando una composición limpiadora de oídos, que comprende:

- alcohol isopropílico y/o dietilenglicol monoetiléter como agente(s) cerumenolítico(s), opcionalmente en combinación con caprilcaproil polioxil-8 glicérido; y
- posiblemente un vehículo acuoso otológicamente aceptable.

Hay dos tipos de soluciones cerumenolíticas: soluciones acuosas y soluciones aceitosas. Las soluciones acuosas pueden preferirse a las soluciones aceitosas por dos razones. Primero, las soluciones acuosas se eliminan más fácilmente del conducto y, por tanto, permiten una limpieza y secado más rápidos. Además, las soluciones oleosas forman una película oclusiva y, si no se evacuan bien, promueven el desarrollo de bacterias. Entonces, ventajosamente, la composición limpiadora de oídos según la invención es una solución no oleosa y contiene un vehículo acuoso.

La composición puede contener cualquier excipiente usado convencionalmente en composiciones de limpieza de oídos, tales como:

- agentes de secado que secan la superficie del canal auditivo para prevenir el fenómeno de maceración que puede promover la proliferación bacteriana.
- medicamentos antiseborreicos
- emolientes
- antisépticos
- agentes antiinflamatorios o calmantes
- perfumes, etc.

Entonces, la composición según la invención también puede comprender un agente antiseborreico, un emoliente, un tensioactivo, un agente tampón, un agente antiséptico, un agente antiinflamatorio (o agente calmante) y/o un conservante.

Entre los agentes antiseborreicos que se pueden usar en el contexto de la invención, pueden mencionarse, por ejemplo, lipoaminoácidos tales como capriloilglicina ("Lipacid C8G®") o undecililenoilglicina ("Lipacid UG®"), o una mezcla de estos.

Entre los emolientes que pueden usarse en el contexto de la invención, podemos mencionar por ejemplo glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, triacetina, derivados de silicona (por ejemplo, dimeticona), polioles o una mezcla de al menos dos de estos.

Entre los tensioactivos que se pueden usar en el contexto de la invención, pueden mencionarse, por ejemplo, polisorbatos tales como monooleato de polioxietilensorbitán, polímeros de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenol/poli(oxietileno), copolímeros de bloque de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno), ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos, éteres de polioxipropileno de alcanos C₁₂ a C₁₈, o una mezcla de al menos dos de estos. De preferencia, pueden ser polisorbatos como monooleato de polioxietilensorbitán, copolímeros de bloque de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno), ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos, éteres de polioxipropileno de alcanos C₁₂ a C₁₈, o una mezcla de al menos dos de estos.

Entre los agentes tamponantes que pueden usarse en el contexto de la invención, se puede mencionar, por ejemplo, trishidroximetilaminometano (o 2-amino-2-hidroxitetil-propano-1,3-diol o "trometamina"), citrato, fosfato, borato, acetato, hidróxido sódico, glicina, trietanolamina, las sales de cualquiera de estos, o una mezcla de al menos dos de estos.

En la presente, "borato" o "ácido bórico" significa un compuesto inorgánico que comprende boro y uno o más grupos de oxígeno, y que está en forma ácida o básica cuando se disuelve en una composición de la presente invención. Las fuentes de compuestos de borato/ácido bórico incluyen sales de metales alcalinos de borato, ácido bórico y bórax. El compuesto de borato/ácido bórico también puede contribuir a la conservación antimicrobiana de las composiciones de la presente invención a un nivel efectivo para la distribución de usos múltiples. La solubilidad de los compuestos de borato/ácido bórico en agua puede ser limitada. Sin embargo, la solubilidad de estos compuestos puede aumentarse añadiendo, por ejemplo, un poliol monomérico o polimérico.

En la presente, "poliol monomérico" significa un compuesto que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y al menos dos grupos hidroxilo. Ejemplos de polioles monoméricos incluyen glicerina, propilenglicol, etilenglicol, sorbitol y manitol. Preferentemente, los polioles monoméricos se eligen entre polioles que tienen 2-3 átomos de carbono y al menos dos grupos hidroxilo, como glicerina, 1,2-propanodiol ("propilenglicol"), 1,3-propanodiol y etilenglicol. Por ejemplo, puede ser glicerina.

En la presente, poliol polimérico significa un glicol polialcoxilado que tiene un peso molecular que varía de aproximadamente 200 a 600 Daltons. Ejemplos de polioles poliméricos incluyen polietilenglicol 200 (que denota un peso molecular de 200 daltons, "PEG 200") y PEG 400. El PEG puede estar opcionalmente monoalcoxilado. Los ejemplos de PEG monoalcoxilados incluyen monometoxi PEG 200 y etoxi PEG 400. Aunque estos PEG alcoxilados no son técnicamente polioles, son similares en estructura a los PEG no alcoxilados. Por consiguiente, a los fines de la definición, están incluidos en la expresión "poliol polimérico".

Entre los agentes antisépticos que pueden usarse en el contexto de la invención, pueden mencionarse, por ejemplo, un extracto de caléndula (maravilla) y antisépticos de la familia de las biguanidas, como clorhexidina, o una mezcla de al menos dos de estos.

Entre los agentes antiinflamatorios (o agentes calmantes) que pueden usarse en el contexto de la invención, podemos mencionar, por ejemplo, un extracto de caléndula (maravilla).

Entre los conservantes que pueden usarse en el contexto de la invención, pueden mencionarse, por ejemplo, ácido bórico, dicloruro de poli[dimetilimino-2-buten-1,4-diil]cloruro-alfa-[4-tris(2-hidroxi)etil]amonio], haluros de benzalconio, sales de alexidina, sales de clorhexidina, o una mezcla de al menos dos de estos.

Ventajosamente, la composición según la invención puede comprender dietilenglicol monoetiléter como agente cerumenolítico. Esto puede usarse como único agente cerumenolítico en la composición. Alternativamente, dietilenglicol monoetiléter puede usarse en combinación con alcohol isopropílico y/o caprilcaproil polioxil-8 glicérido.

Por ejemplo, la composición según la invención puede comprender dietilenglicol monoetiléter como agente cerumenolítico, en combinación con caprilcaproil polioxil-8 glicérido; con un contenido de dietilenglicol monoetiléter que varía de 10 a 40 % en peso, y un contenido de caprilcaproil polioxil-8 glicérido que varía de 20 a 60 % en peso; el contenido total de dietilenglicol monoetiléter y caprilcaproil polioxil-8 glicérido varía entre 50 y 70 % en peso; siendo los % expresados respecto al peso total de la composición.

Alternativamente, la composición según la invención puede comprender alcohol isopropílico como agente cerumenolítico, en combinación con caprilcaproil polioxil-8 glicérido; con un contenido de alcohol isopropílico que varía de 5 a 20 % en peso, y un contenido de caprilcaproil polioxil-8 glicérido que varía de 20 a 60 % en peso; el contenido total de alcohol isopropílico y caprilcaproil polioxil-8 glicérido varía de 35 a 75 % en peso; siendo los % expresados respecto al peso total de la composición.

Alternativamente, la composición según la invención puede comprender dietilenglicol monoetiléter y alcohol isopropílico como agentes cerumenolíticos; con un contenido de dietilenglicol monoetiléter que varía de 14 a 33 % en peso, y un contenido de alcohol isopropílico que varía de 20 a 40 % en peso; el contenido total de dietilenglicol monoetiléter y alcohol isopropílico varía entre 35 y 70 % en peso; siendo los % expresados respecto al peso total de la composición.

Alternativamente, la composición según la invención puede comprender dietilenglicol monoetiléter y alcohol isopropílico como agentes cerumenolíticos, en combinación con caprilcaproil polioxil-8 glicérido. Ventajosamente, la composición según la invención puede comprender un contenido de dietilenglicol monoetiléter que varía de 25 a 35 % en peso, un contenido de alcohol isopropílico que varía de 5 a 10 % en peso, y un contenido de caprilcaproil polioxil-8 glicérido que varía de 20 a 35 % en peso; el contenido total de dietilenglicol monoetiléter, alcohol isopropílico y caprilcaproil polioxil-8 glicérido variando de 60 a 70 % en peso; siendo los % expresados respecto al peso total de la composición.

Según otro aspecto, la invención se refiere a un proceso para eliminar total o parcialmente el cerumen, que comprende una etapa que consiste en introducir en el canal externo de la oreja de un animal, cualquiera de las composiciones de limpieza de oídos según la invención descrita en este documento. La aparición de cerumen en el oído es un fenómeno normal (no es una enfermedad o patología). La introducción de una composición según la invención en el canal externo del oído de un sujeto sano solo limpia la pared del canal sin ningún efecto terapéutico (no se mejora la salud del sujeto humano o animal). Por tanto, es un proceso no terapéutico para eliminar total o parcialmente la cera de los oídos.

