MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	**101996900508761**
Data Deposito	**01/04/1996**
Data Pubblicazione	**01/10/1997**

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

DETERGENTE EMOLLIENTE PER L'IGIENE PALPEBRALE E PERIOCULARE.

RM96A000207

DESCRIZIONE

a corredo di una domanda di brevetto per invenzione avente per titolo:

"Detergente emolliente per l'igiene palpebrale e perioculare"

a nome: FARMIGEA S.p.A.

Inventori: Cecilia ANSELMI, Marisanna CENTINI, Enrico BOLDRINI, Giulio LUCIANI

La presente invenzione concerne un detergente emolliente per l'igiene palpebrale e perioculare. Più specificamente, l'invenzione riguarda una formulazione indicata per detergere la zona oculare, utilizzabile in generale per la pulizia quotidiana e l'asportazione del trucco, ma particolarmente indicata in tutti quei casi in cui una corretta igiene è fondamentale per eliminare il ristagno di secreti, squame e batteri derivanti da affezioni della zona perioculare, quali blefariti e orzaioli.

Come è noto, la blefarite o infiammazione della rima palpebrale è una patologia molto diffusa che può comparire isolatamente o, a volte, essere associata all'infiammazione di altre strutture circostanti, quali la cute, la congiuntiva e la cornea. Le stesse blefariti primarie, pur interessando principalmente il margine palpebrale e le ciglia, possono coinvolgere la congiuntiva e la cornea, arrivando anche a causare danni visivi permanenti.

Da un punto di vista anatomico, le blefariti primarie possono suddividersi in forme che interessano principalmente la rima palpebrale anteriormente alla linea grigia, note come blefariti anteriori, e forme

Ing. Barzano & Zanardo
Roma s.p.a.

localizzate posteriormente alla linea grigia, note come blefariti posteriori, essendo anche possibili forme in cui entrambe le localizzazioni sono presenti, che colpiscono spesso soggetti affetti da dermatite seborroica o da acne rosacea. La blefarite anteriore, che si manifesta normalmente con sintomi più marcati al mattino, quali bruciori e pruriti locali accompagnati da lieve fotofobia, può essere di origine staffilococcica, seborroica o, meno frequentemente, mista. La prima è causata da batteri che si annidano cronicamente alla base delle ciglia, comportando iperemia con dilatazione vasale (rosette) e comparsa di squame dure e friabili, a volte organizzate a mo' di collaretto intorno alle ciglia. Le squame possono, se rimosse, scoprire anche piccole ulcere sanguinanti. Fenomeni d'ipersensibilità alle tossine staffilococciche sono poi responsabili di congiuntiviti papillari, di epiteliopatia corneale e di cheratiti marginali. La congiuntivite anteriore seborroica è invece causata, probabilmente, da una disfunzione della secrezione delle ghiandole palpebrali con iperproduzione di acidi grassi, che hanno un'azione irritante, e/o dalla trasformazione di lipidi neutri da parte del microorganismo Corynebacterium acnes in acidi grassi. La rima palpebrale appare unta e le ciglia grasse ed agglutinate. Le squame si presentano morbide, uniformemente distribuite e non lasciano mai ulcerazioni quando asportate.

Le blefariti posteriori sono a loro volta causate da disfunzioni di ghiandole localizzate appena dietro le ciglia, le ghiandole di Meibomio, che secernono normalmente materiali lipidici essenziali per il mante-

Ing. Barzanò & Zanardo
Roma s.p.a.

nimento del film lacrimale sulla superficie della cornea, oltre che per la lubrificazione delle palpebre. Per questo motivo tale tipo di blefarite viene anche denominata "meibomite". Segno tipico è la presenza di schiuma nel liquido lacrimale, a causa di un eccesso di lipidi, che hanno subito anche processi di saponificazione. Tale secreto può comportare anche la comparsa di irritazione e di lieve sfuocamento delle immagini, e piccoli globi oleosi possono sporgere dagli orifizi delle ghiandole. In alcuni casi la stasi del secreto può favorire la comparsa di calazi. Effetti secondari sono la congiuntivite papillare, la cheratopatia e turbe della stabilità lacrimale.

La terapia della blefarite comprende l'uso di preparati a base di corticosteroidi e di antibiotici, che possono essere utilizzati specialmente in fase di acuzie. Recentemente, comunque, si è sempre più andata affermando una terapia basata su impacchi caldi e su un'accurata igiene della rima palpebrale. Il razionale di ciò è da ricercarsi nel fatto che il ristagno di secreti, di squame e di batteri comporta un'ulteriore irritazione, creando un circolo vizioso che favorisce la cronicizzazione della patologia. Se, infatti, da una parte viene ostacolato ulteriormente il drenaggio dei dotti ghiandolari, dall'altra i batteri patogeni trovano il substrato ideale per la loro proliferazione. Una corretta igiene diventa pertanto fondamentale anche perché, non associandosi ad effetti collaterali come può avvenire per un intervento di tipo farmacologico, può essere continuata per lunghi periodi consolidando i risultati ottenuti.

Le considerazioni di cui sopra valgono anche quando la pal-

Ing. Barsano & Zanardo
Roma s.p.a.

pebra è coinvolta secondariamente da altra patologia (calazio o orzaiolo), da affezioni del segmento anteriore (congiuntiviti, cheratiti) o dermatologiche. Anche interventi chirurgici possono sicuramente beneficiare di un'attenta igiene oculare, al fine di ridurre al minimo gli effetti irritanti ed i rischi infettivi.

