

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 539**

51 Int. Cl.:

A61K 31/714 (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01)
A61K 31/185 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2010 E 10165945 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2015 EP 2263648**

54 Título: **Composición oftálmica**

30 Prioridad:

15.06.2009 IT RM20090102 U

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

09.06.2015

73 Titular/es:

**ALFA INTES INDUSTRIA TERAPEUTICA
SPLENDORE S.R.L. (100.0%)
Via fratelli Bandiera, 26
Casoria, IT**

72 Inventor/es:

GELSOMINO, LUCIA

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 537 539 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 oftálmica

- 5 La presente invención se refiere a una composición oftálmica, en particular para la estabilización de la película del lagrimal, la cicatrización corneal, la restauración del contenido salino de la lágrima, y la osmoprotección, que contiene una disolución acuosa estabilizada de cobalamina.
- 10 Se conocen, y se encuentran disponibles en el mercado, preparaciones oftálmicas con una base de cobalamina (vitamina B12), específicamente cianocobalamina, que podría parecer, sin embargo, que presentan la desventaja de causar una sensación de ardor problemática tras la instilación.
- 15 Por otra parte se ha informado en la bibliografía de que la cianocobalamina se descompone cuando se expone a la luz y presenta una estabilidad óptima en disolución acuosa a un pH entre 4,5 y 5,0. Dichos valores están fuera, o en el límite, del intervalo de pH tolerado por el ojo, sobre todo en el caso de administraciones repetidas y continuas. Por otra parte, a diferentes valores de pH, la cianocobalamina no es estable, y una preparación que contenga cianocobalamina se volvería ineficaz.
- 20 El documento FR2849378-A1 describe una composición nutritiva acuosa para su uso como medicamento oftalmológico que comprende aminoácidos, vitaminas, elementos vestigiales y sales de metales y no comprende factores de crecimiento celular, ni extractos celulares ni fármacos. En algunas realizaciones, la composición comprende cianocobalamina y hialuronato de sodio y tiene un pH de 7,3-7,5.
- 25 El documento WO2008/001872 describe una composición oftálmica que contiene ácido algínico y/o una sal del mismo combinado con ácido hialurónico y/o una sal del mismo. En algunas realizaciones, la composición comprende adicionalmente cianocobalamina y tiene un pH entre 5 y 9.
- 30 En este momento no se encuentra disponible en la práctica una preparación oftálmica basada en cobalamina que no solo sea eficaz, sino que sea estable y no cause sensaciones de ardor o irritación para el sujeto tratado.
- 35 Un propósito de la presente invención es proporcionar una composición oftálmica que contenga cobalamina que no tenga las desventajas de la técnica conocida presentada anteriormente. En particular, un propósito de esta descripción es proporcionar una composición que sea totalmente eficaz en oftalmología, en particular para la estabilización de la película del lagrimal, la cicatrización corneal, la restauración del contenido salino de la lágrima, y al mismo tiempo sea estable y presente una elevada tolerabilidad ocular, esto es, pueda ser instilada en el ojo, en gotas, sin causar prácticamente ninguna sensación de ardor o con una sensación de ardor que sea mucho menos grave que la de las preparaciones conocidas.
- 40 La presente invención por consiguiente, hace referencia a una composición oftálmica, en particular para la estabilización de la para la estabilización de la película corneal, la cicatrización corneal, la restauración del contenido salino de la lágrima, y la osmoprotección, como se define en términos esenciales en la Reivindicación 1 adjunta y, por lo que se refiere a sus características adicionales, en las reivindicaciones dependientes.
- 45 De acuerdo con la invención, la cobalamina (y específicamente la cianocobalamina) se formula a los valores de pH más bajos compatibles con la administración ocular, pero con una estabilidad suficiente para su uso y sin que presente la desventaja de la sensación de ardor tras la instilación.
- 50 La composición de acuerdo con la invención se caracteriza por lo tanto por una combinación concreta de principios activos (principalmente: cobalamina, ácido hialurónico y/o sus sales, y también taurina) y excipientes (tales como, por ejemplo: sorbitol, citrato trisódico, sustancias estabilizadoras del pH, etc.), que, al actuar sinérgicamente, son capaces de estabilizar químicamente la (ciano)cobalamina a un pH en el intervalo de 6,0 a 7,5, preferiblemente de 7,0 a 7,4, garantizando una excelente tolerabilidad ocular.
- 55 La composición de hecho **se caracteriza porque** causa muy poca sensación de ardor o incluso ninguna sensación de ardor en absoluto (en particular a un pH de 7,0 a 7,4) después de la instilación del producto, un hecho que es fundamental para la conformidad del paciente.
- 60 Este hecho tiene una importancia extrema dado que los pacientes para los cuales está concretamente indicada la composición de acuerdo con la invención tienen los ojos irritados y por consiguiente sienten cualquier factor irritante en un grado amplificado.
- La composición de acuerdo con la invención presenta los siguientes aspectos particularmente favorables:

1. Restauración del contenido salino de la lágrima y de la osmoprotección.

La composición de acuerdo con la invención, gracias a la composición salina concreta, y posiblemente a una ligera hipotonía, es capaz de restaurar y mantener a niveles fisiológicos las concentraciones de importantes iones esenciales, tales como sodio, potasio, y magnesio.

La razón molar de Na⁺/K⁺ del fluido lagrimal es fisiológicamente de aproximadamente 5,5, mientras en los síndromes de ojo seco dicha razón aumentan a favor del sodio hasta valores de 5,7 y más allá.

La composición de acuerdo con la invención se formula preferiblemente con una razón de Na⁺/K⁺ de aproximadamente 5,20, que, junto con la ligera hipotonía de aproximadamente 240 mOsm/L, es capaz de normalizar, en los casos de "ojo seco", los niveles de Na⁺ y K⁺ la osmolaridad a valores fisiológicos después de solo unas pocas administraciones.

2. Estabilización de la película lagrimal y cicatrización corneal.

La composición de acuerdo con la invención, gracias al uso de productos naturales, es capaz de estabilizar la película lagrimal y coadyuvar a los procesos fisiológicos de reparación de tejidos de la superficie ocular.

En particular, la cianocobalamina, presente fisiológicamente en el humor acuoso, es capaz de coadyuvar a la cicatrización corneal y estimular la proliferación del epitelio corneal.

El hialuronato de sodio, gracias a las propiedades mucomiméticas y pseudoplásticas, es capaz de estabilizar la película lagrimal produciendo una capa viscoelástica protectora que reduce la fricción y las tensiones causadas por los movimientos oculares, acelerando de ese modo la curación de las queratitis de la superficie.

Se ha demostrado en estudios pre-clínicos que la taurina, que se encuentra normalmente presente en la córnea, es eficaz al favorecer los procesos normales de la cicatrización corneal y al reducir la turbidez subepitelial después de la fotoqueratotomía por láser de excímeros.

La posible adición de gel de aloe vera, una sustancia natural de origen vegetal, acelera los tiempos de reparación corneal después de una queratotomía fotorrefractiva con láser de excímeros en ser humano en la medida en que contiene sustancias que se ha demostrado que son capaces de coadyuvar al hialuronato de sodio.

En la práctica, en el mercado, como en la bibliografía, no existen otras formulaciones oftálmicas que posean la asociación equilibrada concreta de principios activos (hialuronato de sodio, cianocobalamina, taurina) y de excipientes (sorbitol, citrato trisódico, NaCl, KCl, MgCl₂, agentes estabilizadores del pH, tales como trometamol, fosfatos de sodio, etc.) presente en la composición de acuerdo con la invención.

Dichas sustancias, al cooperar sinérgicamente, contribuyen a obtener una formulación que es:

- i) químicamente estable;
- ii) bien tolerada a nivel ocular;
- iii) capaz de estabilizar la película del lagrimal y normalizar su composición salina;
- iv) adecuada para coadyuvar a los procesos reparadores de la córnea.

La invención se describe adicionalmente en los siguientes ejemplos no limitantes de realización, que presentan las respectivas formulaciones de composiciones de acuerdo con la invención.

En los diferentes ejemplos, las sustancias utilizadas para ajustar y estabilizar el pH de las composiciones (trometamol, fosfato dibásico de sodio dodecahidratado, etc.) se utilizan en una cantidad tal que se obtengan composiciones que tengan un pH comprendido entre aproximadamente 7,00 y aproximadamente 7,20. Asimismo se proporciona el valor de pH detectado realmente.