El animal puede ser un mamífero, preferiblemente una mascota como un perro o un gato.

Los inventores han descubierto que transcuto!® (2-(2-etoxietoxi)etanol, o etoxidiglicol, o dietilenglicol monoetiléter) tenía un efecto cerumenolítico, y que este efecto se potenciaba con Labrasol® (caprilcaproil polioxil-8 glicérido).

Los inventores también descubrieron que el efecto cerumenolítico del alcohol isopropílico también se potenciaba con Labrasol® (caprilcaproil polioxil-8 glicérido).

5 Entonces, según otro aspecto, la invención se refiere al uso de una combinación de al menos dos disolventes seleccionados de alcohol isopropílico, dietilenglicol monoetiléter y caprilcaproil polioxil-8 glicérido para uso como agente cerumenolítico. De la misma manera que para el proceso de extracción de cerumen antes mencionado, es un uso no terapéutico, la producción de cerumen en el oído del hombre o animal es un fenómeno normal (no patológico).

10 Según otro aspecto, la invención se refiere al uso de una combinación de al menos dos disolventes seleccionados de alcohol isopropílico, dietilenglicol monoetiléter y caprilcaproil polioxil-8 glicérido en la preparación de una composición destinada a eliminar total o parcialmente el cerumen, especialmente en animales.

15 Según otro aspecto, la invención se refiere al uso de caprilcaproil polioxil-8 glicérido como agente potenciador para el efecto cerumenolítico del alcohol isopropílico y/o dietilglicol monoetiléter de una composición limpiadora de oídos. Entonces, en un aspecto, la invención se refiere a un proceso para potenciar el efecto cerumenolítico del alcohol isopropílico y/o dietilglicol monoetiléter de una composición limpiadora de oídos, que comprende añadir una cantidad efectiva de caprilcaproil polioxil-8 glicérido a la composición.

20 Especialmente, la presente invención se refiere al uso de la combinación de alcohol isopropílico y/o dietilenglicol monoetiléter como agente(s) cerumenolítico(s), con caprilcaproil polioxil-8 glicérido. Entonces, en un aspecto, la invención se refiere a un proceso para eliminar total o parcialmente el cerumen, que comprende un paso que consiste en introducir en el canal externo del oído de un sujeto humano o animal, una composición que combina alcohol isopropílico y/o dietilenglicol monoetiléter como agente(s) cerumenolítico(s), con caprilcaproil polioxil-8 glicérido.

25 La presente invención también se refiere al uso de la combinación de alcohol isopropílico con dietilenglicol monoetiléter como agentes cerumenolíticos. Entonces, la presente invención también se refiere a un proceso para eliminar total o parcialmente cerumen, que comprende un paso que consiste en introducir en el canal externo del oído de un sujeto humano o animal, una composición que combina alcohol isopropílico con dietilenglicol monoetiléter como agentes cerumenolíticos.

30 La presente invención también se refiere al uso de la triasociación de alcohol isopropílico con dietilenglicol monoetiléter como agente(s) cerumenolítico(s) y caprilcaproil polioxil-8 glicérido. Entonces, la presente invención también se refiere a una composición limpiadora de oídos que comprende la triasociación de alcohol isopropílico con el dietilglicol monoetiléter como agentes cerumenolíticos, en combinación con caprilcaproil polioxil-8 glicérido.

35 Para un experto en la materia todavía podrán aparecer otras ventajas al leer los ejemplos a continuación, con referencia a las figuras adjuntas, dado a modo de ilustración, y no de limitación.

Breve descripción de las figuras

40 Figura 1: Gráfico que representa el efecto cerumenolítico de materias primas utilizadas solas (alcohol isopropílico, Transcutol® y Labrasol®):

1	100 % de Alcohol isopropílico
2	100 % de Transcutol®
3	100 % de Labrasol® (lote 140734)

45 Figura 2: Gráfico que representa el efecto cerumenolítico de composiciones limpiadoras de oídos basadas en la asociación Transcutol®/Labrasol®:

50

1	140811: 30 % de Transcutol®, 40 % de Labrasol®, 2 % de Tween 80®, 17,0 % de agua, 1 % de Lipacide C8G®, 1 % de Lipacide UG®, 1 % de trometamina, 5 % de glicerina, 3 % de caléndula
2	140812: 30 % de Transcutol®, 30 % de Labrasol®, 2 % de Tween 80®, 27,0 % de agua, 1 % de Lipacide C8G®, 1 % de Lipacide UG®, 1 % de trometamina, 5 % de glicerina, 3 % de caléndula
3	140813: 30 % de Transcutol®, 20 % de Labrasol®, 2 % de Tween 80®, 37,0 % de Agua, 1 % de Lipacide C8G®, 1 % de Lipacide UG®, 1 % de trometamina, 5 % de glicerina, 3 % de caléndula
4	140814: 20 % de Transcutol®, 50 % de Labrasol®, 2 % de Tween 80®, 17,0 % de agua, 1 % de Lipacide C8G®, 1 % de Lipacide UG®, 1 % de trometamina, 5 % de glicerina, 3 % de caléndula

(continuación)

5	140817: 40 % de Transcutol®, 30 % de Labrasol®, 2 % de Tween 80®,17,0 % de agua, 1 % de Lipacide C8G®,1 % de Lipacide UG®, 1 % de trometamina, 5 % de glicerina, 3 % de caléndula
6	140820: 10 % de Transcutol®, 60 % de Labrasol®, 2 % de Tween 80®,17,0 % de agua, 1 % de Lipacide C8G®,1 % de Lipacide UG®, 1 % de trometamina, 5 % de glicerina, 3 % de caléndula

Figura 3: Gráfico que representa el efecto cerumenolítico de composiciones limpiadoras de oídos basadas en la asociación de alcohol isopropílico/labrasol:

1	140740: 15 % de alcohol isopropílico, 20 % de Labrasol®,2 % de Tween 80®,51,50 % de Agua, 1 % de Lipacide C8G®,1 % de Lipacide UG®,1 % de Trometamina, 5 % de glicerina, 3 % de caléndula, 0,5 % de aroma de naranja
2	140741: 15 % de alcohol isopropílico, 30 % de Labrasol®,2 % de Tween 80®,41,50 % de Agua, 1 % de Lipacide C8G®,1 % de Lipacide UG®,1 % de Trometamina, 5 % de glicerina, 3 % de caléndula, 0,5 % de aroma de naranja
3	140742: 15 % de alcohol isopropílico, 40 % Labrasol®,2 % Tween 80®,31,50 % Agua, 1 % de Lipacide C8G®,1 % de Lipacide UG®,1 % de Trometamina, 5 % de glicerina, 3 % de caléndula, 0,5 % de aroma de naranja
4	140761: 20 % de alcohol isopropílico, 40 % de Labrasol®,2 % de Tween 80®,26,50 % de Agua, 1 % de Lipacide C8G®,1 % de Lipacide UG®,1 % de Trometamina, 5 % de glicerina, 3 % de caléndula, 0,5 % de aroma de naranja
5	140762: 15 % de alcohol isopropílico, 50 % de Labrasol®,2 % de Tween 80®,21,50 % de Agua, 1 % de Lipacide C8G®,1 % de Lipacide UG®,1 % de Trometamina, 5 % de glicerina, 3 % de caléndula, 0,5 % de aroma de naranja
6	140763: 15 % de alcohol isopropílico, 60 % de Labrasol®,2 % de Tween 80®, 11,50 % de agua, 1 % de Lipacide C8G®,1 % de Lipacide UG®,1 % de Trometamina, 5 % de glicerina, 3 % de caléndula, 0,5 % de aroma de naranja
7	140775: 10 % de alcohol isopropílico, 50 % de Labrasol®,2 % de Tween 80®,26,50 % de Agua, 1 % de Lipacide C8G®,1 % de Lipacide UG®,1 % de Trometamina, 5 % de glicerina, 3 % de caléndula, 0,5 % de aroma de naranja
8	140776: 5 % de alcohol isopropílico, 50 % Labrasol®,2 % Tween 80®,31,50 % Agua, 1 % de Lipacide C8G®,1 % de Lipacide UG®,1 % de Trometamina, 5 % de glicerina, 3 % de caléndula, 0,5 % de aroma de naranja
9	140777: 10 % de alcohol isopropílico, 60 % de Labrasol®,2 % de Tween 80®,16,50 % de Agua, 1 % de Lipacide C8G®,1 % de Lipacide UG®,1 % de Trometamina, 5 % de glicerina, 3 % de caléndula, 0,5 % de aroma de naranja
10	140778: 5 % de alcohol isopropílico, 60 % de Labrasol®,2 % de Tween 80®,21,50 % de Agua, 1 % de Lipacide C8G®,1 % de Lipacide UG®,1 % de Trometamina, 5 % de glicerina, 3 % de caléndula, 0,5 % de aroma de naranja