In passato, per la pulizia di palpebre e ciglia in caso di blefarite si consigliava l'uso di un detergente delicato, come uno shampoo neutro o per neonati, che doveva però essere diluito con acqua a cura del paziente. In considerazione della frequenza almeno quotidiana richiesta per le applicazioni e della considerevole durata del trattamento, la laboriosità dell'operazione comporta inevitabilmente problemi di compliance. Inoltre, prodotti formulati per la pulizia dei capelli, anche se estremamente delicati, quando applicati proprio in prossimità dell'occhio hanno comunque un effetto irritante, anche a causa di componenti, come coloranti o profumi, la cui presenza è giustificata in uno shampoo, ma non in un detergente per l'igiene perioculare, destinato all'uso su soggetti già sofferenti per una patologia in atto.

Sulla scorta di tali considerazioni, il brevetto USA No. 5.000.868 propone l'uso di una formulazione detergente appositamente studiata, costituita essenzialmente da un tensioattivo anionico con marcate proprietà detergenti e di schiumeggiamento, in associazione con uno o più tensioattivi non ionici con la funzione di ridurre le caratteristiche irritanti del primo, e con un ulteriore agente, definito come tensioattivo non ionico indotto, il quale dovrebbe contribuire ad aumentare lo schiumeggiamento e a limitare le proprietà irritanti del

Ing. Barzanò & Zanardo
Roma s.p.a.

tensioattivo anionico. Come tensioattivi anionici vengono proposti i solfosuccinati, mentre i tensioattivi non ionici sono scelti tra mono- e digliceridi etossilati e alcanolammidi, e quello non ionico indotto è un ossido di ammina. La formulazione può contenere altri ingredienti, come agenti antimicrobici ed edetato disodico, ma non contiene alcun componente con funzioni di idratante ed emolliente.

Il brevetto USA No. 4.904.698 descrive un'altra formulazione specificamente studiata per l'uso come detergente palpebrale e perioculare, che comprende come ingrediente principale miscela di tensioattivi anionici, non ionici e anfoteri disponibile sul mercato con il nome commerciale Miranol MS-2. I tensioattivi anionici contenuti nella miscela appartengono alle classi degli etersolfati (emiesteri dell'acido solforico con alchil-oligoglicoleteri) e dei carbossilati etossilati, mentre i tensioattivi non ionici sono entrambi etossilati (in modo specifico, un estere di acido grasso e di sorbitolo polietossilato e il PEG-150 distearato, che ha anche funzioni di viscosizzante ed emolliente). Oltre al Miranol MS-2 e a cloruro di sodio, conservanti ed edetato disodico, la formulazione proposta comprende un ulteriore ingrediente con funzioni sia di tensioattivo che di emolliente, una poliammina grassa etossilata.

Secondo la domanda di brevetto PCT pubblicata con il No. 93/13750, i tensioattivi anionici utilizzati in precedenza tendono comunque ad essere irritanti per i tessuti oculari, e pertanto viene proposta in alternativa una formulazione contenente tensioattivi esclusivamente non ionici, i quali presentano, in associazione tra loro,

Ing. Barzanò & Zanardo
Roma S.p.A.

proprietà detergenti particolarmente marcate. L'associazione proposta è costituita da due agenti etossilati, specificamente due diversi copolimeri a blocchi di poliossietilene e poliossipropilene, entrambi sul mercato con il marchio Pluronic®. Ad essa può eventualmente essere aggiunto un altro tensioattivo ausiliario, anch'esso non ionico e di tipo etossilato, ad esempio l'ottilfenolo etossilato, oltre ai consueti tamponi e conservanti. Il testo menziona anche la possibilità di includere nella formulazione degli agenti idratanti ed emollienti, e cita come esempi prodotti derivati dalla gticerina, acido ialuronico e idrossipropilcellulosa.

Benché tutte le formulazioni sopra descritte siano indubbiamente efficaci sotto il profilo della capacità detergente, la tollerabilità oculare e cutanea, mucose comprese, è senz'altro suscettibile di miglioramento, come pure la delicatezza nei confronti della naturale idratazione e lubrificazione della pelle. È infatti accertato che alcuni dei tensioattivi proposti in passato per l'uso in preparati per l'igiene palpebrale sono ancora piuttosto aggressivi. Ciò vale non solo per i prodotti di natura ionica, ma anche per i tensioattivi non ionici etossilati, i quali disidratano e sgrassano la pelle in maniera eccessiva, almeno per l'applicazione qui considerata. Inoltre, nella formulazione di prodotti cosmetici e per l'igiene personale si tende attualmente ad evitare i prodotti etossilati, in quanto l'etossilazione coinvolge sempre la formazione di diossano, molecola ritenuta cancerogena e che richiede specifici processi di purificazione per la sua eliminazione totale dal prodotto.

È poi estremamente desiderabile, in un composto che deve

Ing. Barzano' & Zanardo Roma s.p.a.

essere utilizzato per detergere il margine palpebrale irritato a causa di una blefarite o di altra patologia oftalmica, che l'azione emolliente e idratante sia particolarmente marcata, per ridurre al massimo l'aggressività intrinseca dei tensioattivi presenti, e per ammorbidire e rendere facili da asportare i residui di cellule morte presenti sul bordo palpebrale e le secrezioni raggrumate sulle ciglia.

