



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 324 118**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 31/194** (2006.01)

**A61K 47/36** (2006.01)

**A61P 27/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06818627 .9**

96 Fecha de presentación : **17.11.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1948131**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.07.2008**

54

Título: **Composición farmacéutica sin dexpantenol, iones calcio y fosfato así como uso de quelantes de calcio y regulador de la viscosidad oftalmológicamente compatible.**

30

Prioridad: **17.11.2005 DE 10 2005 055 275**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**30.07.2009**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**30.07.2009**

73

Titular/es:  
**URSAPHARM Arzneimittel GmbH & Co. KG.**  
**Industriestrasse**  
**66129 Saarbrücken, DE**

72

Inventor/es: **Holzer, Frank y**  
**Gross, Dorothea**

74

Agente: **García-Cabrerizo y del Santo, Pedro María**

ES 2 324 118 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 farmacéutica sin dexpantenol, iones calcio y fosfato así como uso de quelantes de calcio y regulador de la viscosidad oftalmológicamente compatible.

5 La invención se refiere al uso de un quelante de calcio y un regulador de la viscosidad oftalmológicamente compatible para la producción de una composición farmacéutica sin fosfato para el tratamiento y/o la prevención de defectos epiteliales.

10 Los reguladores de la viscosidad, particularmente ácido hialurónico o hialuronatos, se usan en trastornos de humectación del ojo, es decir, en la enfermedad del “ojo seco”, que también se denomina síndrome seco o sintomática seca y para el tratamiento de lesiones epiteliales que se producen por trastornos de humectación.

15 En la enfermedad del “ojo seco”, los síntomas se manifiestan, entre otras cosas, por quemazón, rascado, sensación de arena en el ojo y visión borrosa. Estos síntomas se deben a alteraciones funcionales del flujo de lágrima o de la película lacrimal.

20 El uso de gotas que contienen tampón fosfato y ácido hialurónico para la terapia de la enfermedad del ojo seco es conocido (Israeli Journal of Medical Science 1997, 33, páginas 194 a 197, British Journal of Ophthalmology 2002, 86, páginas 181-184). Adicionalmente, el documento EP 0698388 A1 describe un líquido de lágrima artificial que comprende ácido hialurónico, iones calcio, citrato e iones fosfato.

25 Sin embargo, los fosfatos forman con el calcio endógeno o los iones calcio endógenos o con los iones calcio contenidos en las preparaciones farmacéuticas de forma desventajosa fosfatos cálcicos difícilmente solubles, que se pueden incluir o depositar en o sobre la córnea así como sobre la conjuntiva del ojo. Estas inclusiones y/o depósitos también se pueden denominar calcificación o degeneración calcárea y conducen a una considerable alteración de la capacidad visual por opacidad de la córnea. Esta degeneración de la córnea también se denomina degeneración en banda de la córnea o queratopatía con forma de banda. Incluso ligeras opacidades de la córnea conducen a una sensibilidad a deslumbramiento masivamente aumentada, que se debe a una dispersión de luz que se produce en los depósitos o las inclusiones de fosfato o fosfatos cálcicos. La capacidad visual nocturna se ve fuertemente alterada por este motivo. Particularmente con defectos epiteliales de la córnea y/o la conjuntiva se pueden producir depósitos de tales fosfatos cálcicos difícilmente solubles o de otros compuestos de calcio difícilmente solubles.

35 Desde el punto de vista de los posibles efectos secundarios por depósitos de fosfato cálcico sería deseable disponer de una composición farmacéutica que evitara y/o eliminara las desventajas que se han mencionado anteriormente y que fuera adecuada para la aplicación tópica en el ojo.

40 El documento DE 101 61 110 A1 describe una composición farmacéutica, que contiene al menos pantenol y/o ácido pantoténico y ácido hialurónico y/o hialuronato así como opcionalmente adyuvantes farmacéuticos. La composición farmacéutica descrita en el documento DE 101 61 110 A1 se usa para el tratamiento de la enfermedad del ojo seco.

45 El documento DE 602 03 691 T2 describe una composición de mantenimiento para lentes de contacto que contiene dexpantenol. Las lentes de contacto tratadas con la composición de mantenimiento que contiene dexpantenol son adecuadas para llevar en el caso de ojos secos y/o irritados.

50 El documento EP 0 414 373 A2 describe una composición que contiene calcio y que contiene sal de hialuronato sin fosfato para el uso como solución salina equilibrada osmóticamente e isotónica durante operaciones quirúrgicas en el ojo. El documento EP 0 464 727 A2 se refiere a una composición para la eliminación de material de cristalino retenido durante la aspiración en la cirugía de catarata.

55 El documento US 4.409.205 describe una solución oftálmica para el uso durante la normalización de una película lacrimal estructurada de forma irregular en ojos de mamífero. La composición conocida a partir del documento US 4.409.205 evita la precipitación de sustancias similares a proteína en las lágrimas y fomenta la resolubilización de sustancias similares a proteína precipitadas.

60 El documento WO 84/04681 describe una solución oftálmica adicional para la mitigación de las molestias del ojo seco, donde la composición contiene un polímero de carboxivinilo.

65 El objetivo en el que se basa la invención se resuelve mediante el uso de al menos un quelante de calcio y al menos un regulador de la viscosidad oftalmológicamente compatible para la producción de una composición farmacéutica sin fosfato para el tratamiento y/o la prevención de defectos epiteliales en la córnea y/o conjuntiva del ojo.

Se indican perfeccionamientos ventajosos del uso de acuerdo con la invención en las reivindicaciones dependientes 2 a 19.

La composición farmacéutica se aplica de forma tópica sobre la superficie del ojo, preferiblemente una superficie del ojo con defectos epiteliales en la córnea y/o en la conjuntiva del ojo. Los defectos epiteliales pueden estar provocados, a modo de ejemplo, por lesión y/o cirugías en el ojo.

## ES 2 324 118 T3

Por una “composición farmacéutica sin fosfato” se entiende en el sentido de la invención una composición farmacéutica que contiene menos de 7 mmol/l de iones fosfato, preferiblemente menos de 3 mmol/l de iones fosfato, particularmente preferiblemente menos de 1 mmol/l iones fosfato y muy preferiblemente ningún ión fosfato.