5

Figura 4: Gráfico que representa el efecto cerumenolítico de composiciones limpiadoras de oídos basadas en la asociación Transcutol®/alcohol isopropílico:

1	130531: 40 % de alcohol isopropílico; 30 % de Transcutol®; 2 % de Tween 80®; 17 % de agua; 1 % de Lipacide UG®; 1 % de Lipacide C8G®; 1 % de trometamina; 5 % de glicerina; 3 % de caléndula
2	130537: 33 % de alcohol isopropílico; 22 % de Transcutol®; 2 % de Tween 80®; 33 % de agua; 1 % de Lipacide UG®; 1 % de Lipacide C8G®; 1 % de trometamina; 5 % de glicerina; 3 % de caléndula
3	130548: 22 % de alcohol isopropílico; 14 % de Transcutol®; 2 % de Tween 80®; 51 % de agua; 1 % de Lipacide UG®; 1 % de Lipacide C8G®; 1 % de trometamina; 5 % de glicerina; 3 % de caléndula
4	130612: 22 % de alcohol isopropílico; 33 % de Transcutol®; 2 % de Tween 80®; 27 % de agua; 1 % de Lipacide UG®; 1 % de Lipacide C8G®; 1 % de trometamina; 10 % de glicerina; 3 % de caléndula

10 Figura 5: Gráfico que representa el efecto cerumenolítico de composiciones limpiadoras de oídos basadas en la triasociación Transcutol®/alcohol isopropílico/Labrasol®:

1	140818: 30 % de Transcutol®, 35 % de Labrasol®, 5 % de alcohol isopropílico, 2 % de Tween 80®,17,0 % de agua, 1 % de Lipacide C8G®,1 % de Lipacide UG®,1 % de Trometamina, 5 % de glicerina, 3 % de caléndula
2	140819: 30 % de Transcutol®, 30 % de Labrasol®, 10 % de alcohol isopropílico, 2 % de Tween 80®,17,0 % de agua, 1 % de Lipacide C8G®,1 % de Lipacide UG®,1 % de Trometamina, 5 % de glicerina, 3 % de caléndula

(continuación)

3	140105: 30 % de Transcutol®, 20 % de Labrasol®, 10 % de alcohol isopropílico, 2 % de Tween 80®, 27 % de agua, 1 % de Lipacide C8G®, 1 % de Lipacide UG®, 1 % de Trometamina, 5 % de glicerina, 3 % de caléndula
---	---

Figura 6: Ilustración esquemática de un ejemplo de implementación del procedimiento de prueba *in vitro* del efecto cerumenolítico, utilizado en el ejemplo 5.

5 Los siguientes ejemplos se dan a modo de ilustración y en ningún caso pueden usarse para limitar el alcance de la invención.

Ejemplos

10 En los ejemplos siguientes, el término "caléndula" usado solo se refiere a un extracto de caléndula vendido por la compañía Chemical & Cosmetic Company Finex (referencia del producto: ZN-02/FX-02, extracto de caléndula diluido al 50 % en etanol).

15 Ejemplo 1: Asociación alcohol isopropílico/Labrasol®

En este ejemplo, las composiciones limpiadoras de oídos se han formulado a partir de los siguientes componentes: alcohol isopropílico, Labrasol®, Tween 80®, Agua, Lipacide C8G®, Lipacide UG®, Trometamina, Glicerina, Caléndula.

20 El % en peso de cada componente se indica en la Figura 1.

El proceso utilizado es el siguiente:

Mezcla 1

25 • En un recipiente adecuado, calentar el agua a 70 °C y luego agregar en orden:

- Lipacide C8G ®
- Lipacide UG®

30 • Trometamina

• Agitar durante 10 minutos a 600 rpm

35 • Enfriar la solución a 40 °C y luego agregar:

- Tween 80 ®

• Agitar durante 5 minutos a 600 rpm

Mezcla 2

40 • Incorporar en un recipiente adecuado y en orden:

- Labrasol®
- alcohol isopropílico

45 • Agitar durante 5 minutos a 600 rpm

50 • Agregar la mezcla 1

• Agitar durante 5 minutos a 600 rpm

• Añadir en orden:

- Glicerina
- Extracto de caléndula

55

• Agitar durante 5 minutos a 600 rpm

60 Ejemplo 2: Asociación Transcutol®/alcohol isopropílico:

En este ejemplo, las composiciones limpiadoras de oídos se han formulado a partir de los siguientes componentes:

Transcutol®, Alcohol isopropílico, Tween 80®, Agua, Lipacide C8G®, Lipacide UG®, Trometamina, Glicerina, Caléndula.

El % en peso de cada componente se indica en la Figura 2.

5

El proceso utilizado es el siguiente:

- En un recipiente adecuado, calentar el agua a 70 °C y luego agregar en orden:

10

- Lipacide C8G ®
- Lipacide UG®
- Trometamina

15

- Agitar durante 10 minutos a 600 rpm

- Enfriar la solución a 40 °C y luego agregar:

- Tween 80 ®

20

- Agitar durante 5 minutos a 600 rpm

- Añadir en orden:

25

- Transcutol ®
- alcohol isopropílico

- Agitar durante 5 minutos a 600 rpm

30

- Añadir en orden:

- Glicerina
- Extracto de caléndula

35

- Agitar durante 5 minutos a 600 rpm

Ejemplo 3: Asociación Transcutol®/Labrasol®:

En este ejemplo, las composiciones limpiadoras de oídos se han formulado a partir de los siguientes componentes: Transcutol®, Labrasol®, Tween 80®, Agua, Lipacide C8G®, Lipacide UG®, Trometamina, Glicerina, Caléndula.

40

El % en peso de cada componente se indica en la Figura 3.

El proceso utilizado es el siguiente:

45

Mezcla 1

- En un recipiente adecuado, calentar el agua a 70 °C y luego agregar en orden:

50

- Lipacide C8G ®
- Lipacide UG®
- Trometamina

- Agitar durante 10 minutos a 600 rpm

55

- Enfriar la solución a 40 °C y luego agregar:

- Tween 80 ®
- Agitar durante 5 minutos a 600 rpm

60

Mezcla 2

- Incorporar en un recipiente adecuado y en orden:

65

- Labrasol ®
- Transcutol ®

- Agitar durante 5 minutos a 600 rpm
- Agregar la mezcla 1
- 5 • Agitar durante 5 minutos a 600 rpm
- Añadir en orden:
 - Glicerina
 - 10 - Extracto de caléndula
- Agitar durante 5 minutos a 600 rpm

Ejemplo 4: Asociación Transcutol®/Labrasol®/alcohol isopropílico

15 En este ejemplo, las composiciones limpiadoras de oídos se han formulado a partir de los siguientes componentes: Transcutol®, Labrasol®, Alcohol isopropílico Tween 80®, Agua, Lipacide C8G®, Lipacide UG®, Trometamina, Glicerina, Caléndula.

20 El % en peso de cada componente se indica en la Figura 4.

El proceso utilizado es el siguiente:

Mezcla 1

- 25
- En un recipiente adecuado, calentar el agua a 70 °C y luego agregar en orden:
 - Lipacide C8G ®
 - Lipacide UG®
 - 30 - Trometamina
 - Agitar durante 10 minutos a 600 rpm
 - Enfriar la solución a 40 °C y luego agregar:
 - 35 - Tween 80
 - Agitar durante 5 minutos a 600 rpm

40 Mezcla 2

- Incorporar en un recipiente adecuado y en el siguiente orden:
 - Labrasol ®
 - 45 - Transcutol ®
 - alcohol isopropílico
- Agitar durante 5 minutos a 600 rpm
- 50 • Agregar la mezcla 1
- Agitar durante 5 minutos a 600 rpm
- Añadir en orden:
 - 55 - Glicerina
 - Extracto de caléndula
- Agitar durante 5 minutos a 600 rpm.
- 60

Ejemplo 5: Efecto cerumenolítico

Estudio in vitro

65 Se puede demostrar el efecto cerumenolítico de un ingrediente o composición *in vitro* a través de pruebas con cerumen sintético.

En la bibliografía, se han realizado dos estudios *in vitro* para evaluar la eficacia de los productos cerumenolíticos. Uno dirigido por Nielloud y su equipo (2004) [8], el otro, dirigido por Sanchez (2006) [9]. El propósito de estos estudios fue determinar la capacidad de los limpiadores de oídos para disolver o dispersar cerumen y evitar su redeposición.