Scopo della presente invenzione è pertanto quello di fornire un preparato detergente per l'igiene palpebrale e perioculare con caratteristiche di delicatezza e di potere emolliente, oltre che di detergenza, ottimali per l'uso in corso di blefarite o di altre affezioni che interessino la zona oculare. È evidente che, a maggior ragione, un tale preparato sarà efficace e tollerato anche per la pulizia ordinaria in assenza di patologie, ad esempio per l'asportazione del trucco.

A tale scopo si propone, in primo luogo, di includere nella formulazione un ingrediente in grado di esercitare una spiccata azione emolliente, idratante, protettiva e filmogena, costituito da un estratto di alghe della classe delle Rodoficee (alghe rosse). Un tale estratto è chimicamente definibile come "gel di carragenine", le carragenine essendo appunto i polisaccaridi galattanici estraibili da alcuni generi di tali alghe, come i generi Gigartina, Chondrus, Euchema e Ahnfeltia. In particolare, il prodotto emolliente preferito secondo l'invenzione è un estratto dell'Ahnfeltia concinna, una tipica alga dell'Oceano Pacifico, che oltre ad essere utilizzabile in campo alimentare presenta prerogative cosmetiche interessanti. Il gel di tale alga può infatti essere usato tal quale come idratante ed emolliente, sfruttando le stesse proprietà

Ing. Barzanò & Zanardo
Roma s.p.a.

già utilizzate da secoli dalle popolazioni indigene delle isole Hawaii, che usavano cospargersi tutto il corpo con impacchi dell'alga per ottenere una pelle vellutata.

Per quanto riguarda gli agenti tensioattivi, l'invenzione propone l'uso di un agente non ionico della classe degli alchil poliglicosidi, prodotti in gran parte derivati dagli zuccheri, ottenibili per eterificazione di alcooli grassi con glucosio o amido idrolizzato e aventi mediamente 1-5 unità di glucosio, e di un tensioattivo anionico derivato da materiali proteici, prodotto dalla condensazione di acidi grassi con idrolizzati polipeptidici, in forma di sale di metallo alcalino.

I prodotti appartenenti alla prima di tali due classi, i tensioattivi non ionici alchil poliglicosidici, sono caratterizzati da buone proprietà detergenti ma anche da una alta tollerabilità cutanea e oculare, e si propongono attualmente come valide alternative ai più diffusi tensioattivi non ionici etossilati, rispetto ai quali presentano un minore potere disidratante e sgrassante nei confronti della pelle, e in generale una minore aggressività.

Gli agenti appartenenti al secondo gruppo indicato, i tensioattivi anionici prodotti dalla condensazione di acidi grassi con idrolizzati proteici, in una forma preferita ottenuti a partire da proteine vegetali, sono caratterizzati anch'essi da un'elevata tollerabilità oculare e cutanea, che li rende particolarmente indicati per prodotti fitocosmetici e paidocosmetici, consentendo la formulazione di detergenti assolutamente non irritanti.

Forma pertanto oggetto specifico della presente invenzione un

Ing. Barzanò & Zanardo Roma s.p.a.

detergente emolliente per l'igiene palpebrale e perioculare, costituito da una soluzione acquosa comprendente, come ingredienti principali:

- un gel di carragenine, preferibilmente estratto dall'Ahnfeltia concinna;
- un tensioattivo non ionico costituito da un alchil poliglicoside, preferibilmente C_8-C_{10} alchil poliglicoside, noto anche come glucoside caprilico-caprinico; e
- un tensioattivo anionico costituito dal prodotto di condensazione di acidi grassi e idrolizzati proteici, in forma di sale con metallo alcalino, preferibilmente coccoil polipeptide di soia sale di potassio.

Secondo una forma di realizzazione perfezionata dell'invenzione il preparato contiene, inoltre, un prodotto siliconico fluido con proprietà tensioattive che contribuisce anche ad esercitare un effetto idratante e ammorbidente, specificamente un copolimero polisilossano-polietere. Quest'ultimo, secondo una soluzione preferita, è un copolimero di polidimetilsilossano e poliossialchilenetere, noto anche con i nomi di dimetilsilossano copoliolo idrosolubile e dimeticone copoliolo.

I quattro ingredienti preferiti della formulazione secondo l'invenzione possono essere costituiti, rispettivamente, dai seguenti prodotti commerciali: 1) Seamollient®, un gel di Ahnfeltia concinna prodotto dalla Phillip Rockley Ltd., USA, e distribuito in Europa dalla Sinerga S.r.l.; 2) Triton® CG-110, C_8-C_{10} alchil poliglicoside in soluzione acquosa al 60% in peso, prodotto dalla Rohm & Haas Co., USA, e distribuito in Italia dalla Sinerga S.r.l.; 3) Coccopolipeptide di Soja 30%, sale di potassio del coccoil polipeptide di soia in soluzione acquosa al

Ing. Barzanò & Zanardo Roma s.p.a.

30% in peso, anch'esso distribuito dalla Sinerga S.r.l. e 4) SF 1188 fluido siliconico, copolimero di polidimetilsilossano e poliossialchilenetere, prodotto da General Electric Silicones, USA e distribuito in Europa da General Electric Silicones Europe, Olanda.

Le formulazioni preferite di detergente emolliente secondo l'invenzione comprendono, pertanto, il 2-10% in peso di Seamollient®, lo 0,5-3% in peso di Triton® CG-110, lo 0,5-5% in peso di Cocco-polipeptide di Soja 30% e lo 0,2-3% in peso di SF 1188.

