

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 460 578**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/14 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/473 (2006.01)
A61K 31/49 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/60 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2009 E 09748494 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2014 EP 2323642**

(54) Título: **Uso de EDTA+trometamina o de foto-potenciadores, asociados a la riboflavina, para la reticulación de la córnea en el tratamiento del queratocono o de otros trastornos ectásicos de la córnea**

(30) Prioridad:

28.08.2008 IT RM20080472

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.05.2014

(73) Titular/es:

SOOFT ITALIA S.P.A. (100.0%)
Contrada Molino, 17
63833 Montegiorgio (FM), IT

(72) Inventor/es:

STAGNI, MARCELLO;
STAGNI, EDOARDO;
FILIPPELLO, MASSIMO;
CAVALLO, GIOVANNI y
SODO, EUGENIO

(74) Agente/Representante:

TEMIÑO CENICEROS, Ignacio

ES 2 460 578 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

Uso de EDTA+trometamina o de foto-potenciadores, asociados a la riboflavina, para la reticulación de la córnea en el tratamiento del queratocono o de otros trastornos ectásicos de la córnea.

5 La presente invención se refiere al uso de potenciadores de absorción para la preparación de composiciones oftálmicas (en particular colirios) que contienen posiblemente riboflavina, diseñados para impregnar el estroma de la córnea sin tener que proceder, a fin de obtener dicha impregnación, a la eliminación del epitelio de la córnea (desepitelización) en la práctica del tratamiento del queratocono, u otros trastornos ectásicos de la córnea, por medio de 10 la reticulación, y se también refiere a las composiciones oftálmicas correspondientes para la técnica de reticulación de la córnea.

El queratocono es una enfermedad grave de la córnea, puesto que es una distrofia progresiva no inflamatoria que afecta cada año aproximadamente a 50 personas de cada 100.000, por lo general gente joven de entre 10 y 20 años 15 de edad. El queratocono es una enfermedad genética, que se presenta con mayor frecuencia entre las mujeres, y a veces parece estar correlacionada con disfunciones de las glándulas endocrinas (hipófisis y tiroides). Puede afectar a ambos ojos en aproximadamente el 85% de los casos, y tiene una evolución que puede variar de un sujeto a otro.

Al iniciarse esta enfermedad, aparece una curvatura irregular que modifica la potencia refractora de la córnea, 20 produciendo distorsiones de imágenes y una visión cercana y distante confusa. El paciente se queja, en todo caso, de una reducción en la visión, sobre todo, en la visión distante. La visión continúa disminuyendo irreversiblemente, con una necesidad consecuente de cambios frecuentes de lentes y, por esa razón, puede confundirse en primer lugar con una miopía asociada con astigmatismo.

25 Teniendo en cuenta la debilidad estructural congénita del estroma de la córnea, debido a dicha enfermedad, después de algunos años, la córnea tiende progresivamente a desgastarse y adelgazarse hacia el ápice. Ocurre entonces la formación de una curvatura irregular de la córnea, que pierde su forma esférica y asume la forma característica de un cono (queratocono).

30 Mediante el uso de un biomicroscopio se puede apreciar una reducción considerable en el espesor de la córnea en la parte superior del queratocono. Con el tiempo, la parte superior del queratocono se vuelve opaca, debido a una alteración en el nutrimiento de esa parte de la córnea que, en las formas más agudas, puede presentar una curvatura de la córnea de más de 62D, y alcanzar un espesor de córnea de incluso 446 μ m.

35 Si se descuida la enfermedad, la parte superior se puede ulcerar, con la consecuente perforación de la córnea; hay dolor, lagrimo y espasmos de los párpados. Estos cambios de la córnea debidos al queratocono producen una alteración en la disposición de la proteína de la córnea, provocando micro-cicatrices que distorsionan adicionalmente las imágenes y, en algunos casos, previenen el paso de la luz, dando lugar así a una sensación de deslumbramiento problemático, sobre todo en los momentos del día en que el sol está bajo en el horizonte (el amanecer y el 40 atardecer).

Como ya se ha mencionado, a fin de corregir la visión, puede ser necesario cambiar de lentes con frecuencia. Únicamente después, el uso de lentes ha demostrado ser insatisfactorio, se pueden aplicar lentes de contacto rígidas, en las formas más benignas.

45 El problema real surge cuando la córnea afectada por el queratocono sufre un adelgazamiento considerable o si ocurre cicatrización después de las laceraciones de la superficie de la córnea, lo que hace necesario incluso el trasplante quirúrgico de la córnea (queratoplastia).