5 Por la expresión “iones fosfato” en el sentido de la invención se entienden particularmente  $\text{PO}_4^{3-}$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$  y/o  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ .

Como reguladores de la viscosidad se indican en el sentido de la invención sustancias que tienen un efecto que aumenta la viscosidad.

10

En el sentido de la invención se entiende por “oftalmológicamente compatible” particularmente que no se presenta ninguna irritación del ojo y preferiblemente ninguna alteración de la capacidad visual.

15 Preferiblemente, el regulador de la viscosidad presenta un comportamiento viscoelástico. Por un comportamiento viscoelástico se entiende de acuerdo con la invención que la viscosidad se modifica bajo la influencia de tensiones de presión, tracción, empuje y/o cizalla. De forma particularmente preferida, la composición farmacéutica sin fosfato a usar de acuerdo con la invención presenta, debido al regulador de la viscosidad, el comportamiento de un líquido no newtoniano.

20 La viscosidad se sitúa preferiblemente en un intervalo de 2 a 1000 mPa · s, más preferiblemente en un intervalo de 2 a 500 mPa · s, particularmente preferiblemente en un intervalo de 2 a 100 mPa · s.

25 El efecto que aumenta la viscosidad provoca de forma particularmente ventajosa que la composición farmacéutica sin fosfato aplicada sobre la superficie del ojo presente un tiempo de permanencia aumentado y vuelva a escurrirse de forma ralentizada de la superficie del ojo. El comportamiento de flujo no newtoniano del regulador de la viscosidad provoca una propiedad excelente para el uso en el ojo, de hecho, que la viscosidad disminuye con velocidad de cizalla creciente. Después de la aplicación de la composición farmacéutica sin fosfato con el regulador de la viscosidad sobre la superficie del ojo se aplica por el parpadeo del párpado una tensión de cizalla en la composición farmacéutica sin fosfato, por lo que se disminuye la viscosidad anteriormente aumentada. Por el parpadeo del párpado disminuye la viscosidad, de tal forma que se configura una película uniforme sobre la superficie del ojo. Después del parpadeo aumenta la viscosidad, de tal forma que la película se adhiere bien en la superficie del ojo y solamente se escurre de forma ralentizada.

30 Preferiblemente, el regulador de la viscosidad actúa sobre el ojo como agente de deslizamiento y lubricante. El efecto de deslizamiento y lubricación es particularmente ventajoso cuando la superficie del ojo, particularmente la córnea, presenta daños, particularmente lesiones epiteliales.

35 De acuerdo con una realización preferida, la cantidad de regulador de la viscosidad comprende aproximadamente del 0,005% en peso a aproximadamente el 5% en peso, preferiblemente aproximadamente del 0,01% en peso a aproximadamente el 1% en peso, respectivamente con referencia al peso total de la composición farmacéutica sin fosfato.

40 La composición farmacéutica sin fosfato a usar de acuerdo con la invención contiene como regulador de la viscosidad oftalmológicamente compatible preferiblemente sulfato de condroitina, poli(acrilamida), ácido poli(acrílico), resinas poli(acrílicas), polietilenglicol, derivados de celulosa, polisacáridos, polivinilpirrolidona, ácido hialurónico, hialuronatos, derivados de los mismos y/o mezclas de los mismos. De forma particularmente preferida se usan como reguladores de la viscosidad oftalmológicamente compatibles ácido hialurónico, hialuronatos, derivados de los mismos y/o mezclas de los mismos.

45 El ácido hialurónico es parte del humor vítreo del ojo y, por lo tanto, no representa un compuesto extraño para el organismo humano. Por este motivo, el ácido hialurónico es muy bien compatible desde el punto de vista inmunológico. Además de esto, el ácido hialurónico o hialuronato presenta una similitud estructural con la mucina. La mucina forma la capa inferior de la película lacrimonal de tres capas y sirve para una humectación óptima de los epitelios de la córnea y de conjuntiva.

50

Adicionalmente, el ácido hialurónico presenta una propiedad excelente para el uso en el ojo, de hecho, que la viscosidad disminuye con el aumento de la velocidad de cizalla. El ácido hialurónico presenta, de este modo, un comportamiento de flujo no newtoniano.

55 El ácido hialurónico o sus sales, los hialuronatos o particularmente hialuronato de sodio, presenta o presentan propiedades ópticas excelentes, de tal forma que no se produce ninguna alteración de la capacidad visual en los pacientes tratados.

60 El ácido hialurónico o hialuronato se puede aislar a partir del humor vítreo del ojo bovino o incluso de crestas de gallo. Adicionalmente, el ácido hialurónico o hialuronato también se puede producir en cepas bacterianas con calidad farmacéutica. Como sales del ácido hialurónico se pueden usar, a modo de ejemplo, hialuronato de potasio; sodio y/o magnesio. Se prefiere particularmente el hialuronato de sodio.

65

## ES 2 324 118 T3

Debido a estas propiedades físicas, las soluciones de hialuronato de sodio acuosas y/o ácido hialurónico son adecuadas de forma excelente como agentes de deslizamiento y lubricantes con buena adhesividad y tiempo de permanencia prolongado sobre los epitelios conjuntivales y de la córnea sin alteración de la capacidad visual.

5 De acuerdo con una realización adicional, el ácido hialurónico y/o el hialuronato presenta un peso molecular que se sitúa en un intervalo de 50.000 a 10.000.000 Dalton, preferiblemente de aproximadamente 250.000 a 5.000.000. De forma particularmente preferida, el peso molecular del ácido hialurónico o del hialuronato comprende de 50.000 a 4.000.000 Dalton. De forma extremadamente preferida, el ácido hialurónico o hialuronato presenta un peso molecular de aproximadamente 1.500.000 a 3.500.000 Dalton. El ácido hialurónico y/o el hialuronato se usan preferiblemente  
10 en una concentración del 0,01 al 1,0% en peso, más preferiblemente del 0,05 al 0,8% en peso, particularmente preferiblemente del 0,08 al 0,4% en peso, respectivamente en relación al peso total de la composición farmacéutica sin fosfato.