La composición de cerumen sintético, fabricada para cada uno de los dos estudios, fue diferente (tabla 1).

Tabla 1: Composición del cerumen artificial de los estudios de Nielloud. *et al.* [8] y Sanchez *et al.* [9]

LÍPIDOS	Proporción de lípidos en el estudio de Nielloud <i>et al.</i> [8]	Proporción de lípidos en el estudio de Sanchez <i>et al.</i> [9]
Lanolina	30,0 %	Absenta
Ácido palmítico	30,0 %	33,6 %
Ácido mirístico	10,0 %	33,6 %
Ácido oleico	10,0 %	9,4 %
Ácido linoleico	10,0 %	Absenta
Aceite de parafina	10,0 %	Absenta
Escualeno	Absenta	12,5 %
Ácido linoleico	Absenta	10,0 %
Colesterol	Absenta	10,9 %

Fuente: (Nielloud et al, 2004 [8]); (Sanchez et al, 2006 [9])

Sanchez y su equipo consideran que el colesterol es un lípido esencial, porque está presente en el cerumen de todos los perros. Sin embargo, Nielloud y su equipo no lo tuvieron en cuenta. Asimismo, enfatizan que lanolina y parafina no son parte de los lípidos habituales de la cera de oídos. Para que conste, la cera de oídos en perros comprende más del 90 % de las personas, colesterol, ésteres de colesterol, ácidos grasos libres, aldehídos grasos y ceras. Por consiguiente, el cerumen hecho por Sanchez y su equipo es el más cercano.

Entonces, la fórmula del cerumen sintético seleccionada para evaluar el efecto cerumenolítico *in vitro* de agentes es la siguiente:

Fórmula centesimal (en % m/m)	Cerumen sintético
Ácido palmítico	33,6 %

Ácido mirístico	33,6 %
Ácido oleico	9,4 %
Colesterol	10,9 %
Escualeno	12,5 %
TOTAL	100,0 %

Para seleccionar una nueva combinación de agentes cerumenolíticos, la prueba de efecto cerumenolítico se utilizó utilizando el cerumen descrito en la tabla anterior.

Durante las pruebas, se evaluó el efecto cerumenolítico de los ingredientes puros o diluidos. Luego se estudió el impacto de agregar otros ingredientes (efecto de combinación: efecto potenciador) durante estos ensayos *in vitro*.

Al desarrollar la fórmula para el limpiador de oídos, los inventores observaron que:

- ciertos ingredientes que nunca se han utilizado en limpiadores de oídos, tienen un efecto cerumenolítico desconocido hasta la fecha.
- ciertos ingredientes que no tienen su propio efecto cerumenolítico, puede potenciar el efecto de los agentes cerumenolíticos estudiados.

Modo operatorio

Los procedimientos que se describen a continuación describen las diferentes etapas de la implementación de la prueba.

Fabricación y distribución de cerumen sintético

5 Antes de la implementación de pruebas para evaluar el efecto cerumenolítico de los agentes puros, diluidos o combinados, es necesario hacer cerumen sintético. El modo de funcionamiento se describe en la siguiente tabla:

Tabla 2:

Etapas	Parámetros	Lote 140636
<u>Mezcla 1:</u> Ácido mirístico + ácido palmítico	Velocidad de agitación	500 rpm
	Tiempo de agitación	30 min
	Temperatura	65 °C
<u>Mezcla 2:</u> Escualeno + ácido oleico	Velocidad de agitación	500 rpm
	Tiempo de agitación	5 min
	Temperatura	ambiente
<u>Mezcla 3:</u> Mezcla 2 + Colesterol	Velocidad de agitación	500 rpm
	Tiempo de agitación	5 min
	Temperatura	ambiente
<u>Mezcla 4:</u> Mezcla 3 + Mezcla 1	Velocidad de agitación	500 rpm luego 1000 rpm
	Tiempo de agitación	25 min
	Temperatura	65 °C

10 Una vez finalizada la fabricación, la cera sintética se distribuye en caliente en tubos de ensayo de 10 mm x 75 mm. En el fondo de cada tubo se depositan 500 mg de cerumen. La distribución se lleva a cabo de modo que la cera del oído solo esté presente en el fondo del tubo y no en los bordes o el orificio, lo que podría sesgar los resultados.

15 Luego se dejan los tubos en reposo hasta que la cera se solidifica. La distribución se realiza el día anterior a la prueba *in vitro* dejando al menos 24h para que el cerumen se enfríe y solidifique.

Procedimiento para la prueba in vitro

20 Tras la fabricación de cerumen sintético, en la preparación de agentes puros o diluidos y combinaciones, por tanto la prueba *in vitro* podría implementarse.

Las dimensiones del tubo de ensayo, la temperatura a la que se realizó la prueba, la cantidad de cerumen sintético ha sido elegida para representar lo más fielmente posible, *in vitro*, el canal auditivo del perro.

25 Según estos parámetros, el procedimiento seguido para medir la efectividad *in vitro* de un agente o una combinación de agentes que tienen un efecto cerumenolítico es el siguiente:

- => El tubo de ensayo que contiene solo cerumen se pesa antes de la prueba
- => Entonces, se extraen 2 ml de producto a analizar con una pipeta y luego se depositan sobre el cerumen
- => Luego, el tubo de ensayo se fija a una turbina de agitación y se sumerge en un baño de agua calentado a 35 °C (la altura del agua es suficiente para que el contenido del tubo (cera de oído + producto a analizar) se sumerja
- => La agitación se mantiene durante 20 minutos a 50 rpm.
- => Después de detener la agitación, el tubo se retira de la turbina del baño de agua a 35 °C y luego se coloca boca abajo durante 1 h. Este paso elimina el producto y la suciedad de la cera de las orejas desprendida por el agente cerumenolítico.
- => Al final del tiempo transcurrido, se pesa el tubo para evaluar la cantidad de cerumen extraído.
- => Este proceso se lleva a cabo 4 veces seguidas, en cada mismo tubo, para simular y evaluar la cantidad de aplicaciones necesarias para eliminar el tapón de cerumen presente en el canal auditivo del perro.

40 Cada vez, el cerumen que queda en el fondo del tubo se seca y luego se pesa. Para la siguiente aplicación, se agregan nuevamente 2 ml de producto al lecho de cerumen restante y los pasos descritos anteriormente comienzan nuevamente.

45 La implementación de las etapas principales de la prueba se puede resumir como se muestra en la Figura 6.

Medición del efecto cerumenolítico in vitro

Como se dijo anteriormente, para controlar la efectividad de un agente, los tubos de ensayo se pesan antes de la implementación de la prueba y después de la fase de reposo al revés durante 1 h.

La evaluación de la eliminación de cerumen es, según este proceso, realizada como para este ejemplo:

5 => Masa del tubo A antes de la prueba 1: 3,493 g y masa del tubo A después de la prueba 1: 3,449 g
=> Porcentaje de cerumen eliminado: $(3,493 - 3,449) / 0,5 \times 100 = 8,8 \%$ Después de la prueba 1, la fórmula A utilizada en el tubo A ha eliminado parte del cerumen. El porcentaje que se muestra es 8,8 %

10 Los porcentajes se calculan para cada prueba: de 1 a 4. El porcentaje total de cerumen eliminado se obtiene después de repetir la operación sucesivamente 4 veces para el mismo tubo.

Después de pruebas cerumenolíticas *in vitro* se ha identificado que un excipiente no conocido por su efecto cerumenolítico tiene una actividad cerumenolítica bien marcada: dietilenglicol monoetiléter.

15 Este último se usa como disolvente para producto inyectable o producto para aplicaciones tópicas, dérmicas o transdérmicas. Como se ilustra en la Figura 1, una solución que contiene 100 % de transcuto[®] (dietilenglicol monoetiléter) tiene una actividad cerumenolítica cercana al 100 %.

También se ha observado que ciertos ingredientes tales como caprilcaproil macrogol-8 (o caprilcaproil polioxil-8 glicérido) conocido por sus actividades tensioactivas y solubilizantes, puede potenciar el efecto cerumenolítico de otros agentes cerumenolíticos.

20 Caprilcaproil macrogol-8 no tiene un efecto cerumenolítico como tal. De hecho, los resultados de la prueba *in vitro* muestran que su actividad cerumenolítica es cercana a cero (ver Figura 1).

25 El efecto potenciador se ha demostrado en combinación con alcohol isopropílico, así como en combinación con dietilenglicol monoetiléter.