Oltre ai quattro ingredienti citati, il detergente secondo l'invenzione può vantaggiosamente comprendere conservanti e antimicrobici, come sodio mertiolato o timerosale, alcool benzilico, cloruro di benzalconio, metil-, etil- e propilparabene e clorobutanolo, nonché uno o più agenti regolatori della tonicità, che portino la soluzione al giusto valore di osmolarità. A questo scopo può includersi nella formulazione uno dei prodotti convenzionalmente usati nella tecnica farmaceutica, quali, ad esempio, il cloruro di sodio o di potassio, il mannitolo, il destrosio, l'acido borico, il glicol propilenico, o una soluzione salina bilanciata.

Altri ingredienti che possono essere aggiunti, analogamente a quanto già noto nella tecnica farmaceutica, sono acidi o basi con funzioni di correttori di pH, nonché tamponi, come ad esempio il sistema sodio fosfato monosodico - sodio fosfato bisodico o il sistema acetato - acido acetico. La composizione può anche comprendere, agenti chelanti come gli edetati o EDTA e, infine, altri estratti vegetali ad azione idratante, protettiva cutanea, rinfrescante, tonificante, umettante, emolliente e lenitiva.

Ing. Barzanò & Zanardo
Roma s.p.a.

Secondo una forma di realizzazione specifica dell'invenzione il prodotto contiene, oltre ai quattro ingredienti di base sopra menzionati, timerosale come agente antimicrobico e sodio cloruro come agente regolatore della tonicità.

La soluzione detergente proposta può essere confezionata in flaconi e corredata eventualmente da tamponi sterili da utilizzare per l'applicazione oppure, preferibilmente, può essere presentata in bustine monouso, contenenti salviettine sterili in materiale assorbente imbevute del prodotto. La quantità di prodotto liquido per ogni salviettina è opportunamente compresa tra 1,5 e 3 ml. Quest'ultima soluzione consente una corretta utilizzazione e impedisce l'inquinamento del prodotto o la sua contaminazione, particolarmente nel caso di uso per blefarite o di altri disturbi relativi alla zona oculare. Inoltre, la presentazione in bustine sigillate consente un'ottima conservazione del detergente senza aggiunta di eccessive quantità di conservanti, che potrebbero esercitare un'azione irritante.

Alcune forme di realizzazione specifiche dell'invenzione vengono descritte a titolo meramente esemplificativo nel seguito, assieme ai risultati delle sperimentazioni effettuate sulla formulazione preferita.

ESEMPIO 1

Soluzione detergente emolliente imbevuta su salviettine

La formulazione preferita secondo l'invenzione ha la seguente composizione, in cui tutte le percentuali sono espresse in peso:

Seamollient®	5%
Triton® CG-110	0,5%

Ing. Barzanò & Zanardo Roma s.p.a.

Coccopolipeptide di Soja 30%	1%
SF 1188	1%
cloruro di sodio	0,9%
timerosale	0,01%
acqua deionizzata	q.b. a 100

La preparazione è effettuata unendo tra loro, nelle dosi prestabilite, il Triton® CG-110, il Coccopolipeptide di Soja 30% e l'SF 1188 ad ottenere una fase A, disperdendo nell'acqua il Seamollient®, il sodio cloruro e il timerosale ad ottenere una fase B e aggiungendo infine la fase B alla fase A.

Con il preparato così ottenuto vengono imbevute delle salviettine sterili in tessuto non tessuto in pura viscosa da 40g/m^2, delle dimensioni di 130x175cm, secondo la seguente procedura: la salvietta viene piegata e immessa in bustina di poliestere alluminio politene, e viene successivamente irrorata con un quantitativo dosato di soluzione secondo l'invenzione (2,7 ml nella forma preferita); infine, la bustina viene sigillata a caldo.

Ing. Barzanò & Zanardo Roma s.p.a.

ESEMPIO 2

Soluzione detergente emolliente in flacone

Una forma di realizzazione alternativa dell'invenzione ha la seguente composizione, le percentuali essendo espresse anche in questo caso in peso:

Seamollient®	5%
Triton® CG-110	0,5%
Coccopolipeptide di Soja 30%	1%

SF 1188	1%
cloruro di sodio	0,9%
alcool benzilico	0,8%
acqua deionizzata	q.b. a 100

La preparazione della soluzione liquida viene effettuata secondo la stessa procedura descritta nell'esempio precedente, ma la soluzione risultante viene poi confezionata in flaconi multidose, da cui l'utilizzatore dovrà prelevare la quantità desiderata di prodotto, imbevendone un apposito tampone o una salvietta.

Capacità di autoconservazione

Una delle prove a cui la formulazione dell'esempio 1 è stata sottoposta per verificarne le prestazioni è quella nota come "Challenge Test", che consiste nell'inoculare il prodotto in esame con microorganismi opportunamente coltivati, e nel controllare la loro sopravvivenza nel tempo. Tale test è utile in generale al fine di determinare la minima concentrazione di conservanti necessaria a rendere stabile un prodotto, in modo specifico un cosmetico, sotto il profilo microbiologico, e dai risultati ottenuti per un prodotto di composizione determinata si può ragionevolmente prevederne la capacità di autoconservazione.