15 El elevado peso molecular del ácido hialurónico o del hialuronato usado como, a modo ejemplo, hialuronato de sodio, provoca una gran viscoelasticidad con baja concentración. En la solución, las cadenas moleculares existen en disposición aleatoria a modo de ovillo. Bajo la influencia de las fuerzas de cizalla ejercidas por el movimiento del párpado del ojo, las macromoléculas se orientan aproximadamente de forma paralela. Esta modificación de la estructura tridimensional bajo la influencia de fuerzas de cizalla debe ser decisiva para las excelentes propiedades viscoelásticas.

20 Por quelantes de calcio en el sentido de la invención se entienden preferiblemente sustancias que evitan una precipitación de sales de calcio por formación de complejos y/o unión de los iones Ca.

25 Preferiblemente, el quelante de calcio de la composición farmacéutica sin fosfato a usar de acuerdo con la invención se selecciona del grupo constituido por sales de citrato, ácido cítrico, EDTA (ácido etilendiamintetracético), EGTA (ácido etilenglicol-bis-(2-aminoetil)-N,N,N',N'-tetraacético) y mezclas de los mismos.

30 De forma particularmente preferida, la composición farmacéutica sin fosfato a usar de acuerdo con la invención comprende un tampón citrato. El uso de tampón citrato es particularmente ventajoso, ya que el tampón citrato actúa por un lado como un sistema tampón y, por otro lado, como quelante de calcio, por lo que ya no se requiere necesariamente la adición de otros sistemas tampón.

35 En una realización, la composición farmacéutica sin fosfato a usar de acuerdo con la invención comprende de 0,04 a 0,06 mg/ml de ácido cítrico y de 7,5 a 9,5 mg/ml de dihidrato de citrato trisódico, donde el valor de pH de la composición farmacéutica a usar de acuerdo con la invención comprende preferiblemente de 6,6 a 7,8.

40 Para la producción del tampón citrato se pueden usar ácido cítrico, citratos primarios, secundarios y/o terciarios. Como citrato se usan preferiblemente citratos de metal alcalino, más preferiblemente citrato de sodio. Preferiblemente se usan ácido cítrico, citrato de sodio, citrato disódico y/o citrato trisódico.

45 En una realización, el quelante de calcio está contenido en una concentración del 0,05 al 10% en peso, más preferiblemente del 0,1 al 5% en peso, particularmente preferiblemente del 0,5 al 3% en peso, respectivamente en relación al peso total de la composición farmacéutica, en la composición farmacéutica sin fosfato a usar de acuerdo con la invención. En una realización adicional, el quelante de calcio está contenido en una concentración del 0,8 al 1,0% en peso, respectivamente en relación al peso total de la composición farmacéutica, en la composición farmacéutica sin fosfato a usar de acuerdo con la invención.

50 La propia composición farmacéutica sin fosfato carece de iones calcio. Sin iones calcio significa en el sentido de la invención que la composición farmacéutica sin fosfato contiene menos de 0,3 mmol/l de iones calcio, preferiblemente menos de 0,1 mmol/l de iones calcio y particularmente preferiblemente, no contiene ningún ión calcio.

55 La composición farmacéutica a usar de acuerdo con la invención evita, debido a la ausencia de iones fosfato y debido a la presencia de al menos un quelante de calcio, la formación de complejos de fosfato cálcico y/o compuestos de fosfato cálcico y/u otros compuestos de Ca difícilmente solubles en el ojo, que pueden conducir a depósitos o inclusiones sobre o en la córnea y, en ocasiones, a una limitación considerable de la capacidad visual por dispersión de luz en los complejos de fosfato cálcico y/o compuestos de fosfato cálcico y/u otros compuestos de Ca difícilmente solubles. Por compuestos de calcio difícilmente solubles se entienden preferiblemente compuestos que forman depósitos o inclusiones en la córnea.

60 El quelante de calcio forma complejos con iones calcio presentes fisiológicamente y contrarresta de este modo la generación de compuestos de calcio difícilmente solubles, particularmente de compuestos de fosfato cálcico, que pueden conducir a depósitos o inclusiones en la córnea y/o conjuntiva del ojo.

65 La composición farmacéutica a usar de acuerdo con la invención evita o disminuye una calcificación en la córnea y/o la conjuntiva. Además de esto, por la composición sin fosfato de acuerdo con la invención también se pueden disolver complejos de fosfato cálcico y/o compuestos de fosfato cálcico y/u otros compuestos de calcio difícilmente solubles ya depositados de y/o desde la córnea.

Las excelentes propiedades de deslizamiento y lubricación del ácido hialurónico o hialuronato actúan con el quelante de calcio, que evita el depósito y/o la inclusión de compuestos que contienen calcio o complejos en la córnea, de forma sinérgica en el ojo tratado con la composición farmacéutica sin fosfato a usar de acuerdo con la invención y posibilitan la proporción de una solución de humectación extraordinariamente bien compatible.

5 De forma sorprendente también se ha comprobado que la viscosidad de soluciones que contienen ácido hialurónico y/o soluciones que contienen hialuronato, que no contienen iones fosfato, es mayor que la de las disoluciones con la misma cantidad de ácido hialurónico y/o hialuronato, que contienen iones fosfato. De este modo, ventajosamente, en la composición sin fosfato a usar de acuerdo con la invención se pueden utilizar menores concentraciones de  
10 ácido hialurónico o hialuronato para conseguir una humectación permanente del ojo. Ya que el ácido hialurónico o hialuronato de calidad farmacéutica es muy caro, se pueden ahorrar costes considerables.

Preferiblemente, la composición farmacéutica sin fosfato se proporciona sin conservantes. Los conservantes pueden dañar la película precorneal y conducir a una reducción del número de las microvellosidades y micropliegues de  
15 las células epiteliales superficiales de la córnea. De este modo, incluso la terapia a largo plazo con composiciones farmacéuticas oftalmológicas, que contienen conservantes, puede conducir a una lesión epitelial. Particularmente, el cloruro de benzalconio muy extendido posee una gran potencia lesiva. Desde el punto de vista de la terapia deseada del ojo, por tanto, se debe evitar una irritación por la adición de un conservante. Adicionalmente, los conservantes evitan la regeneración de los epitelios oculares y, por tanto, se deben evitar durante el tratamiento de ojos ya lesionados, por  
20 ejemplo, en el síndrome seco o después de traumatismos, por ejemplo, después de manipulaciones quirúrgicas.