30 Resultados de la prueba *in vitro* muestran que una solución de alcohol isopropílico (100 % de alcohol) tiene una actividad cerumenolítica del orden del 60 % (véase la Figura 1). Este último diluido con productos hidrófilos, por ejemplo 25 % de alcohol + 75 % de agua, ve que su actividad cerumenolítica se redujo significativamente para estar cerca de cero en algunos casos. Por el contrario, la adición de Caprilcaproil macrogol-8 en estas composiciones potencia el efecto cerumenolítico del alcohol isopropílico diluido, para lograr eficiencias cercanas al 90 % (ver tablas a continuación).

35 Tabla 3

Composiciones probadas	% de cerumen eliminado
100 % de Alcohol isopropílico	66
100 % de Transcutol [®]	100
100 % de Labrasol [®]	-7,5
25 % de alcohol isopropílico; 75 % de agua	-4,6
40 % de alcohol isopropílico; 2 % de Tween 80 [®] ; 47 % de agua; 1 % de Lipacide UG [®] ; 1 % de Lipacide C8G [®] ; 1 % de Trometamina; 5 % de glicerina; 3 % de caléndula	75,2
20 % de alcohol isopropílico; 2 % de Tween 80 [®] ; 66,50 % de Agua; 1 % de Lipacide C8G [®] ; 1 % de Lipacide UG [®] ; 1 % de Trometamina; 5 % de Glicerina; 3 % de Caléndula; 0,5 % de fragancia naranja	30,9
20 % de Alcohol isopropílico; 40 % de Labrasol [®] ; 2 % de Tween 80 [®] ; 26,50 % de agua; 1 % de Lipacide C8G [®] ; 1 % de Lipacide UG [®] ; 1 % de trometamina; 5 % de glicerina; 3 % de caléndula; 0,5 % de aroma de naranja	95.6
15 % de Alcohol isopropílico; 50 % de Labrasol [®] ; 2 % de Tween 80 [®] ; 21,50 % de agua; 1 % de Lipacide C8G [®] ; 1 % de Lipacide UG [®] ; 1 % de trometamina; 5 % de glicerina; 3 % de caléndula; 0,5 % de aroma de naranja	82.1
15 % de Alcohol isopropílico; 60 % de Labrasol [®] ; 2 % de Tween 80 [®] ; 11,50 % de agua; 1 % de Lipacide C8G [®] ; 1 % de Lipacide UG [®] ; 1 % de trometamina; 5 % de glicerina; 3 % de caléndula; 0,5 % de aroma de naranja	87.5
10 % de Alcohol isopropílico; 60 % de Labrasol [®] ; 2 % de Tween 80 [®] ; 16,50 % de agua; 1 % de Lipacide C8G [®] ; 1 % de Lipacide UG [®] ; 1 % de trometamina; 5 % de glicerina; 3 % de caléndula; 0,5 % de aroma de naranja	75.9
10 % de Alcohol isopropílico; 50 % de Labrasol [®] ; 2 % de Tween 80 [®] ; 26,50 % de agua; 1 % de Lipacide C8G [®] ; 1 % de Lipacide UG [®] ; 1 % de trometamina; 5 % de glicerina; 3 % de caléndula; 0,5 % de aroma de naranja	77.5

(continuación)

5 % de Alcohol isopropílico; 50 % de Labrasol®; 2 % de Tween 80®; 31,50 % de agua; 1 % de Lipacide C8G®; 1 % de Lipacide UG®; 1 % de trometamina;	59.3
5 % de glicerina; 3 % de caléndula; 0,5 % de aroma de naranja	

El mismo fenómeno se observa en combinación con dietilenglicol monoetiléter (véase la Tabla 4).

Tabla 4:

	% de cerumen eliminado (después de la prueba 4)
100 % de Transcutol®	100,0
100 % de Labrasol®	-7,5
50 % de Transcutol®/50 % de Agua	-7,4
40 % de Transcutol®, 30 % de Labrasol®, 2 % de Tween 80®, 17,0 % de agua, 1 % de Lipacide C8G®, 1 % de Lipacide UG®, 1 % de trometamina, 5 % de glicerina, 3 % de caléndula	93.8
30 % de Transcutol®, 40 % de Labrasol®, 2 % de Tween 80®, 17,0 % de agua, 1 % de Lipacide C8G®, 1 % de Lipacide UG®, 1 % de trometamina, 5 % de glicerina, 3 % de caléndula	65.6
30 % de Transcutol®, 30 % de Labrasol®, 2 % de Tween 80®, 27,0 % de agua, 1 % de Lipacide C8G®, 1 % de Lipacide UG®, 1 % de trometamina, 5 % de glicerina, 3 % de caléndula	32.1
30 % de Transcutol®, 20 % de Labrasol®, 2 % de Tween 80®, 37,0 % de agua, 1 % de Lipacide C8G®, 1 % de Lipacide UG®, 1 % de trometamina, 5 % de glicerina, 3 % de caléndula	17.3

Ejemplo 6: Prueba comparativa cerumenolítica *in vivo*

Estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado

- 10 Se llevó a cabo un estudio comparativo para evaluar la eficacia de limpieza de una composición de oído según la invención, comparada con la de un producto veterinario de referencia (Epi-Otic®), que es un producto de referencia en el mercado para la aplicación prevista (limpiador de oídos).
- 15 La composición limpiadora de oídos según la invención probada en este ejemplo usa la triasociación de alcohol isopropílico con dietilenglicol monoetiléter como agente(s) cerumenolítico(s), en combinación con caprilcaproil polioxil-8 glicérido.
- 20 Esta composición de prueba se comparó con el producto de referencia Epi-Otic® de la compañía Virbac, en términos de eficiencia de limpieza del canal externo del oído, en perros con otitis externa espontánea. El producto de limpieza (prueba o muestra de referencia) estaba destinado a limpiar las paredes del canal externo de la oreja de los animales, preparar el oído para recibir el tratamiento terapéutico adecuado para tratar la otitis externa.
- 25 El estudio fue un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado, a saber, que los propietarios que administraron el producto (de referencia o composición de prueba según la invención) a su perro y el veterinario que evaluó los datos clínicos (citología auricular y examen de video otoscópico) estaban operando a ciegas. Las muestras (composición según la invención o Epi-Otic®) se identificaron mediante un código, cuya lista e identidad no se revelaron hasta después del estudio clínico. Cada muestra se administró aleatoriamente según una lista de aleatorización.
- 30 Después de un examen inicial del canal externo de la oreja del animal, se administró el producto de limpieza, y 30 minutos después, se realizó un examen de seguimiento video otoscópico y se recogieron muestras para citología usando hisopos, para evaluar la eficiencia de limpieza y el efecto cerumenolítico de los productos.
- 35 Brevemente, la cantidad de cerumen presente en el canal externo de la oreja de cada animal se determinó por video otoscopia, 30 minutos después de la primera aplicación del producto de limpieza (muestra de prueba según la invención, o muestra de referencia Epi-Otic®). La cantidad de cera en el oído (cerumen) se evaluó utilizando una hoja de puntuación (de 0 a 4):
- 40 0: ausencia de cerumen
1: algunas pequeñas placas delgadas de cerumen que se adhieren a la pared del canal auditivo

- 2: varias placas de cerumen de diferentes grosores. Solo se observa una ligera fusión de la cera del oído adherida a la pared del canal auditivo. Sin ceruminolita
- 3: muchas placas gruesas de cerumen, a menudo uniéndose, que se adhieren a la pared del canal auditivo. Posible presencia de ceruminolitos
- 4: la pared del canal auditivo está casi completamente cubierta con cerumen

La mediana de puntuación de cera del oído fue de 6 para los productos de limpieza utilizados inmediatamente antes de la primera aplicación de la muestra, y esto también para los perros que reciben el producto de prueba según la presente invención, que los que reciben el producto de referencia Epi-Otic® (la puntuación de 6 corresponde a un oído sucio, antes del inicio del estudio y cualquier aplicación de producto de limpieza). Los perros utilizados en el estudio, por tanto, tenían todos la misma base inicial de cerumen, a saber, orejas sucias. La evaluación a los +30 minutos mostró que la mediana para el producto de prueba según la invención era 3, mientras que era 4 para el producto de referencia Epi-Otic® (ver Tabla 5 a continuación). Esta diferencia es significativa (prueba de Wilcoxon, $p = 0,004$).

Tabla 5: Resultados de puntuaciones relacionadas con la cantidad de cerumen presente en el canal externo del oído de animales

Puntuación antes de la aplicación del producto de limpieza (T_0) Valor P ($p < 0,01$)	$T_0 + 30$ minutos
Producto de prueba según la invención (mediana = 6)	0,001 (<i>Mediana = 3</i>)
Producto de referencia (Epi-Otic®) (mediana = 6)	0,001 (<i>Mediana = 4</i>)

Los resultados de este estudio revelaron que la composición de prueba según la invención mostró una capacidad de limpieza significativamente mayor que el producto de referencia (Epi-Otic®). No hubo diferencias significativas en la calificación citológica entre los productos de referencia (Epi-Otic®) y las muestras de prueba (composición según la invención). Sin embargo, el examen de video otoscópico mostró que 30 minutos después de la administración con la muestra del producto de limpieza, la cantidad restante de cerumen en el canal auditivo externo de los animales fue significativamente menor en los animales que habían recibido el producto de prueba según la presente invención.