Il saggio è stato eseguito impiegando colture miste, e specificamente le quattro diverse miscele di microrganismi di cui al seguente elenco:

BATTERI GRAM$^+$:	Staphylococcus aureus ATCC 6538
	Micrococcus lysodeikticus ATCC 4698
BATTERI GRAM$^-$:	Escherichia coli 113/3 ATCC 11105

Ing. Barzanò & Zanardo Roma s.p.a.

	Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027
	Enterobacter agglomerans (da cosmetici)
	Citrobacter freundii (da cosmetici)
	Pseudomonas fluorescens (da cosmetici)
LIEVITI	Candida albicans ATCC 10231
	Saccaromyces cerevisiae ATCC 9763
FUNGHI FILAMENTOSI:	Aspergillus niger (da ambiente)
	Penicillium funiculosum ATCC 9644

Per la preparazione degli inoculi le operazioni sono state eseguite separatamente per ogni ceppo microbico, nel modo descritto di seguito. I batteri ed i lieviti sono stati prelevati dalla collezione ed opportunamente coltivati sulla superficie di capsule Petri contenenti terreno solido. Dopo 24 ore di incubazione le colture sono state trapiantate in terreno liquido, e poi sono state lavate in acqua peptonata tamponata sterile per allontanare il terreno di coltura. I ceppi dei funghi filamentosi sono stati opportunamente coltivati su slant di terreno solido fino a crescita evidente, e i microrganismi sono stati quindi lavati come sopra descritto per i batteri. I ceppi di batteri $Gram^-$ sono stati poi riuniti i tutti insieme, e si è proceduto allo stesso modo anche per i batteri $Gram^+$, per i lieviti e per i funghi filamentosi.

Le sospensioni risultanti sono state mantenute in frigorifero a +4°C per breve tempo, per determinarne la concentrazione in cellule vitali. Si è eseguita quindi la semina nel prodotto da sottoporre al saggio, inoculando separatamente le quattro miscele in quattro contenitori di prodotto, e mescolando accuratamente l'inoculo al prodotto.

Ing. Barzanò & Zanardo Roma s.p.a.

Le conte microbiche in terreno solido dei quattro campioni così inoculati hanno confermato le seguenti concentrazioni, espresse in cellule vitali per ml di prodotto:

Batteri Gram$^+$: 1×10^7 cellule/ml

Batteri Gram$^-$: 1×10^7 cellule/ml

Lieviti : 1×10^7 cellule/ml

Funghi Filamentosi : 1×10^5 cellule/ml

Successivamente, sono stati eseguiti controlli ai seguenti intervalli dall'inoculo: • 24 ore, • 7 giorni, • 30 giorni.

Il controllo eseguito a 24 ore dà un'idea della rapidità di azione del sistema conservante, quello dopo 7 giorni dell'effettiva validità di tale sistema, quello dopo 30 giorni evidenzia un'eventuale presenza di ceppi resistenti. I risultati ottenuti per i campioni inoculati con le quattro miscele e sottoposti periodicamente a conte totali in terreno solido sono riportati nella seguente tabella 1:

TABELLA 1
Challenge Test
Sopravvivenza in u.f.c. (unità formanti colonie) per g di prodotto

	Gram$^+$	Gram$^-$	Funghi filamentosi	Lieviti
dopo 24 ore	< 10	< 10	< 10	< 10
dopo 7 giorni	< 10	< 10	< 10	< 10
dopo 30 giorni	< 10	< 10	< 10	< 10

Dai dati che precedono risulta evidente che il sistema preservante utilizzato nella composizione in studio è adeguato.

Ing. Barzano' & Zanardo Roma S.p.A.

Potere detergente

L'efficacia pulente della formulazione secondo l'invenzione è stata verificata, anche in confronto con quella di un analogo prodotto commerciale, applicando il test descritto nel seguito, in cui viene valutata la capacità di asportare una miscela di sostanze grasse appositamente preparata da una lente a contatto.

La formulazione dell'invenzione sottoposta alla prova è quella dell'esempio 1, mentre il prodotto commerciale utilizzato per il confronto è la soluzione Lid-Care, della Ciba Vision, la quale contiene i seguenti tensioattivi: 1) Miranol 2 MCT modificato, una miscela costituita da un tensioattivo anfotero, il cocoanfodiacetato, un tensioattivo anionico (etossilato), il sodio trideceth solfato, e un agente solubilizzante/ammorbidente, l'esilenglicol e 2) il polisorbato 20, un tensioattivo non ionico etossilato.

Le lenti a contatto utilizzate per le prove sono lenti monouso See-Quence (Bausch & Lomb), costituite dal materiale polimerico Polymacon (poli-idrossietil metacrilato), con il 38,6 % di acqua di impregnazione. La miscela di sostanze grasse usata ha la seguente composizione:

colesteril stearato (Aldrich)	30%
lanolina (Carlo Erba)	35%
Migliol 810 (Huls)	35%

Le lenti vengono tolte dalla vaschetta-contenitore, in cui giacciono immerse in soluzione salina, e poste su un foglio di carta da filtro con la parte concava rivolta verso l'alto. Con un frammento di

Ing. Barzano' & Zanardo
Roma s.p.a.

carta da filtro si assorbe la gocciolina d'acqua rimasta nella cavità e a questo punto la lente, che ha acquistato una certa rigidità, è pronta per il test. In una capsula di vetro vengono disciolte, a 75-80°C, le sostanze componenti la miscela grassa, e quindi la lente, afferrata con una pinzetta in prossimità del bordo, viene appoggiata velocemente sulla superficie della miscela liquida, in modo da bagnare la parte convessa e, successivamente, viene appoggiata su una lastra di vetro con la superficie convessa in alto.