En una realización, la composición farmacéutica a usar de acuerdo con la invención no contiene pantenol, ácido pantoténico, heparina, moxaverina y/o sus sales.

25 Por la expresión pantenol o ácido pantoténico se deben entender además también sus derivados. El pantenol puede estar presente, a modo de ejemplo, como dexpantenol. Por ácido pantoténico también se entienden sus sales, los pantotenatos, a modo de ejemplo, pantotenato de sodio.

Por el término “heparina” se deben entender “mucopolisacáridos con actividad de heparina”. Por un “mucopolisacárido con actividad de heparina” se entiende preferiblemente cada mucopolisacárido o glucosaminoglucano que  
30 presenta una actividad biológica o fisiológica comparable a la heparina. El mucopolisacárido con actividad de heparina se selecciona, a modo de ejemplo, del grupo que consiste en heparinoides, heparina humana, heparina animal, heparina recombinante, heparina modificada químicamente, heparina modificada enzimáticamente, heparina truncada, heparina de bajo peso molecular, heparán sulfato y mezclas de los mismos.

35 De acuerdo con una realización preferida, los fármacos que se han mencionado anteriormente pantenol, particularmente dexpantenol, ácido pantoténico, heparina, moxaverina y/o sus sales no están contenidos en la composición farmacéutica sin fosfato a usar de acuerdo con la invención.

40 Se ha demostrado de forma completamente sorprendente que una composición sin fosfato, que no contiene ningún pantenol, particularmente ningún dexpantenol, es muy adecuada para el tratamiento de defectos epiteliales en la córnea y/o la conjuntiva del ojo. A pesar de que el ingrediente activo pantenol, particularmente dexpantenol, se usa de forma amplia durante la curación de heridas, se ha demostrado de forma completamente inexplicable que en el caso de lesiones de la córnea y/o de la conjuntiva del ojo se presenta una curación muy buena incluso cuando la composición  
45 farmacéutica sin fosfato no contiene ningún pantenol, particularmente ningún dexpantenol. De este modo, la presente invención posibilita la proporción de una composición farmacéutica que comprende solamente pocos componentes con un perfil de acción excelente. La composición de acuerdo con la invención se puede producir de este modo de forma más económica, ya que se puede omitir el ingrediente activo dexpantenol, aunque sin tener un peor efecto de curación.

50 Con el uso de la composición farmacéutica sin fosfato además no se producen inclusiones y/o depósitos de compuestos de calcio difícilmente solubles como compuestos de fosfato cálcico. Con el uso de preparaciones oculares que contienen tampón fosfato convencionales, por el contrario, se producen inclusiones y/o depósitos, particularmente de compuestos de fosfato cálcico, también en la córnea y/o conjuntiva que se está curando.

55 Por tanto, la presente invención representa un gran avance, ya que con el uso de la composición se evitan de forma fiable estas inclusiones y/o depósitos en y/o sobre la córnea y/o la conjuntiva del ojo y se obtiene al mismo tiempo una curación muy buena de la córnea y/o de la conjuntiva del ojo.

60 De acuerdo con una realización preferida, la composición farmacéutica sin fosfato consiste al menos en un quelante de calcio y al menos un regulador de la viscosidad oftalmológicamente compatible así como opcionalmente un adyuvante farmacéutico o varios adyuvantes farmacéuticos. En este caso, “al menos en un” significa que la composición farmacéutica sin fosfato consiste en uno o varios quelantes de calcio y en uno o varios reguladores de la viscosidad oftalmológicamente compatibles y opcionalmente en uno o varios adyuvantes farmacéuticos.

65 De acuerdo con una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica sin fosfato consiste en ácido cítrico y/o sales de citrato e hialuronato y/o ácido hialurónico así como opcionalmente un adyuvante farmacéutico o varios adyuvantes farmacéuticos.

## ES 2 324 118 T3

En una realización, la composición farmacéutica a usar de acuerdo con la invención no comprende ningún fármaco adicional además del quelante de calcio, ácido hialurónico y/o hialuronatos. Por fármacos en el sentido de la invención se entienden particularmente sustancias que provocan en el organismo vivo la prevención, curación y/o mitigación de enfermedades.

Preferiblemente se usa para el alojamiento y la emisión de una composición farmacéutica sin conservante de acuerdo con la invención el sistema COMOD® descrito en "PTA heute" 1996, N° 12, páginas 1230 a 1232, que permite un almacenamiento estéril y una emisión múltiple de la composición farmacéutica sin fosfato a usar de acuerdo con la invención. Evidentemente también se pueden usar recipientes monodosis convencionales, que se desechan después del uso.

En una realización, la composición farmacéutica sin fosfato puede comprender otros adyuvantes farmacéuticos, que son oftalmológicamente compatibles. Los adyuvantes farmacéuticos preferiblemente carecen de iones fosfato.

Preferiblemente, los adyuvantes farmacéuticos se seleccionan del grupo que consiste en sustancias tampón inorgánicas, sustancias tampón orgánicas, sales inorgánicas, sales orgánicas, reguladores de la viscosidad, disolventes, adyuvantes de disolución, aceleradores de disolución, formadores de sales, sales, modificadores de la viscosidad y consistencia, gelificantes, emulsionantes, solubilizantes, humectantes, dispersantes, antioxidantes, conservantes, agentes de carga y vehículos, reguladores de la osmolaridad así como mezclas de los mismos.

Adicionalmente se prefiere que la composición farmacéutica sin fosfato esté presente en forma de una solución, suspensión, emulsión, de un gel, una pomada, pasta, un polvo, granulado o un comprimido. La composición farmacéutica sin fosfato es preferiblemente un oftálmico, más preferiblemente un oftálmico para aplicación tópica.

Durante la proporción de la composición farmacéutica sin fosfato en forma de pomadas oculares o geles oculares se proporciona la misma, a modo de ejemplo, en vaselina o parafina con y sin aditivo emulsionante como, a modo de ejemplo, colesterol, lanolina, alcoholes de lanolina, cetanol, etc.