El producto de prueba (composición según la invención) fue además muy bien tolerado por todos los perros, no se observaron eventos adversos importantes; y la apreciación del producto de prueba por parte de los dueños de los perros fue: "Muy buen producto".

En resumen, se encontró que el producto de prueba (composición según la invención) era comparable al producto de referencia Epi-Otic® en términos de tolerancia, pero mostró una eficiencia de limpieza significativamente mayor que la de Epi-Otic®. De hecho, el producto de prueba según la presente invención elimina una gran parte del cerumen después de 30 minutos después de la primera aplicación, que no es el caso con Epi-Otic®.

LISTA DE REFERENCIAS

1. HAWKE M., "Update on cerumen and ceruminolytics". Ear, Nose & Throat Journal, 2002, 81 (8 Supl. 1), pág.23-24.
2. MALARD O., BEAUVILLAIN DE MONTREUIL C, LEGENT F. "Pathologie acquise de l'oreille externe". Otorhino-laryngologie, Editions Masson, 20-070-A10, 2005.
3. Patente US 3.422.186
4. Patente US 4.895.875
5. Patente US 5.296.472
6. Patente US 5.380.711
7. Patente US 5.480.658
8. Nielloud *et al.*, "P-75 Development of an *in vitro* test to evaluate cerumen-dissolving properties of veterinary ear cleansing solutions", Veterinary Dermatology, vol 15, número suplementario si, agosto de 2004, pág. 65.
9. Sanchez *et al.*, "*In vitro* investigation of cerumenolytic activity of various otic cleaners for veterinary use" Veterinary Dermatology, vol 17, N.º 2, Abril de 2006, pág. 121-127.

REIVINDICACIONES

1. Composición limpiadora de oídos que comprende alcohol isopropílico y/o dietilenglicol monoetiléter como agente(s) cerumenolítico(s), opcionalmente en combinación con caprilcaproil polioxil-8 glicérido, comprendiendo dicha composición:
- (i) dietilenglicol monoetiléter como agente cerumenolítico, en combinación con caprilcaproil polioxil-8 glicérido; con un contenido de dietilenglicol monoetiléter que varía de 10 a 40 % en peso, y un contenido de caprilcaproil polioxil-8 glicérido que varía de 20 a 60 % en peso; el contenido total de dietilenglicol monoetiléter y caprilcaproil polioxil-8 glicérido varía entre 50 y 70 % en peso; siendo los % expresados con respecto al peso total de la composición;
- (ii) alcohol isopropílico como agente cerumenolítico, en combinación con caprilcaproil polioxil-8 glicérido; con un contenido de alcohol isopropílico que varía de 5 a 20 % en peso, y un contenido de caprilcaproil polioxil-8 glicérido que varía de 20 a 60 % en peso; el contenido total de alcohol isopropílico y caprilcaproil polioxil-8 glicérido varía de 35 a 75 % en peso; siendo los % expresados con respecto al peso total de la composición;
- (iii) dietilenglicol monoetiléter y alcohol isopropílico como agentes cerumenolíticos; con un contenido de dietilenglicol monoetiléter que varía de 14 a 33 % en peso, y un contenido de alcohol isopropílico que varía de 20 a 40 % en peso; el contenido total de dietilenglicol monoetiléter y alcohol isopropílico varía entre 35 y 70 % en peso; siendo los % expresados con respecto al peso total de la composición; o
- (iv) dietilenglicol monoetiléter y alcohol isopropílico como agentes cerumenolíticos, en combinación con caprilcaproil polioxil-8 glicérido;
- y opcionalmente un vehículo acuoso otológicamente aceptable.
2. Composición según la reivindicación 1, que comprende dietilenglicol monoetiléter y alcohol isopropílico como agentes cerumenolíticos, en combinación con caprilcaproil polioxil-8 glicérido; con un contenido de dietilenglicol monoetiléter que varía de 25 a 35 % en peso, un contenido de alcohol isopropílico que varía de 5 a 10 % en peso, y un contenido de caprilcaproil polioxil-8 glicérido que varía de 20 a 35 % en peso; el contenido total de dietilenglicol monoetiléter, alcohol isopropílico y caprilcaproil polioxil-8 glicérido variando de 60 a 70 % en peso; siendo los % expresados con respecto al peso total de la composición; y opcionalmente un vehículo acuoso otológicamente aceptable.
3. Composición según la reivindicación 1 o 2, que comprende además un agente antiseborreico, un emoliente, un tensioactivo, un agente tampón, un agente antiséptico, un agente antiinflamatorio (o agente calmante) y/o un conservante.
4. Composición según la reivindicación 3, en donde:
- dicho agente antiseborreico se elige entre lipoaminoácidos tales como capriloilglicina o undecililenoilglicina;
 - dicho emoliente se elige entre glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, triacetina, derivados de silicona (por ejemplo, dimeticona), polioles o una mezcla de al menos dos de los mismos;
 - dicho tensioactivo se elige entre polisorbatos tales como monooleato de polioxietileno sorbitán, copolímeros de bloque de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno), ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos, éteres de polioxipropileno de alcanos C₁₂ a C₁₈, o una mezcla de al menos dos de estos;
 - dicho agente tampón se elige entre trishidroximetilaminometano, citrato, fosfato, borato, acetato, hidróxido sódico, glicina, trietanolamina, las sales de uno cualquiera de estos, o una mezcla de al menos dos de estos;
 - dicho agente antiséptico se elige de un extracto de caléndula (maravilla), antisépticos de la familia de las biguanidas como clorhexidina, o una mezcla de al menos dos de estos;
 - dicho agente antiinflamatorio (o agente calmante) se elige de un extracto de caléndula (maravilla);
 - dicho conservante se elige de ácido bórico, dicloruro de poli(dimetilimino-2-buteno-1,4-diil)cloruro-alfa-[4-tris(2-hidroxietil)amonio], haluros de benzalconio, sales de alexidina, sales de clorhexidina, o una mezcla de al menos dos de estos.
5. Proceso no terapéutico para eliminar total o parcialmente el cerumen, que comprende una etapa que consiste en introducir en el canal externo de la oreja de un animal, una composición limpiadora de oídos según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
6. Procedimiento según la reivindicación 5, en donde el animal es un animal doméstico como un perro o un gato.
7. Asociación de al menos dos disolventes seleccionados de alcohol isopropílico, dietilenglicol monoetiléter y caprilcaproil polioxil-8 glicérido para uso como agente cerumenolítico.
8. Uso de caprilcaproil polioxil-8 glicérido como agente potenciador de efecto cerumenolítico de alcohol isopropílico y/o dietilenglicol monoetiléter de una composición limpiadora de oídos.