La lente viene lasciata in questa posizione per un tempo compreso tra 10 e 30 minuti, dopo di che la soluzione in esame viene posta, 8 gocce per volta, in un vetrino di orologio e la lente, con la superficie convessa rivolta in basso, viene sfregata sulla soluzione con un movimento circolare, per 1 minuto. Eseguita tale operazione, la lente viene rimossa con la pinzetta e appoggiata su una lastra di vetro con la parte convessa rivolta in alto.

La valutazione dell'efficacia pulente di ciascuna soluzione testata viene eseguita per osservazione visiva della superficie della lente e considerando la quantità ed estensione dei residui grassi rimasti ad imbrattare la superficie della lente stessa. Il sistema di valutazione, mediante attribuzione di un punteggio, è il seguente:

punteggio 0: lente completamente pulita

punteggio 1: lente pulita ma con leggerissimo velo di grasso

punteggio 2: lente con velo e piccoli detriti di grasso

punteggio 3: lente con placche grasse sul 10% della superficie

punteggio 4: lente con placche grasse su più del 10% della superficie.

Ing. Barzanò & Zanardo
Roma s.p.a.

I risultati della valutazione così condotta sul prodotto dell'invenzione e su quello commerciale, per due serie di 7 prove ciascuno, sono esposti nella seguente tabella 2.

TABELLA 2
Test di detergenza

	Prodotto dell'esempio 1	Prodotto commerciale
Test No. 1	1	1
Test No. 2	1	1
Test No. 3	1	2
Test No. 4	1	1
Test No. 5	2	1
Test No. 6	1	1
Test No. 7	1	1
Media	1,143	1,143

Quanto precede consente di concludere che, benché il prodotto detergente emolliente secondo l'invenzione sia a base di agenti tensioattivi estremamente delicati e non aggressivi, la sua capacità detergente è all'altezza di quella dei preparati già noti.

Prove cliniche

La formulazione dell'esempio 1 è stata sottoposta ad una serie di prove cliniche, tra cui in primo luogo i necessari controlli sull'allergenicità, effettuati secondo le procedure convenzionali (patch test). Questi ultimi hanno confermato la totale assenza di reazioni di tipo allergico nei confronti del prodotto.

Successivamente, lo stesso preparato, confezionato in bustine con salviettine monouso come descritto nell'esempio 1, è stato sottoposto a due serie di prove cliniche che avevano lo scopo di studiare gli

Ing. Barzanò & Zanardo
Roma S.p.A.

effetti emollienti e detergenti a livello palpebrale in pazienti affetti da blefariti e blefarocongiuntiviti, la tollerabilità locale del preparato e il grado ottimale di imbibizione delle salviette. A tale scopo sono state utilizzate due serie di salviette imbevute con due diverse quantità della soluzione liquida: • 1,5 ml (Tipo A nel seguito) e • 2 ml (Tipo B nel seguito).

Sono stati inclusi nello studio pazienti di età compresa tra 12 e 75 anni affetti da blefarocongiuntivite o blefarite (anche già sottoposti a terapia farmacologica) con presenza di secrezione muco-purulenta, cispe e croste a livello del margine palpebrale. L'unico criterio di esclusione per la prova è stata la scarsa affidabilità del paziente interpellato a condurre a termine la sperimentazione.

La prima serie di prove cliniche è stata condotta sempre dallo stesso medico oculista su 6 pazienti (per un totale di 12 occhi) di età compresa tra i 16 e i 57 anni (media 41,33 ± 16,51) visitati per blefaro-congiuntivite acuta bilaterale, sia ambulatoriali che ospedalizzati. L'obiettivo era quello di dare un giudizio sull'efficacia, la tollerabilità e la maneggevolezza delle salviette utilizzate, anche in confronto con altri prodotti già in uso per lo stesso scopo. Inoltre si dovevano confrontare tra loro i due diversi gradi di imbibizione delle salviette secondo l'invenzione (salviette Tipo A e Tipo B).

Una parte dei risultati della valutazione effettuata è riportata nella seguente tabella 3.

(segue tabella)

Ing. Barzanò & Zanardo Roma s.p.a.

TABELLA 3

Prove cliniche - prima parte

	Potere detergente		Bruciore		Irritazione		Imbibizione	
Tipo A	Buono	3	Poco	1	No	6	Suff.	5
(1,5 ml)	Discreto	3	No	5			Insuff.	1
Tipo B	Buono	5	Poco	1	No	6	Suff.	6
(2 ml)	Discreto	1	No	5			Insuff.	0

Dalla tabella riportata appare chiaro che entrambe le versioni del prodotto dell'invenzione sono risultate valide, sia come potere detergente che come capacità di ammorbidire e sciogliere i grumi a livello palpebrale, e che la migliore imbibizione risultata per il prodotto di Tipo B lo ha reso sempre preferito nel giudizio globale finale, particolarmente nei casi in cui le croste e i grumi erano più ostinatamente aderenti alle ciglia. La tollerabilità in tutti i casi è risultata buona e sovrapponibile per le due serie di prodotti, ed è stata riferita anche una piacevole sensazione di freschezza. Infine, non si è mai avuta schiuma né è stato necessario alcun lavaggio con acqua dopo la detersione con la salviettina.