50 En 2002 se introdujo en Italia la llamada queratoplastia laminar para el tratamiento del queratocono, con la que, en la práctica, no se reemplaza toda la córnea, sino únicamente el espesor externo, es decir, la parte afectada por la enfermedad.

Sin embargo, ya en 1997, en Alemania, en la clínica oftálmica de la Carl Gustaw Carus University de Dresden, se 55 desarrolló una técnica nueva, más segura y menos invasora, denominada "reticulación de la córnea", que utiliza en particular riboflavina, activada por un láser UV; en 2005 se probó esta técnica también en Italia y, en la actualidad se usa ampliamente, con éxito, en diversas clínicas oculares en Italia.

La reticulación de la córnea es un procedimiento poco invasivo, que utiliza riboflavina activada por un láser UV (366

nm); dicho procedimiento es indoloro y se realiza en un hospital ambulatorio. La reticulación permite el refuerzo de la estructura de la córnea afectada por el queratocono, por medio del entretejido, y aumenta sus enlaces (reticulación) entre las fibras del colágeno de la córnea. A partir de los estudios clínicos realizados, este procedimiento ha demostrado ser capaz de reducir el astigmatismo asociado con el queratocono, así como ralentizar la evolución del queratocono o detenerla, evitando así la necesidad del trasplante de la córnea. También otras alteraciones, 5 caracterizadas por ectasia de la córnea, se benefician del tratamiento, usando el procedimiento de reticulación.

Se realiza la reticulación de la córnea aplicando una anestesia local en la córnea, para realizar la abrasión del epitelio de la córnea (des-epitelización), que tiene un diámetro de 8 a 9 mm. Esto va seguido por una instilación 10 frecuente de una solución oftálmica a base de riboflavina al 0,1% seguida, después de 15 minutos, de irradiación con un emisor ultravioleta (UV-A) durante 5 minutos, y después por una nueva instilación y una nueva irradiación, durante un total de 6 ciclos (30 minutos en total).

La riboflavina, en particular el fosfato de riboflavina, que se usa comúnmente en la reticulación de la córnea, es un 15 foto-sensibilizador hidrófilo y que fotopolimeriza la molécula con baja capacidad de difusión a través del epitelio y, por lo tanto, que llega al estroma de la córnea. Por consiguiente, es necesario facilitar su absorción y la inhibición completa del estroma de la córnea antes de iniciar la irradiación con UV-A, por medio de la eliminación del epitelio de la córnea (des-epitelización). Este procedimiento puede crear, si bien raramente, complicaciones al nivel de la 20 córnea, dolor, además de ser un procedimiento que vuelve más difícil la tarea del oculista.

20 Por lo tanto, será deseable mejorar la absorción de la riboflavina, sin tener que recurrir a la des-epitelización de la córnea; obteniendo por tanto una reticulación de la córnea no invasiva, con eliminación o reducción de la anestesia y con una consecuente cicatrización rápida, sin dolor ni posibles complicaciones.

25 Además, también será deseable contar con productos que permitan la fácil absorción epitelial pero que estén provistos de igual o mayor actividad que la riboflavina para determinar la fotosensibilización y la fotopolimerización de las fibrillas de colágeno; preferiblemente, dichos compuestos deben activarse a intensidades de luz cercanas a la visible, a fin de superar los efectos dañinos de los ciclos repetidos de radiación UV necesarios para la activación de la riboflavina.

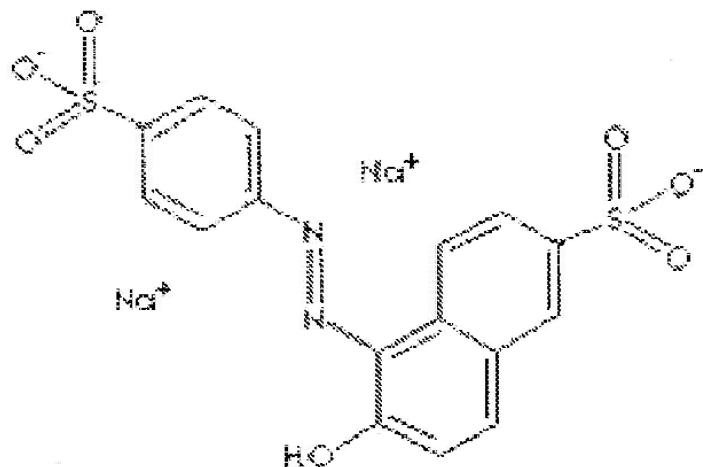
30 30 Se ha descubierto ahora, sorprendentemente, que administrando en la córnea composiciones oftálmicas que contienen potenciadores seleccionados entre:

35 bio-potenciadores (es decir, sustancias que favorecen el paso de la riboflavina o de otras sustancias fotosensibilizadoras y fotopolimerizadoras, a través del epitelio de la córnea, lo que permite la absorción por la propia estroma de la córnea), concretamente EDTA asociada a trometamina, y/o foto-potenciadores (es decir, sustancias fotosensibles y fotopolimerizantes, que pueden absorberse fácilmente por el epitelio y que, como la riboflavina, también pueden activarse por la luz para formar la reticulación de la córnea), concretamente los tintes amarillo de acridina, amarillo de quinidina, azul de 40 metíleno y eritrosina, cuyas estructuras se dan a continuación:

Amarillo de acridina:
absorción útil: 460 nm.

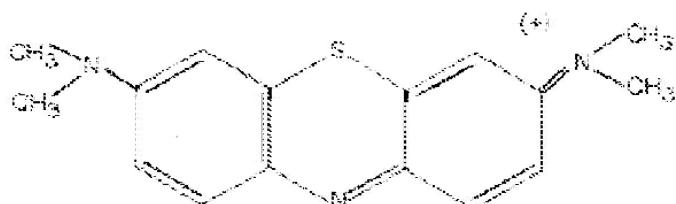


45 Amarillo de quinidina



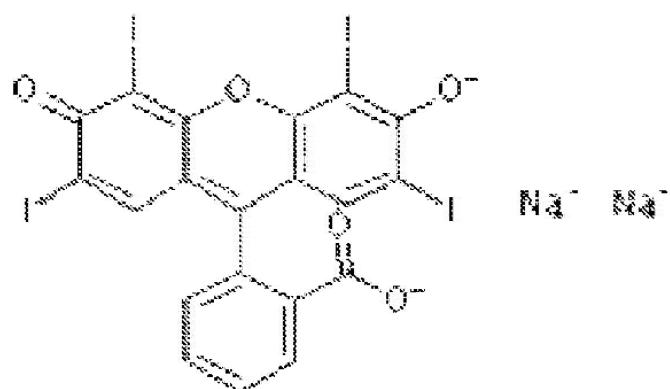
Azul de metileno:
Absorción útil: 668 nm.

5



Eritrosina B
Sal disódica de 2',4',5',7'-tetrayodofluoresceína
Absorción: 525 nm.

10



Fórmula molecular:
C₂₀H₆I₄Na₂O₅

15

Peso molecular:
879,86

asociados a riboflavina, se obtiene una reticulación mejorada de la córnea por medio de una irradiación cercana a la
20 luz visible, que es menos dañina, sin necesidad de des-epitelización.

Por lo tanto, la presente invención contempla el uso de los potenciadores que se han descrito anteriormente, solos o diversamente mezclados entre sí, con riboflavina, para la preparación de composiciones oftálmicas que se van a usar para la reticulación en queratoconos o en otras ectasias de la córnea.

5

Los potenciadores de acuerdo con la presente invención pueden usarse para su aplicación directamente sobre la córnea para la reticulación del queratocono u otras ectasias de la córnea, sin demostrar citotoxicidad.

Otro objetivo de la presente invención son las composiciones oftálmicas que contienen los potenciadores que se han mencionado anteriormente asociados a riboflavina; dicha composición oftálmica puede prepararse de acuerdo con técnicas conocidas y puede contener, en particular:

- uno o más bio-potenciadores con uno o más foto-potenciadores y, posiblemente, riboflavina;
- uno o más bio-potenciadores, posiblemente con riboflavina;
- uno o más foto-potenciadores, posiblemente con riboflavina.

15

Después de la administración ocular de las composiciones que se han descrito anteriormente, que contienen sólo uno o más bio-potenciadores, o bien uno o más foto-potenciadores, se puede aplicar posiblemente en forma directa sobre la córnea una solución de una o más sustancias fotosensibilizadoras y fotopolimerizadoras, en particular, riboflavina.

Los bio-potenciadores de la presente invención están presentes en cantidades apropiadas en todas las composiciones que se han descrito anteriormente, seleccionadas entre el 0,001% en peso y el 5% en peso, con respecto a la composición.