Ejemplo 1

Componente	Cantidad (mg/100 ml)
Hialuronato de sodio	500
Cianocobalamina	50
Taurina	500
Polvo de gel de aloe vera 200:1	5 ^(*)
Sorbitol	500
Citrato trisódico x 2 H ₂ O	140

ES 2 537 539 T3

Componente	Cantidad (mg/100 ml)
NaCl	400
KCl	100
MgCl ₂ x 6 H ₂ O	25
Trometamol	7
H ₂ O (agua para inyectables)	Según se requiera para alcanzar 100
(*) 5 mg corresponden a 1 g de gel fresco - pH: 7,15 - osmolaridad: 243 mOsm/L	

Ejemplo 2

Componente	Cantidad (mg/100 ml)
Hialuronato de sodio	500
Cianocobalamina	50
Taurina	500
Sorbitol	500
Citrato trisódico x 2 H ₂ O	140
NaCl	370
KCl	96
MgCl ₂ x 6 H ₂ O	25
Fosfato dibásico de sodio dodecahidratado	120
Fosfato dibásico de sodio dodecahidratado	10
H ₂ O (agua para inyectables)	Según se requiera para alcanzar 100
- pH: 7,20 - osmolaridad: 242 mOsm/L	

5 Se prepararon composiciones adicionales variando las concentraciones de los diferentes componentes en el intervalo resumido más abajo:

Otros ejemplos

Componente	Cantidad (mg/100 ml)
Hialuronato de sodio	400-600
Cianocobalamina	40-60
Taurina	400-600
Sorbitol	400-600
Citrato trisódico x 2 H ₂ O	120-160
NaCl	300-400
KCl	80-120
MgCl ₂ x 6 H ₂ O	20-30

ES 2 537 539 T3

Componente	Cantidad (mg/100 ml)
Fosfato dibásico de sodio dodecahidratado	100-150
Fosfato dibásico de sodio dodecahidratado	5-15
H ₂ O (agua para inyectables)	Según se requiera para alcanzar 100
- pH: entre 6,00 y 7,50 (preferiblemente entre aproximadamente 7,15 y aproximadamente 7,25) - osmolaridad: entre 220 y 260 mOsm/L - razón molar Na ⁺ /K ⁺ : entre 5,0 y aproximadamente 5,5	

5 Debe entenderse que las concentraciones de los diversos componentes se proporcionan solamente a modo de ejemplo indicativo y se pueden variar de tal manera que en cualquier caso la disolución acuosa resultante tiene los valores de pH indicados, al menos entre 6,00 y 7,50, preferiblemente entre 7,00 y 7,40, y más preferiblemente entre aproximadamente 7,0 y aproximadamente 7,2.

También los componentes indicados pueden ser remplazados por otros, o pueden no estar presentes.

10 Por ejemplo, incluso aunque principalmente se ha sometido a ensayo la cianocobalamina, se pueden utilizar otras formas de cobalamina; en lugar de o junto con hialuronato de sodio se pueden utilizar otras sales o derivados de ácido hialurónico o el propio ácido; se pueden añadir sodio, potasio y magnesio en otras formas distintas de cloruros; las sustancias estabilizadoras de pH pueden ser diferentes de las indicadas.

15 Finalmente, se entiende que se pueden realizar otras modificaciones y variaciones en la composición descrita en la presente memoria, sin apartarse de ese modo del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición oftálmica, en particular para la estabilización de la película corneal, la cicatrización corneal, la restauración del contenido salino de la lágrima, y la osmoprotección, **caracterizada por** comprender una disolución acuosa que contiene cobalamina, ácido hialurónico y/o una o más sales de ácido hialurónico, y taurina, y una o más sustancias estabilizadoras del pH para mantener la composición a un pH comprendido entre aproximadamente 6,0 y aproximadamente 7,5.
- 10 2. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1, que tiene un pH comprendido entre aproximadamente 7,00 y aproximadamente 7,40.
3. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, en donde la cobalamina es cianocobalamina.
- 15 4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que contiene hialuronato de sodio.
5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que contiene sorbitol.
- 20 6. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las sustancias estabilizadoras de pH son fosfatos.
7. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las sustancias estabilizadoras incluyen fosfato de sodio.
- 25 8. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que contiene sales, en particular cloruros de sodio, potasio y/o magnesio.
- 30 9. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una razón molar de Na⁺/K⁺ comprendida entre aproximadamente 5,0 y aproximadamente 5,5 y preferiblemente alrededor de 5,20.
10. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una osmolaridad entre aproximadamente 220 y aproximadamente 260 mOsm/L.
- 35 11. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la cobalamina tiene una concentración de aproximadamente 0,40 a 0,60 mg/ml.
12. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que contiene sal de ácido hialurónico a una concentración de aproximadamente 4,00 a 6,00 mg/ml y taurina a una concentración de aproximadamente 4,00 a 6,00 mg/ml.
- 40 13. La composición oftálmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en la estabilización de la película del lagrimal, la cicatrización corneal, la restauración del contenido salino de la lágrima, y la osmoprotección.
- 45

50