Sempre nell'ambito della prima serie di prove è stato operato, sia dal paziente che dal medico, un confronto con altri due preparati commerciali, specificamente il Blefaroshampoo e l'Ocunet, entrambi della Sifi. Il primo contiene i due seguenti agenti tensioattivi: lauril (7) OE citrato bisodico (anionico, etossilato), e sodio laurilsolfato (anch'esso anionico), una serie di ingredienti con funzioni di idratanti e/o emollienti, come la glicerina, l'idrolizzato di collagene, i glicosam-

Ing. Barzanò & Zanardo Roma S.p.A.

minoglicani, e inoltre, un agente ad azione lenitiva, l'estratto secco di camomilla, con azulene. Il secondo contiene come tensioattivo il polisorbato 80 (o Tween 80, un tensioattivo non ionico etossilato) e come ulteriore ingrediente fondamentale acido glicirretico veicolato in un sistema liposomale, il quale ha un'azione sostanzialmente lenitiva.

Il confronto ha tenuto conto sostanzialmente dei seguenti due parametri: effetto emolliente (che si traduce in pratica in una maggiore o minore facilità a scogliere o asportare le cispe) e tollerabilità soggettiva ed obiettiva. I risultati, per gli stessi 6 pazienti e considerando la versione Tipo B di salvietta secondo l'invenzione (imbibizione con 2 ml di preparato) sono i seguenti:

Giudizio globale:

Uguale ai due prodotti commerciali: 4 pazienti

Migliore dei due prodotti commerciali: 2 pazienti

Pertanto, il 33% dei pazienti inclusi nella prova ha considerato il prodotto secondo l'invenzione, presentato in salviette contenenti 2 ml di soluzione liquida, più soddisfacente dei preparati di confronto, e si può prevedere che un grado di imbibizione maggiore (ad esempio, 2,7 ml, come descritto nell'esempio 1) migliorerebbe ulteriormente le prestazioni.

La seconda serie di prove cliniche è stata condotta da pazienti ambulatoriali accuratamente istruiti su come utilizzare le salviette e sui giudizi da dare. Sono stati prescelti pazienti con patologia bilaterale e simmetrica, e si è chiesto di detergere per tre giorni consecutivi al mattino l'occhio destro con il preparato in bustine Tipo A e l'occhio

Ing. Barzano' & Zanardo Roma S.p.A.

sinistro con quello in bustine Tipo B. Al termine della prova i pazienti sono stati interrogati su effetto emolliente-detergente, tollerabilità e accettabilità/maneggevolezza delle salviette.

Sono stati inclusi nello studio 15 pazienti (per un totale di 30 occhi) di età compresa tra 25 e 74 anni (media 45,27 ± 15,18), di cui 3 affetti da blefarocongiuntivite acuta, 7 da blefarocongiuntivite cronica e 5 da blefarite cronica. In base all'esame obiettivo è risultato che la flogosi era lieve in 2 pazienti, moderata in 10 e intensa in 3, e che la rima palpebrale presentava solo croste in 4 pazienti, solo cispe in 5 e entrambe nei rimanenti 6 pazienti. Alcuni di essi erano già in terapia farmacologica, e più precisamente 2 con antibiotici, 3 con cortico-steriodi ed altri 3 con associazione dei due.

L'attività detergente ed emolliente rilevata per entrambi i gradi di imbibizione delle salviette è stata soddisfacente in tutti i casi, ma in modo particolare per la versione Tipo B, come mostrato nella seguente tabella 4.

Ing. Barzanò & Zanardo Roma s.p.a.

TABELLA 4
Prove cliniche - seconda parte
Attività detergente ed emolliente

	Buona	Discreta	Scarsa	Nessuna
	numero di occhi			
Tipo A (1,5 ml)	10	5	0	0
Tipo B (2 ml)	14	1	0	0

Come si può notare dalla successiva tabella 5, non è stato riscontrato alcun effetto collaterale topico, ad eccezione di due

pazienti, che hanno riferito un lieve bruciore. È opportuno rilevare che altri due pazienti hanno invece riportato un senso di sollievo e di freschezza con l'uso del preparato dell'invenzione in entrambe le versioni.

TABELLA 5
Prove cliniche - seconda parte
Tollerabilità: sintomo bruciore

	Molto	Poco	Nessuno
	numero di occhi		
Tipo A - (1,5 ml)	0	2	13
Tipo B - (2 ml)	0	2	13

La maggior parte dei pazienti ha giudicato sufficiente il grado di imbibizione di entrambi Tipi A e B di salvietta secondo l'invenzione, come risulta dalla tabella 6 riportata nel seguito. Il giudizio finale predominante è stato, comunque, quello a favore del grado di imbibizione maggiore. Infine va notato che 14 pazienti su 15 hanno giudicato pratica la bustina monodose.

TABELLA 6
Prove cliniche - seconda parte
Grado di imbibizione delle salviette

	Eccessivo	Sufficiente	Insufficiente
	numero di occhi		
Tipo A - (1,5 ml)	0	9	6
Tipo B - (2 ml)	4	11	0

In esito alle prove cliniche sopra riferite si è potuto concludere che le salviettine imbevute con il prodotto dell'invenzione si sono dimostrate efficaci nel garantire una adeguata igiene della rima palpebrale in tutti i casi in cui erano presenti secrezioni, croste e cispe. La

Ing. Barzanò & Zanardo
Roma s.p.a.

versione tipo B, con una maggiore imbibizione, è stata preferita dal 60% dei pazienti, e tale preferenza trova concordi i medici, perché rende il preparato anche più efficace nel rimuovere cispe e croste delle più ostinate blefariti staffilococciche. Come già notato, la tollerabilità del prodotto è stata buona ed indipendente dal grado di imbibizione, e i pochi casi in cui è stato riferito un lieve bruciore sono compensati da quelli in cui, al contrario, l'applicazione del prodotto ha dato una sensazione immediata di freschezza e benessere. Infine, è da notare che a distanza dalla detersione non sono state avvertite, nelle zone interessate, sensazioni spiacevoli da ascrivere al prodotto utilizzato.