De acuerdo con una realización preferida, la composición farmacéutica sin fosfato está presente en forma de una solución, de tal forma que la misma se puede aplicar, a modo de ejemplo, en forma de gotas oculares o un pulverizador ocular sobre la superficie del ojo.

En una realización, la osmolaridad de la composición farmacéutica sin fosfato de acuerdo con la invención se sitúa en de 100 a 900 mOsm/l.

Las soluciones preferiblemente acuosas son, de acuerdo con una realización preferida, soluciones isotónicas con respecto al líquido lacrimal. En soluciones isotónicas, la osmolaridad se sitúa preferiblemente en de 200 a 350 mOsm/l, preferiblemente en 300 mOsm/l. De acuerdo con una realización preferida adicional, la composición farmacéutica sin fosfato a usar de acuerdo con la invención es hipoosmolar. En este caso, la osmolaridad puede comprender, a modo de ejemplo, aproximadamente 160-180 mOsm/l. Una solución hipoosmolar se usa particularmente cuando se tiene que compensar una osmolaridad anormalmente elevada de una película lacrimal en un paciente con ojos secos. Dependiendo de la enfermedad a tratar también puede ser ventajosa una solución hipertónica. La composición farmacéutica también puede presentar una osmolaridad particularmente alta de 700 a 900 mOsm/l.

Para el establecimiento de la isotonicidad de la solución acuosa se usa preferiblemente cloruro sódico, ácido bórico, sorbitol, glicerina, etc.

El valor de pH de la solución acuosa se sitúa preferiblemente en un intervalo de pH 5 a 9, más preferiblemente en un intervalo de pH 6,8 a 7,6, particularmente preferiblemente en un intervalo de pH 7,2 a 7,4. Para el ajuste del valor de pH se pueden usar soluciones tampón como, a modo de ejemplo, tampón acetato, tampón acetato-borato y tampón borato. Sin embargo, de acuerdo con la invención no se usa ningún tampón fosfato.

Evidentemente es posible que la composición farmacéutica sin fosfato a usar de acuerdo con la invención esté presente en forma de un sólido, que se disuelve antes de una aplicación en primer lugar en una solución acuosa como, a modo de ejemplo, una solución tampón. Después de la disolución de un sólido, a modo de ejemplo, en una solución tampón acuosa, esta solución se puede filtrar a esterilidad y se puede aplicar después como pulverizador ocular o gotas oculares sobre la superficie del ojo. Preferiblemente, el sólido y el disolvente se presentan con el almacenamiento separado ya en forma estéril, de tal forma que no se requiere una filtración a esterilidad después de la producción de la solución. Por tanto, el usuario puede aplicar la composición farmacéutica sin fosfato directamente después de la producción de la mezcla o solución.

Con la proporción de una composición farmacéutica sin fosfato en forma de un sólido como, a modo de ejemplo, un polvo, polvo fino, granulado o un comprimido, la composición farmacéutica sin fosfato de acuerdo con la invención comprende preferiblemente citrato sódico y/o ácido cítrico así como ácido hialurónico y/o hialuronato sódico, ya que estos compuestos son muy bien solubles en agua.

Básicamente, la composición farmacéutica sin fosfato a usar de acuerdo con la invención también se puede incluir en forma de comprimidos oculares en el saco conjuntival. Bajo influencia del líquido lacrimal, el comprimido ocular se disuelve rápidamente.

## ES 2 324 118 T3

Sin embargo, la aplicación de la composición farmacéutica sin fosfato se realiza en forma de gotas oculares, pulverizadores oculares y/o geles oculares.

5 Antes de la aplicación de la solución o del sólido, los compuestos se mezclan entre sí en las proporciones de cantidades adecuadas y se disuelven con adición de agua o soluciones tampón acuosas y a continuación se filtran a esterilidad.

10 De acuerdo con la invención, la composición farmacéutica sin fosfato se usa en una realización para el tratamiento y/o la prevención de la calcificación o de la opacidad con forma de banda de la córnea. La calcificación se presenta particularmente en defectos epiteliales, que pueden tener diferentes causas.

15 A modo de ejemplo, los defectos epiteliales se seleccionan del grupo que consiste en defectos epiteliales provocados por influencias mecánicas y/o químicas, defectos epiteliales después de intervenciones quirúrgicas, defectos epiteliales por alteraciones de humectación de la superficie del ojo, defectos epiteliales por tratamiento a largo plazo con composiciones farmacéuticas que contienen conservantes o con lentes de contacto. Los defectos epiteliales, a modo de ejemplo, cortes, corrosiones y lesiones, posibilitan la inclusión y/o el depósito de compuestos de calcio difícilmente solubles, particularmente de fosfato cálcico, en y/o sobre la córnea del ojo.

20 A modo de ejemplo, los trastornos de humectación se seleccionan del grupo que consiste en el síndrome de Sjögren, síndrome seco y trastornos de humectación en portadores de lentes de contacto. Los trastornos de humectación en el ojo conducen a un frotamiento aumentado en el ojo o sobre la superficie del ojo. Incluso por este frotamiento se pueden producir defectos epiteliales, que aumentan significativamente el riesgo de una calcificación.

25 Los defectos epiteliales debidos a acciones mecánicas pueden ser, a modo de ejemplo, lesiones debidas a accidentes.

Los defectos epiteliales provocados por acciones químicas se pueden producir, a modo de ejemplo, por corrosiones con ácidos y/o bases.

30 En una realización, las intervenciones quirúrgicas se seleccionan del grupo que consiste en intervenciones quirúrgicas en la sección anterior del ojo, extracción de catarata con implante de lente, intervenciones de cirugía refractiva, intervenciones en la córnea y trasplantes de córnea.

35 En una realización, la composición farmacéutica sin fosfato oftalmológica a usar de acuerdo con la invención se utiliza en el tratamiento a largo plazo, particularmente de enfermedades crónicas en el ojo. Particularmente, la composición farmacéutica sin fosfato oftalmológica a usar de acuerdo con la invención se utiliza en el tratamiento a largo plazo de alergias y/o glaucomas. Por tratamiento a largo plazo en el sentido de la invención se entiende un tratamiento de preferiblemente más de un año, particularmente preferiblemente de más de un mes, más preferiblemente de más de una semana.