20

En particular, la capacidad potenciadora de la presente formulación depende principalmente de la asociación de EDTA y trometamina, puesto que los dos compuestos forman entre sí un par iónico entre el carboxilo no salificado del EDTA y la trometamina, que tiene una capacidad notable de penetración de las membranas.

25

Los datos experimentales indican que, si la trometamina está presente preferiblemente a un nivel de entre el 0,05% en peso y el 0,5% en peso, y el EDTA está presente preferiblemente a un nivel de entre el 0,05% en peso y el 0,5% en peso, la absorción de la riboflavina es inmediata.

30

Las sustancias fotosensibilizadoras y fotopolimerizadoras (foto-potenciadores), entre las cuales está la riboflavina, de la presente invención, se usan en cantidades apropiadas, seleccionadas entre el 0,001% en peso y el 1% en peso con respecto a la composición.

35

Además, la riboflavina que se usa preferiblemente en la presente invención es fosfato de riboflavina en cantidades apropiadas en todas las composiciones que se han descrito anteriormente; en particular, preferiblemente, está presente a un nivel de entre el 0,05% en peso y el 0,3% en peso de la composición de la presente invención.

40

Las composiciones oftálmicas de la presente invención pueden prepararse en la forma técnica de colirios, gotas para los ojos, lavados oftálmicos, ungüentos, y en cualquier caso, en todas las formas técnicas farmacéuticas que permitan una aplicación a la córnea, de acuerdo con técnicas conocidas. En lo sucesivo en el presente documento se dan ejemplos, que se proporcionan a modo de ilustración.

En las formulaciones indicadas a continuación, la dosificación de los componentes individuales se expresa en porcentaje en peso.

50 EJEMPLO 1

SOLUCIÓN PERMEABILIZANTE Dextrano T500 EDTA AL 0,1% Polisorbato 80 al 1% Trometamina al 0,1%	3
Ingredientes	% p/p
Dextrano T500	15
EDTA sódico	0,1
Polisorbato 80 al 1%	1

Trometamina	0,1
Fosfato sódico monobásico dihidratado	0,067
Fosfato sódico dibásico dihidratado	0,285
NaCl	0,00
Agua destilada	Hasta 100 g
Isotonicidad: Hipotónica	142 MOs
PH	7,2
Filtración esterilizada	Sí

EJEMPLO 2

SOLUCIÓN PERMEABILIZANTE	4
Dextrano T500	
EDTA al 0,1% Trometamina al 0,1%	
Ingredientes	% p/p
Sal sódica de fosfato de riboflavina dihidratada	0,147
Dextrano T500	15
EDTA sódico	0,1
Trometamina	0,1
Fosfato sódico monobásico dihidratado	0,067
Fosfato sódico dibásico dihidratado	0,285
NaCl	0,00
Agua destilada	Hasta 100 g
Isotonicidad: Hipotónica	142 MOs
PH	7,2
Filtración esterilizada	Sí

5 EJEMPLO 3

SOLUCIÓN PERMEABILIZANTE	5
Dextrano T500	
EDTA al 0,1% Trometamina al 0,1%	
Ingredientes	% p/p
Dextrano T500	15
EDTA sódico	0,2
Trometamina	0,2
Fosfato sódico monobásico dihidratado	0,067
Fosfato sódico dibásico dihidratado	0,285
NaCl	0,00
Agua destilada	Hasta 100 g
Isotonicidad: Hipotónica	142 MOs
PH	7,2
Filtración esterilizada	Sí

Obsérvese que, cuando la concentración de trometamina aumenta, es necesario aumentar el NaH_2PO_4 lo suficiente para garantizar un pH de 7-7,2.

10

EJEMPLO 4

Preparación	E
FOSFATO DE RIBOFLAVINA al 0,147 p/p	
Dextrano T500	
Amarillo de quinolina al 0,050%	
Ingredientes	% p/p
Sal sódica de fosfato de riboflavina dihidratada	0,147
Dextrano T500	20
Amarillo de quinolina	0,050

Fosfato sódico monobásico dihidratado	0,067
Fosfato sódico dibásico dihidratado	0,285
NaCl	0,00
Agua destilada	Hasta 100 g
Isotonicidad: Hipotónica	139 mMOs
PH	7,2
Filtración esterilizada	Sí