La presente invenzione è stata descritta con riferimento particolare ad alcune sue forme di realizzazione specifiche, ma è da intendersi che variazioni e modifiche potranno essere ad essa apportate dagli esperti nel ramo senza per questo uscire dal relativo ambito di protezione.

UN MANDATARIO
per se e per gli altri
Marina Banchetti
(N° d'iscr. 483)

Ing. Barzanò & Zanardo
Roma s.p.a.

MINISTERO INDUSTRIA COMMERCIO E ARTIGIANATO
UFFICIO PROVINCIALE IND. COMM. E ART.
ROMA

RM96A000207

RIVENDICAZIONI

1. Detergente emolliente per l'igiene palpebrale e perioculare, costituito da una soluzione acquosa comprendente, come ingredienti principali, un gel di carragenine, un tensioattivo non ionico costituito da un alchil poliglicoside e un tensioattivo anionico costituito dal prodotto di condensazione di acidi grassi e idrolizzati proteici, in forma di sale con metallo alcalino.

2. Detergente secondo la rivendicazione 1, comprendente, inoltre, un copolimero polisilossano-polietere.

3. Detergente secondo ognuna delle rivendicazioni 1 o 2, in cui detto gel di carragenine è estratto dall'Ahnfeltia concinna.

4. Detergente secondo la rivendicazione 3, in cui detto estratto dall'Ahnfeltia concinna è Seamollient®.

5. Detergente secondo ognuna delle rivendicazioni precedenti, in cui detto tensioattivo non ionico è C_8-C_{10} alchil poliglicoside.

6. Detergente secondo la rivendicazione 5, in cui detto C_8-C_{10} alchil poliglicoside, in soluzione acquosa al 60% in peso, è Triton® CG-110.

7. Detergente secondo ognuna delle rivendicazioni precedenti, in cui detto tensioattivo anionico è coccoil polipeptide di soia sale di potassio.

8. Detergente secondo la rivendicazione 7, in cui detto coccoil polipeptide di soia sale di potassio, in soluzione acquosa al 30% in peso, è Coccopolipeptide di Soja 30%.

9. Detergente secondo ognuna delle rivendicazioni 2-8, in cui

Ing. Barzanò & Zanardo
Roma s.p.a.

detto copolimero polisilossano-polietere è un copolimero di polidimetil-silossano e poliossialchilenetere.

10. Detergente secondo la rivendicazione 9, in cui detto copolimero di polidimetilsilossano e poliossialchilenetere è il fluido siliconico SF 1188.

11. Detergente secondo ognuna delle rivendicazioni precedenti, comprendente, inoltre, uno o più agenti conservanti o antimicrobici.

12. Detergente secondo ognuna delle rivendicazioni precedenti, comprendente, inoltre, uno o più agenti regolatori della tonicità.

13. Detergente secondo ognuna delle rivendicazioni precedenti, comprendente il 2-10% in peso di Seamollient®, lo 0,5-3% in peso di Triton® CG-110, lo 0,5-5% in peso di Coccopolipeptide di Soja 30% e lo 0,2-3% in peso di SF 1188.

14. Detergente secondo la rivendicazione 11, comprendente il 5% in peso di Seamollient®, lo 0,5% in peso di Triton® CG-110, l'1% in peso di Coccopolipeptide di Soja 30% e l'1% in peso di SF 1188.

15. Detergente secondo le rivendicazioni 13 o 14, comprendente, inoltre, timerosale come agente antimicrobico e sodio cloruro come agente regolatore della tonicità.

16. Detergente secondo la rivendicazione 15, avente la seguente composizione: Seamollient® 5% in peso, Triton® CG-110 0,5% in peso, Coccopolipeptide di Soja 30% 1% in peso, SF 1188 1% in peso, cloruro di sodio 0,9% in peso, timerosale 0,01% in peso e acqua deionizzata q.b. a 100.

17. Salviettina per l'igiene palpebrale e perioculare costituita

Ing. Barzanò & Zanardo
Roma s.p.a.

da un substrato sterile in materiale assorbente imbibito del prodotto detergente emolliente secondo ognuna delle rivendicazioni 1-16.

18. Salviettina secondo la rivendicazione 17, imbibita con una quantità totale di prodotto compresa tra 1,5 ml e 3 ml.

19. Detergente emolliente per l'igiene palpebrale e perioculare e relative salviettine secondo le rivendicazioni 1-18, sostanzialmente come in precedenza descritti.

ROMA, - 1 APR. 1996

p.p. FARMIGEA S.p.A.

ING. BARZANO' & ZANARDO ROMA S.p.A.
UN MANDATARIO
per se e per gli altri
Marina Banchetti
(N° d'iscr. 453)

MB

Ing. Barzano' & Zanardo
Roma s.p.a.

CAMERA DI COMM. E ARTIGIANATO - MINISTERO INDUSTRIA COMMERCIO E ARTIGIANATO - ROMA