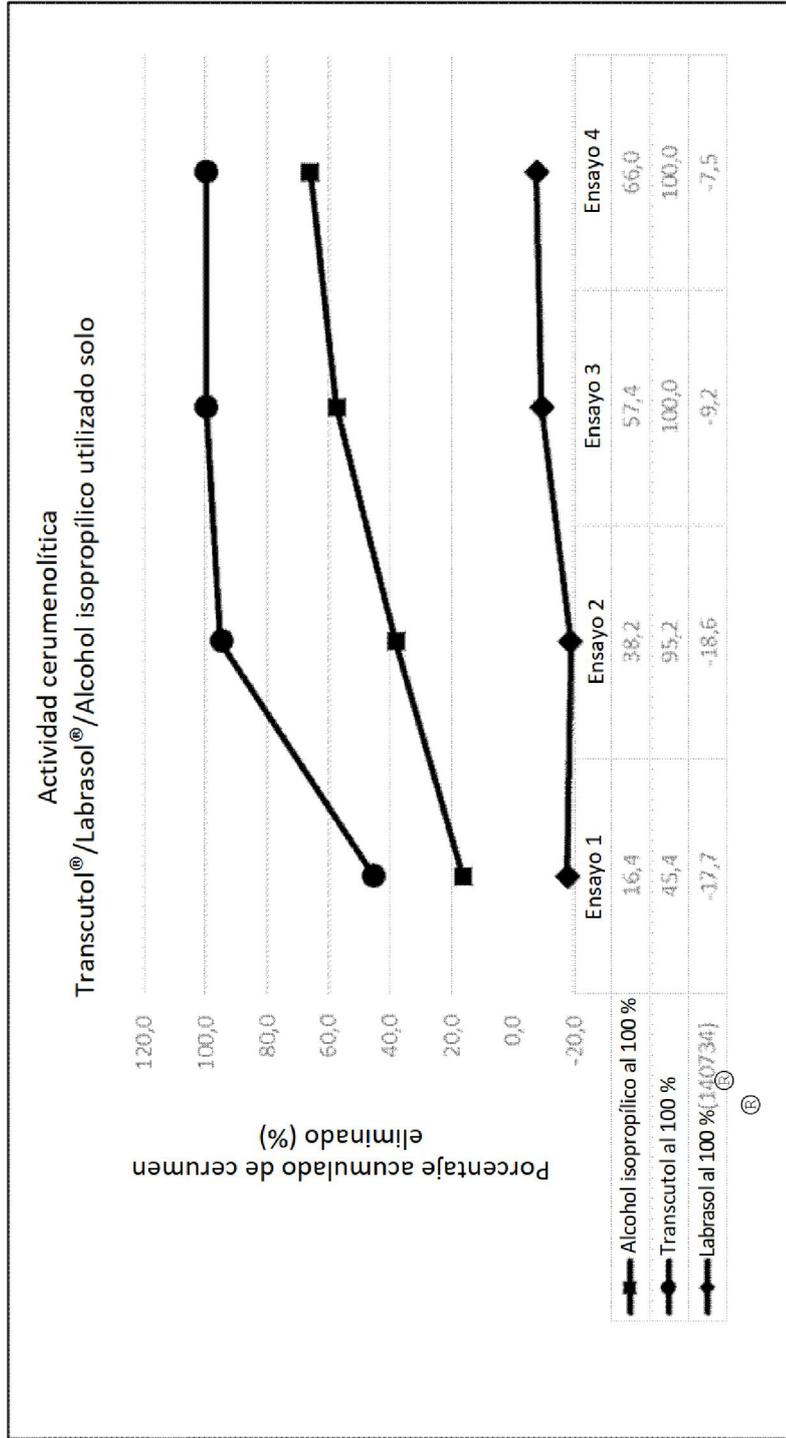


FIGURA 1

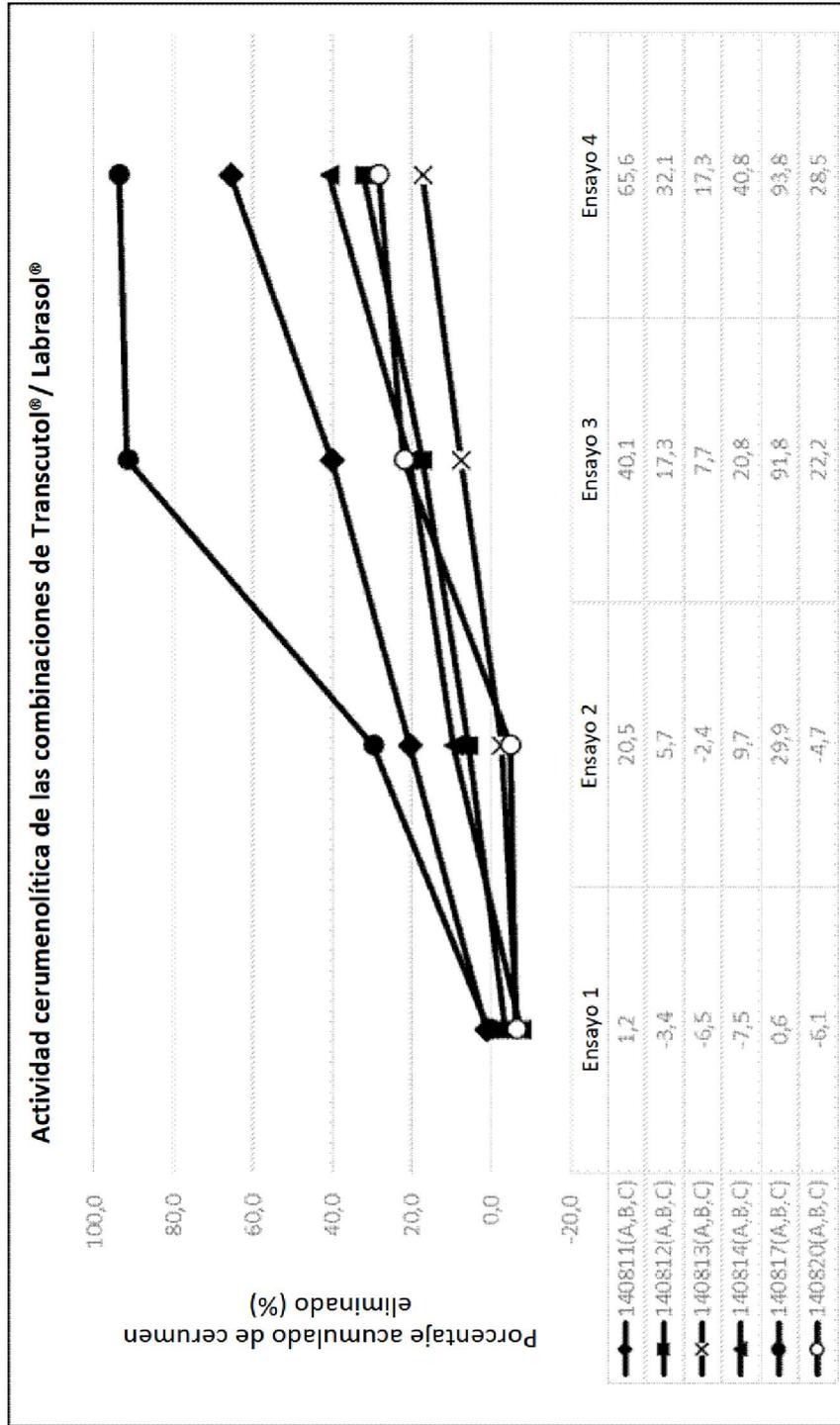


FIGURA 2

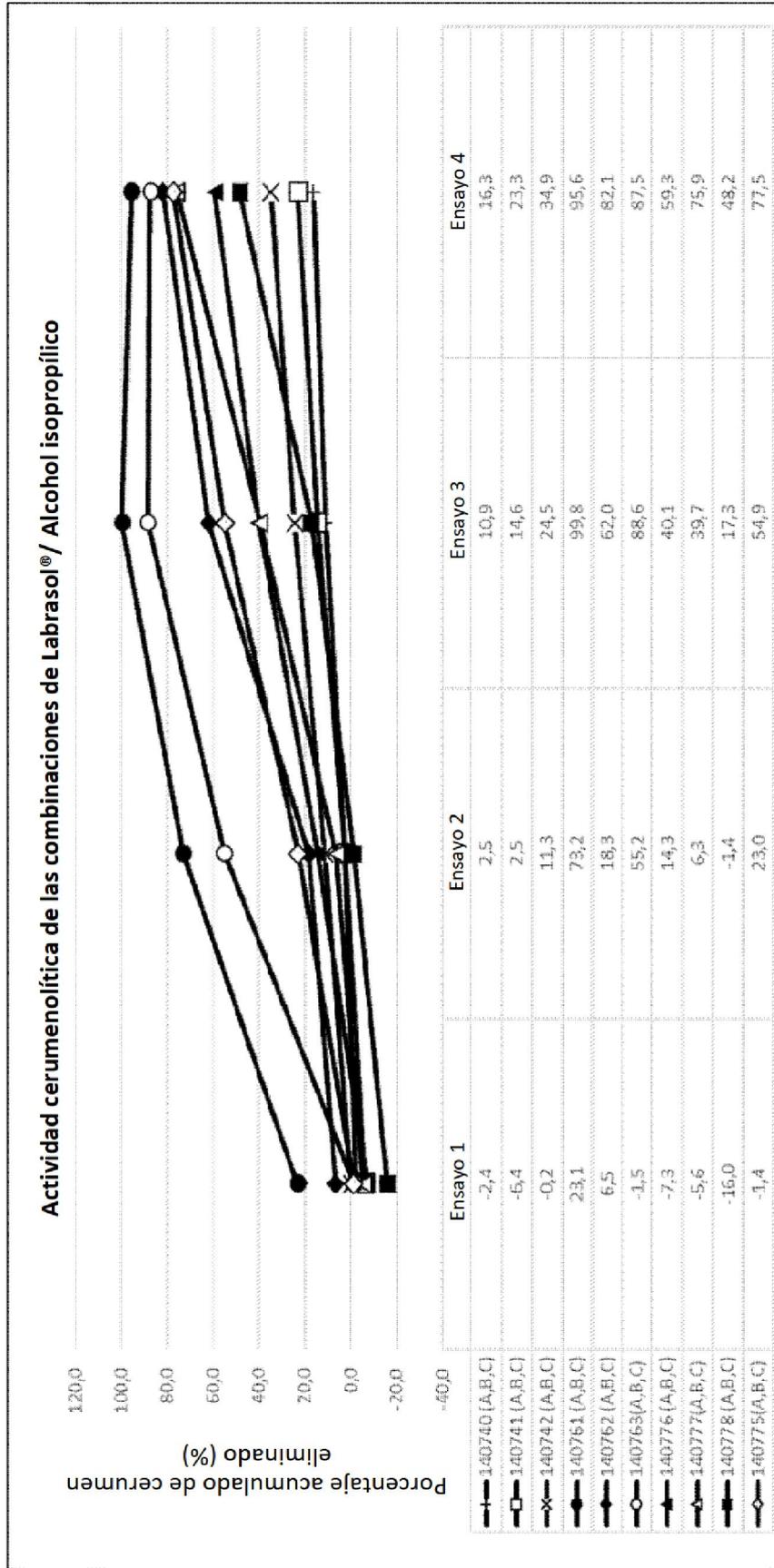


FIGURA 3

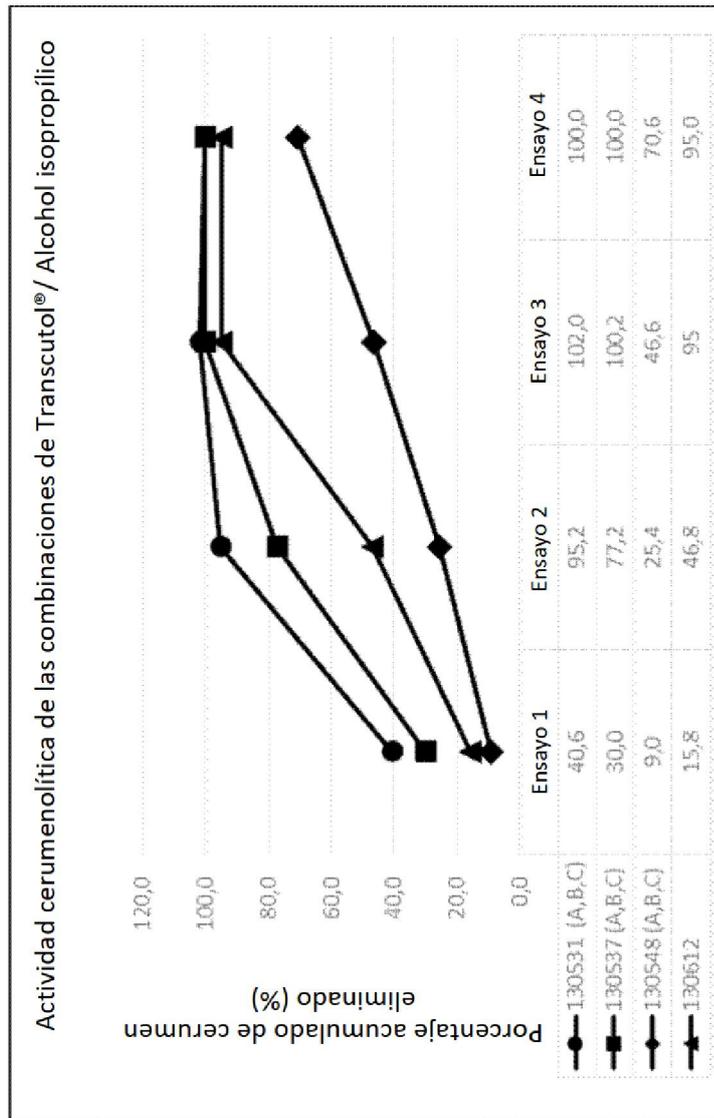