40 Preferiblemente, en el uso de acuerdo con la invención, la composición sin fosfato carece de calcio y/o carece de dexpanenol.

45 De acuerdo con una realización preferida adicional, en el uso de acuerdo con la invención, el regulador de la viscosidad se selecciona del grupo que consiste en sulfato de condroitina, poliacrilamida, ácido poliacrílico, resinas poliacrílicas, polietilenglicol, derivados de celulosa, polisacáridos, polivinilalcohol, polivinilpirrolidona, ácido hialurónico, hialuronatos, derivados de los mismos y mezclas de los mismos. Adicionalmente, la composición farmacéutica sin fosfato de acuerdo con la invención se puede usar como lágrimas artificiales, a modo de ejemplo, para la rehumectación en portadores de lentes de contacto.

50 Por lo demás, se hace referencia en relación al uso de acuerdo con la invención a las anteriores explicaciones con respecto a la composición; que también se aplican de forma correspondiente en el uso de acuerdo con la invención.

### Ejemplos

#### 55 Ejemplo 1

1 ml de gota ocular contiene:

60	hialuronato sódico (PM: $1,5 \times 10^6$ - $3,5 \times 10^6$ De acuerdo con)	1,0 mg
	sorbitol	32,0 mg
	ácido cítrico, sin agua	0,05 mg
65	citrato sódico x 2 H <sub>2</sub> O	8,5 mg
	Agua con propósitos de inyección hasta pH de 6,8 a 7,6	1,0 ml

## ES 2 324 118 T3

### Ejemplo 2

5	hialuronato sódico (PM: $1,5 \times 10^6$ - $3,5 \times 10^6$ Da)	5,0 mg
	ácido cítrico, sin agua	29,5 mg
	citrato sódico x 2 H <sub>2</sub> O	500 mg
10	agua con propósitos de inyección	hasta 50 ml
	pH 6,25	
	109 mOsm/kg	

### 15 Ejemplo 3

20	hialuronato sódico (PM: $1,5 \times 10^6$ - $3,5 \times 10^6$ Da)	10,0 mg
	ácido cítrico, sin agua	0,3 mg
	citrato sódico x 2 H <sub>2</sub> O	50 mg
25	glicerol sin agua	2500 mg
	agua con propósitos de inyección	hasta 100 ml
	pH 7,11	
30	270 mOsm/kg	

En el caso del citrato sódico utilizado de acuerdo con los Ejemplos 1 a 3 se trata de dihidrato de citrato trisódico con calidad de farmacopea. Las formulaciones de acuerdo con los Ejemplos 1 a 3 pueden contener componentes adicionales para el establecimiento de la isotonicidad y para la isohidratación.

35

### Ejemplo 4

40 En este ejemplo, el efecto de curación de gotas oculares, teniendo en cuenta aspectos de manifestación de degeneración calcárea o calcificación en la córnea de gotas oculares que contienen fosfato y sin fosfato de acuerdo con la invención, se comparan entre sí.

Las gotas oculares que contienen fosfato usadas para la comparación tenían la siguiente composición:

45	hialuronato sódico (PM: $1,5 \times 10^6$ - $3,5 \times 10^6$ Da)	1 mg
	sorbitol	27 mg
	tampón fosfato pH 7,2	50 mM
50	agua con propósitos de inyección	hasta 1 ml

55 Las gotas oculares sin fosfato de acuerdo con la invención tenían la siguiente composición:

60	hialuronato sódico (PM: $1,5 \times 10^6$ - $3,5 \times 10^6$ Da)	1 mg
	sorbitol	32 mg
	ácido cítrico sin agua	0,05 mg
	cittrato sódico x 2 H <sub>2</sub> O	8,5 mg
65	agua con propósitos de inyección	hasta 1 ml
	pH 7,2	

## ES 2 324 118 T3

El efecto de curación teniendo en cuenta manifestaciones de degeneración calcárea o calcificación en la córnea del ojo se investigó en córneas que se extrajeron después de enucleación de los ojos de conejos eutanasiados de forma reciente con gas de dióxido de carbono. Después de la retirada de la retina, membrana corioidea, cristalino así como iris, las córneas con restos de la esclerótica se fijaron en una cámara de cultivo en un dispositivo de sujeción. La cámara ocular anterior situada detrás de la córnea (córnea) se llenó después cuidadosamente con medio de cultivo en la cámara del cultivo.

Como medio de cultivo se usó MEM T031-05 de Earle sin suero de la empresa Biochrom, Berlín, Alemania. El valor de pH del medio de cultivo se ajustó con adición de  $\text{NaHCO}_3$  hasta pH 7,2.

El medio de cultivo se sustituyó de forma continua con flujo continuo con un caudal de  $10 \mu\text{l}/\text{min}$ . El volumen promedio de la cámara anterior artificial comprendía, dependiendo de la curvatura de la córnea, de 0,5 a 0,9 ml. Una sustitución del medio de cultivo se realizó, por tanto, a lo largo de un periodo de tiempo de 50 a 90 minutos.

El cultivo de las córneas se realizó en condiciones estériles a  $32^\circ\text{C}$  con humedad de aire del 100% en una incubadora.

Para investigar el efecto de curación teniendo en cuenta las manifestaciones de degeneración calcárea en las córneas, se lesionó, usando una fresadora de dentista (Arkansasschleifer 638XF, empresa Meisinger, Alemania), la superficie de la córnea en forma de cuatro pequeñas erosiones con, respectivamente, aproximadamente de 0,2 a  $1,5 \text{ mm}^2$  de superficie.

Sobre el ápice corneal se dispuso una cánula de goteo, de tal forma que la córnea se irrigó gota a gota de forma céntrica. Con el uso de una microbomba se aplicó por hora una gota de líquido con un volumen de respectivamente aproximadamente  $30 \mu\text{l}$  del medio de cultivo, de las gotas oculares que contienen fosfato o de las gotas oculares sin fosfato.