EJEMPLO 5

Preparación FOSFATO DE RIBOFLAVINA HIPOTÓNICO al 0,147 p/p Dextrano T500 Amarillo de acridina al 0,050%	F
Ingredientes	% p/p
Sal sódica de fosfato de riboflavina dihidratada	0,147
Dextrano T500	20
Amarillo de acridina	0,050
Fosfato sódico monobásico dihidratado	0,067
Fosfato sódico dibásico dihidratado	0,285
NaCl	0,00
Agua destilada	Hasta 100 g
Isotonicidad: Hipotónica	139 mMOs
PH	7.1
Filtración esterilizada	Sí

5 EJEMPLO 6

Preparación FOSFATO DE RIBOFLAVINA HIPOTÓNICO al 0,147 p/p Dextrano T500 Eritrosina B al 0,050%	G
Ingredientes	% p/p
Sal sódica de fosfato de riboflavina dihidratada	0,147
Dextrano T500	20
Eritrosina B	0,050
Fosfato sódico monobásico dihidratado	0,067
Fosfato sódico dibásico dihidratado	0,285
NaCl	0,00
Agua destilada	Hasta 100 g
Isotonicidad: Hipotónica	139 mMOs
PH	7.1
Filtración esterilizada	Sí

EJEMPLO 7

Preparación FOSFATO DE RIBOFLAVINA 0,147 p/p	H
Dextrano T500	
Azul de metileno 0,050%	
Ingredientes	% en peso/peso
Sal sódica de fosfato de riboflavina dihidratada	0,147
Dextrano T500	20
Azul de metileno	0,050
Fosfato sódico monobásico dihidratado	0,067
Fosfato sódico dibásico dihidratado	0,285
NaCl	0,00

Agua destilada	Hasta 100 g
Isotonicidad: hipotónica	139 mMOS
PH	7,1
Filtración esterilizada	Sí

Se debe hacer hincapié en que las formulaciones 1 a 7 también pueden ser isotónicas o incluso hipertónicas con la adición de suficiente cloruro sódico (u otro osmolito) para conseguir dicho propósito.

REIVINDICACIONES

1. Uso de EDTA asociado a trometamina, y/o uno o más foto-potenciadores seleccionados entre: amarillo de acridina, amarillo de quinidina, azul de metileno, eritrosina, para la preparación de composiciones oftálmicas para el procedimiento de reticulación de la córnea en el tratamiento del queratocono o de otros trastornos ectásicos de la córnea, en el que la composición comprende riboflavina o fosfato de riboflavina.
2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los bio-potenciadores están presentes en una cantidad seleccionada de entre el 0,0001-5% en peso con respecto a la composición; en particular, EDTA está entre 0,001 y el 1% en peso, la trometamina está entre el 0,001 y el 2% en peso.
3. Uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que EDTA está presente en una cantidad de entre el 0,05 y el 0,5% en peso y la trometamina en una cantidad de entre el 0,05 y el 0,5% en peso.
4. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que los foto-potenciadores están presentes en una cantidad de entre el 0,001 y el 1% en peso, y el fosfato de riboflavina está presente en una cantidad entre el 0,05 y el 0,3% en peso.
5. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el fosfato de riboflavina está presente en una cantidad de entre el 0,05 y el 0,3% en peso.
6. Composición oftálmica que comprende EDTA asociado a trometamina, y/o uno o más foto-potenciadores seleccionados entre: amarillo de acridina, amarillo de quinidina, azul de metileno, eritrosina, para su uso en el procedimiento de reticulación de la córnea en el tratamiento del queratocono o de otros trastornos ectásicos de la córnea, en la que el EDTA asociado a trometamina está presente con uno o más foto-potenciadores y riboflavina, o en la que el EDTA asociado a trometamina está presente con riboflavina, o en la que uno o más foto-potenciadores están presentes con riboflavina.
7. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que los bio-potenciadores están presentes en una cantidad seleccionada entre el 0,0001-5% en peso con respecto a la composición, en particular el EDTA está entre el 0,001 y el 1% en peso, la trometamina está entre el 0,001 y el 2% en peso.
8. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que EDTA está presente en una cantidad entre el 0,05 y el 0,5% en peso, y la trometamina en una cantidad entre el 0,05 y el 0,5% en peso.
9. Composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en la que los foto-potenciadores están presentes en una cantidad de entre el 0,001 y el 1% en peso, y el fosfato de riboflavina está presente en una cantidad de entre el 0,05 y el 0,3% en peso.
10. Composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en la que el fosfato de riboflavina está presente en una cantidad de entre el 0,05 y el 0,3% en peso.
11. Uso de acuerdo de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que la composición oftálmica es un colirio.
12. Composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6-10, en la que la composición es un colirio.