FIGURA 4

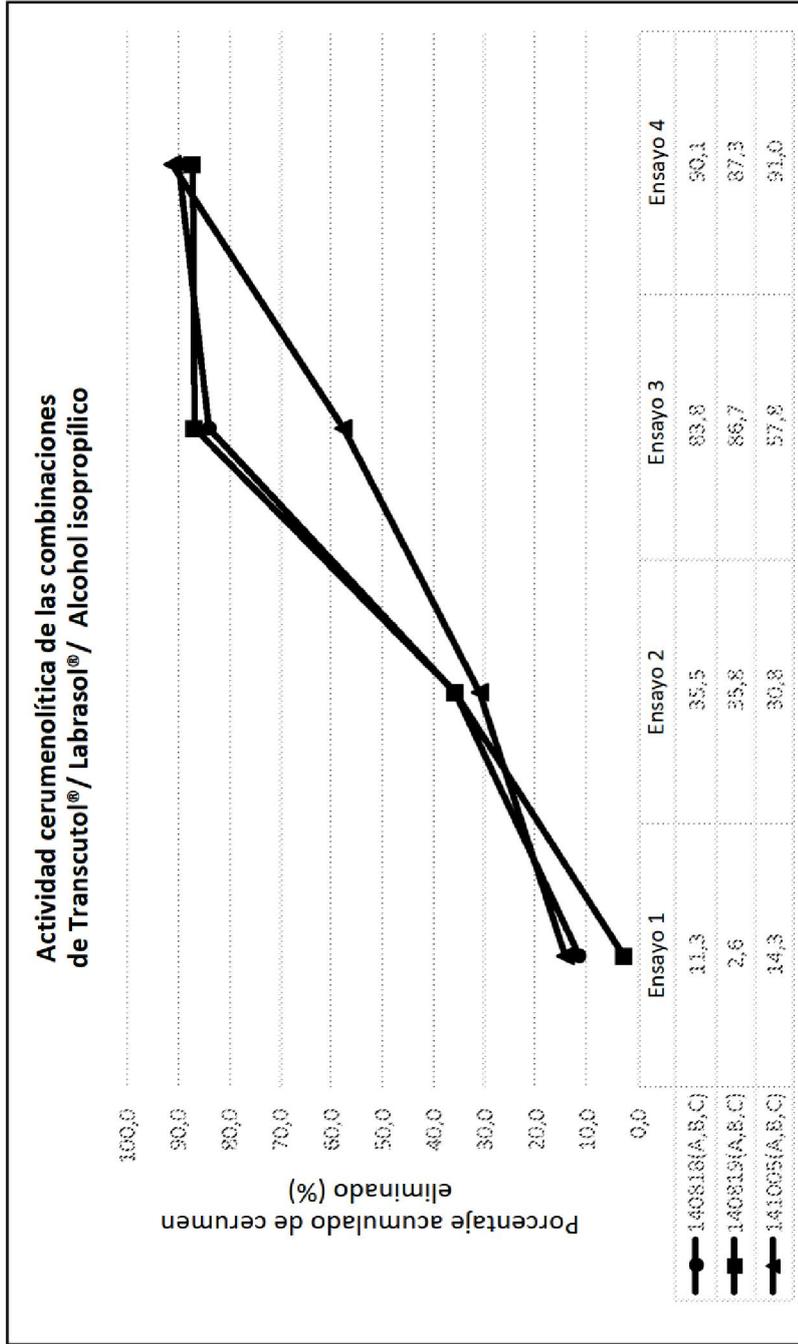
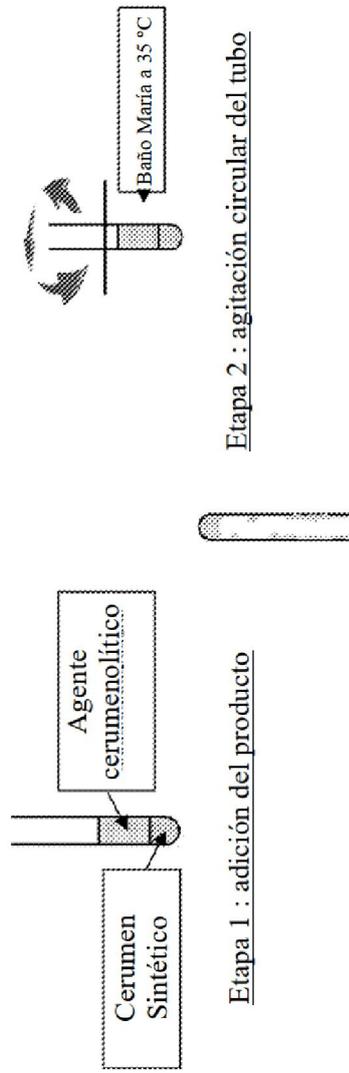


FIGURA 5



Etapa 3 : tubo en posición invertida durante 1 h

FIGURA 6