La irrigación gota a gota de medio de cultivo sirvió como control para la comparación de las córneas tratadas con gotas oculares que contienen fosfato o sin fosfato.

Para poder investigar las manifestaciones de degeneración calcárea en la córnea, las córneas se irrigaron gota a gota adicionalmente con una solución salina que contenía cloruro cálcico con una concentración  $\text{CaCl}_2$  de  $14,58 \text{ mmol/l}$  con una gota ( $30 \mu\text{l}$ )/h. La irrigación gota a gota de la solución salina fisiológica que contenía cloruro cálcico sirvió para la simulación de una secreción lacrimal. La concentración de iones calcio libres se corresponde al contenido de calcio en el líquido lacrimal secretado.

La irrigación gota a gota de gotas oculares o solución de cloruro cálcico se realizó de forma alterna respectivamente con separación de 30 minutos.

Las córneas investigadas eran completamente viables en los ensayos. La viabilidad se midió mediante el valor de pH así como la concentración de glucosa y lactato en el medio de las cámaras de cultivo. Todos los valores fueron constantes a lo largo de la medición.

La medición comprendió respectivamente 4 días.

El resultado con respecto a la degeneración calcárea y curación de las córneas se resume en la Tabla 1.

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 1

Resultado de degeneración calcárea y curación					
Ciclo N°	Córnea N°	Tipo de exposición	Intensidad de degeneración calcárea	Degeneración calcárea presentada ( $\geq 1$ )	Curación [%]
1	HH1	medio	1	sí	49,7
1	HH2	sin fosfato	0	no	89,8
1	HH3	contiene fosfato	4	sí	22
2	HH7	medio	4	sí	97,8
2	HH8	sin fosfato	0	no	100
2	HH9	contiene fosfato	3	sí	92
3	HH13	medio	3	sí	n.d.
3	HH16	contiene fosfato	4	sí	n.d.
3	HH17	sin fosfato	0	no	94,8

Explicación de la Tabla:

- 1) n.d.: no determinado.
- 2) Las indicaciones de la curación en % indican el tamaño de la superficie curada con respecto a la superficie original de la lesión de la córnea.
- 3) La intensidad de la degeneración calcárea se indicó mediante los valores 1 a 5, donde la evaluación se realizó a simple vista y los valores indican las siguientes valoraciones:
  - 0: ninguna manifestación de degeneración calcárea
  - 1: primeras degeneraciones calcáreas se pueden observar a simple vista
  - 2: ligera degeneración calcárea
  - 3: degeneración calcárea de intensidad media
  - 4: degeneración calcárea intensa
  - 5: degeneración calcárea completa

## Figuras

En las Figuras 1 a 9 se muestran imágenes de microfotografías de córneas tratadas y no tratadas con observación al trasluz. Se observan respectivamente las córneas mantenidas en condiciones de cultivo y sujetas así como tratadas de ojos de conejo.

En la Figura 1 se muestra como se aplica la lesión de la córnea mediante el uso de una fresadora de dentista.

En la Figura 2 se muestran las lesiones de la superficie de la córnea, también denominadas abrasión.

En la Figura 3, las lesiones realizadas en la córnea del ojo se hacen más visibles con tinción con fluoresceína.

En la Figura 4 se muestra la córnea lesionada al comienzo del ensayo con las gotas oculares sin fosfato del Ejemplo 4.

En la Figura 5 se muestra la córnea de la Figura 4 después de irrigación gota a gota durante cuatro días con gotas oculares sin fosfato. A partir de la Figura 5 se puede observar que no se produjo ninguna degeneración calcárea de la superficie de la córnea después de irrigación gota a gota durante cuatro días con las gotas oculares sin fosfato.

## ES 2 324 118 T3

En la Figura 6 se muestra la córnea al comienzo del ensayo con las gotas oculares que contienen fosfato del Ejemplo 4.

5 En la Figura 7 se muestra la córnea de la Figura 6 después de irrigación gota a gota durante cuatro días con las gotas oculares que contienen fosfato. A partir de la Figura 7 se puede observar que después de una irrigación gota a gota durante cuatro días con las gotas oculares que contienen fosfato se produjo una intensa degeneración calcárea de la superficie de la córnea.

10 En la Figura 8 se muestra la córnea al comienzo del ensayo de control con medio de cultivo, como se ha descrito en el Ejemplo 4.

15 En la Figura 9 se puede observar la superficie de la córnea de la Figura 8 después de irrigación gota a gota durante cuatro días con medio de cultivo. Como se puede observar a partir de la Figura 9, se produjo una degeneración calcárea de intensidad media a intensa de la superficie de la córnea después de irrigación gota a gota durante cuatro días con medio de cultivo.

### Resultado

20 Se ha demostrado de forma completamente sorprendente que durante el tratamiento de defectos epiteliales en la córnea y/o conjuntiva del ojo con gotas oculares sin fosfato, que contienen un quelante de calcio, no se produce ninguna degeneración calcárea en la superficie de la córnea, es decir, particularmente ninguna inclusión de compuestos de fosfato cálcico.

25 Adicionalmente se ha comprobado de forma sorprendente que la composición farmacéutica sin fosfato de acuerdo con la invención, incluso en ausencia de dexpanthenol, que se usa habitualmente de forma amplia para la curación de heridas, provoca una curación muy buena de córnea lesionada del ojo.

30 A partir de la Tabla 1 se puede observar que las tasas de curación promediadas a lo largo de dos a tres ciclos de ensayo comprendieron en el caso del medio de cultivo el 73,8%, de las gotas oculares que contienen fosfato, el 57% y de las gotas oculares sin fosfato, el 94,9%.

35 A diferencia del tratamiento con las gotas oculares que contienen fosfato, en el que se produjo una degeneración calcárea intensa de la superficie de la córnea con una valoración promedio de aproximadamente 4, no se pudo comprobar ninguna degeneración calcárea de la superficie de la córnea en el caso del uso de gotas oculares sin fosfato.

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Uso de al menos un quelante de calcio y al menos un regulador de la viscosidad oftalmológicamente compatible para la producción de una composición farmacéutica sin fosfato para el tratamiento y/o la prevención de defectos epiteliales en la córnea y/o conjuntiva del ojo.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1,

10 **caracterizado** por que

15 los defectos epiteliales se seleccionan del grupo que consiste en defectos epiteliales provocados por acciones mecánicas y/o químicas, defectos epiteliales después de intervenciones quirúrgicas, defectos epiteliales por trastornos de humectación de la superficie del ojo, defectos epiteliales por tratamiento a largo plazo con composiciones farmacéuticas que contienen conservante o con lentes de contacto.

3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2,

**caracterizado** por que

20 la composición farmacéutica sin fosfato se utiliza para el uso a largo plazo.

4. Uso de acuerdo con la reivindicación 3,

25 **caracterizado** por que

el uso a largo plazo se realiza en glaucomas y en alergias.

30 5. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4,

**caracterizado** por que

35 las inclusiones y/o los depósitos de compuestos de calcio difícilmente solubles en la córnea y/o conjuntiva del ojo, particularmente una calcificación, se evitan y/o reducen.

6. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 2 a 5,

40 **caracterizado** por que

los trastornos de humectación se seleccionan del grupo que consiste en el síndrome de Sjögren, síndrome seco y trastornos de humectación del ojo en portadores de lentes de contacto.

45 7. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 2 a 6,

**caracterizado** por que

50 las intervenciones quirúrgicas se seleccionan del grupo que consiste en intervenciones quirúrgicas en la sección anterior del ojo, extracción de catarata con implante de lente, intervenciones de cirugía refractiva, intervenciones en la córnea y trasplantes de córnea e intervenciones en la conjuntiva.

8. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7,

55 **caracterizado** por que

la composición farmacéutica sin fosfato carece de iones calcio.

60 9. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8,

**caracterizado** por que

65 la cantidad de regulador de la viscosidad comprende de aproximadamente el 0,005% en peso a aproximadamente el 5% en peso, preferiblemente aproximadamente del 0,01% en peso a aproximadamente el 1% en peso, respectivamente, en relación al peso total de la composición farmacéutica sin fosfato.

## ES 2 324 118 T3

10. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9,

**caracterizado** por que

5 el regulador de la viscosidad se selecciona del grupo que consiste en sulfato de condroitina, poliacrilamida, ácido poliacrílico, resinas poliacríticas, polietilenglicol, derivados de celulosa, polisacáridos, polivinilalcohol, polivinilpirrolidona, ácido hialurónico, hialuronatos, derivados de los mismos y mezclas de los mismos.

11. Uso de acuerdo con la reivindicación 10,

10

**caracterizado** por que

15 el ácido hialurónico, el hialuronato y/o sus derivados presentan un peso molecular que se sitúa en un intervalo de aproximadamente 50.000 a aproximadamente 10.000.000 Dalton, preferiblemente de aproximadamente 250.000 a aproximadamente 5.000.000 Dalton.

12. Uso de acuerdo con la reivindicación 10 u 11,

20

**caracterizado** por que

el hialuronato es hialuronato sódico.

13. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12,

25

**caracterizado** por que

el quelante de calcio se selecciona del grupo que consiste en sales de citrato, ácido cítrico, EDTA, EGTA y mezclas de los mismos.

30

14. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 13,

**caracterizado** por que

35

la composición farmacéutica contiene otros adyuvantes farmacéuticos.

15. Uso de acuerdo con la reivindicación 14,

40

**caracterizado** por que

los adyuvantes farmacéuticos se seleccionan del grupo que consiste en sustancias tampón inorgánicas, sustancias tampón orgánicas, sales inorgánicas, sales orgánicas, reguladores de la viscosidad, disolventes, adyuvantes de disolución, aceleradores de disolución, formadores de sales, modificadores de la viscosidad y consistencia, gelificantes, emulsionantes, solubilizantes, humectantes, dispersantes, antioxidantes, conservantes, agentes de carga y vehículos, reguladores de la osmolaridad así como mezclas de los mismos.

45

16. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 15,

50

**caracterizado** por que

la composición farmacéutica sin fosfato está presente en forma de una solución, de gotas, un pulverizador, una suspensión, emulsión, un gel, una pomada, pasta, un polvo, polvo fino, granulado o un comprimido.

55

17. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16,

**caracterizado** por que

la composición farmacéutica sin fosfato no contiene moxaverina, heparina, pantenol y/o ácido pantoténico.

60

18. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 17,

**caracterizado** porque

65

la composición farmacéutica sin fosfato no contiene ningún fármaco adicional.

## ES 2 324 118 T3

19. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 11 a 18,

**caracterizado** por que

5 la composición farmacéutica sin fosfato consiste en al menos un quelante de calcio y al menos un regulador de la viscosidad oftalmológicamente compatible así como opcionalmente un adyuvante farmacéutico o varios adyuvantes farmacéuticos.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



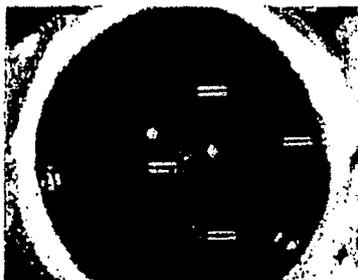
Realización de la abrasión

*Fig. 1*



Abrasión

*Fig. 2*



Tinción con fluoresceína

*Fig. 3*



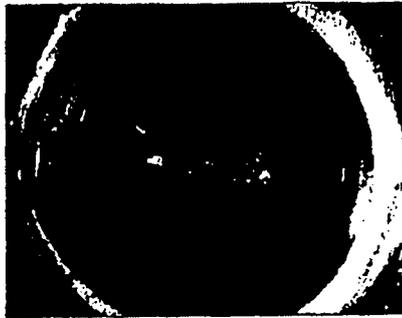
Córnea al comienzo del ensayo

*Fig. 4*



Córnea sin degeneración calcárea después de irrigación gota a gota durante 4 días con gotas oculares sin fosfato

*Fig. 5*



Córnea al comienzo del ensayo

*Fig. 6*



Córnea con degeneración calcárea después de irrigación gota a gota durante 4 días con gotas oculares sin fosfato

*Fig. 7*



Córnea al comienzo del ensayo

*Fig. 8*



Córnea con degeneración calcárea después de irrigación gota a gota durante 4 días con medio

*Fig. 9*