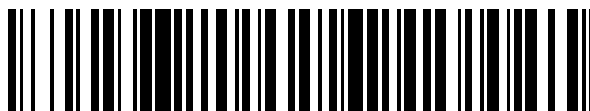


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 263**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/525 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2012 E 12813534 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2015 EP 2770979**

54 Título: **Composición de reticulación mejorada administrada por iontoforesis, útil para el tratamiento de queratocono**

30 Prioridad:

25.10.2011 IT RM20110560

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

22.09.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FOSCHINI, FULVIO;
STAGNI, MARCELLO;
LUCIANI, GIULIO y
ROY, PIERRE**

74 Agente/Representante:

TEMIÑO CENICEROS, Ignacio

ES 2 546 263 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 de reticulación mejorada administrada por iontoforesis, útil para el tratamiento de queratocono.

- 5 La presente invención se refiere al campo médico farmacéutico y, más específicamente, al campo de las preparaciones para uso tópico oftálmico que se van a administrar por medio de iontoforesis, para realizar la reticulación (CXL) del colágeno de la córnea, útil en el tratamiento de queratocono, en particular, una formulación mejorada de una composición oftálmica que contiene riboflavina.
- 10 La reticulación del colágeno, inducida por riboflavina y UV-A, es una práctica ampliamente usada en oftalmología; consiste en la fotopolimerización de las fibrillas estromales de colágeno, con el propósito de aumentar su rigidez y su resistencia a la queratoectasia progresiva del queratocono a través de la acción combinada de un fotosensibilizador y una sustancia absorbente de luz, precisamente la riboflavina, mediante irradiación con luz ultravioleta de un iluminador del tipo UV-A.
- 15 El fin de la presente invención es proporcionar una solución oftálmica de riboflavina, como agente de reticulación mejorado, que se va a administrar por medio de iontoforesis en la práctica del tratamiento de queratocono, u otras enfermedades ectáticas de la córnea que tienen características mejoradas de permeación y penetración en el estroma corneal, reduciendo considerablemente el tiempo requerido para el tratamiento y mejorando los resultados funcionales y terapéuticos.
- 20

De manera similar al cerebro, el ojo está protegido por barreras biológicas (la barrera sangre-ojo, la barrera sangre-humor vítreo) que dificultan la administración de medicamentos en una concentración suficiente, especialmente en los segmentos posteriores del ojo. A través de la vía sistémica (mediante administración oral o intravenosa)

25 únicamente se puede suministrar a los tejidos interiores del ojo una pequeña fracción de la cantidad inicial del fármaco, de modo que esto es insuficiente.

- Dado que la aplicación tópica de gotas para los ojos falla en el tratamiento del segmento posterior del ojo, la penetración es muy limitada (normalmente menos del 5 por ciento), se han desarrollado técnicas para la
- 30 administración local de medicamentos para el ojo, y son objeto de estudios continuos e intensos para mejorar su eficiencia. La inyección directa alrededor del globo ocular (peribulbar, retrobulbar) o dentro del globo ocular (intraocular), es muy traumática. La terapia fotodinámica, que consiste en la inyección del medicamento y su activación sistémica *in situ* usando un láser a longitudes de onda específicas, aprovecha la transparencia de la córnea, pero tiene la desventaja de que el paciente debe permanecer en la oscuridad, el medicamento debe
- 35 modificarse por la adición de un agente fotosensibilizador que impide que el principio activo actúe antes de ser activado por la luz, también requiere el uso de instrumentación especial y costosa, a fin de ponerlo en práctica. También se han desarrollado numerosos dispositivos diseñados para llevar medicamentos, de una manera continua o programada, mediante el uso de depósitos de medicamento situados en la superficie del ojo; por lo tanto, dichos dispositivos no son invasivos, o en la forma de lentes o de aros en el saco conjuntival. Sin embargo, el paso de la
- 40 sustancia al segmento posterior del ojo es limitado; por consiguiente, el uso de esos dispositivos está limitado al tratamiento de patologías del segmento ocular anterior, por ejemplo, para el tratamiento de la conjuntivitis. Los implantes intraoculares para la liberación programada de medicamentos, colocados quirúrgicamente en el humor vítreo, tienen el riesgo grave de dañar la retina por contacto, puesto que se requieren incisiones de un tamaño relativamente grande (5 mm) para colocar el implante. Otro inconveniente significativo se refiere a la posible
- 45 necesidad de reemplazar el implante, o de intervenir para interrumpir o modificar el tratamiento en función de cómo responde la enfermedad al tratamiento.

- Con el fin de mejorar la absorción de la riboflavina por la córnea, usada comúnmente como fotosensibilizador y agente de curación en el proceso de reticulación de la córnea, sin tener que recurrir a la eliminación del epitelio
- 50 corneal, y para obtener de tal manera una reticulación corneal no invasiva, eliminando o reduciendo la anestesia y dando como resultado una cicatrización más rápida, la solicitud de patente WO 2010/023705 ha sugerido el uso de potenciadores de la absorción, incluyendo EDTA asociado a trometamina y/o sales de EDTA asociadas a trometamina, para formar una composición oftálmica administrada en forma de gotas para los ojos, que se va a instilar sobre la superficie de la córnea.

- 55 Otra posible solución es usar iontoforesis ocular.

Esta es otra técnica para administrar principio activos con acción terapéutica que permite reducir la mayor parte de las desventajas de otras técnicas para administración ocular. De hecho, posibilita, de manera no invasiva, alcanzar

concentraciones y tiempos de residencia en el ojo y, por lo tanto, eficiencias de transferencia iguales a, o mayores que, las obtenidas con otras técnicas del estado de la técnica.

5 El principio que sustenta la iontoforesis implica la aplicación de un campo eléctrico a una composición de electrolito que contiene al menos un medicamento, a fin de transportar el medicamento o los medicamentos en el cuerpo a través de las membranas biológicas. La técnica se ha usado clínicamente desde hace mucho en dermatología, en el tratamiento de trastornos osteoarticulares, pero más recientemente ha demostrado ser particularmente adecuada para transferir principio activos y fármacos a los ojos.

10 Sin embargo, debido a que el ojo es extremadamente diferente de la mayoría de los órganos de las demás partes del cuerpo, la iontoforesis ocular debe presentar especificidades técnicas diferentes de las de otros tipos de iontoforesis (intensidad y densidad de corriente, duración y control del campo eléctrico aplicado, aspectos físicos de las sustancias químicas que se van a administrar, fenómenos electroquímicos que se producen en la solución durante la administración).

15

En particular, la solicitud de patente internacional WO 2011/130356 reivindica un método para activar la reticulación en al menos un componente del ojo, que comprende el transporte del agente de reticulación cargado eléctricamente al componente ocular, empujándolo profundamente usando el proceso iontoforético y la activación del agente de reticulación que transporta un elemento de iniciación al elemento del globo ocular; donde el elemento del globo ocular es la córnea, el limbo, la esclerótica y la retina. De acuerdo con las enseñanzas de dicha solicitud de patente, el agente de reticulación, tal como la riboflavina, puede combinarse en diversas concentraciones, con otros agentes, tales como EDTA, cloruro de benzalconio, o un alcohol, para promover la transferencia adicional a través de la superficie de la córnea. Sin embargo, la descripción no define las cantidades ni las concentraciones de los diversos componentes del agente de reticulación.

20

Existe un debate actual, en el campo oftálmico, acerca de la mejor manera de transferir la riboflavina a la córnea para realizar la reticulación del colágeno corneal; los resultados de los estudios clínicos indican que la aplicación iontoforética de la riboflavina debe disminuir el tiempo de procesamiento y eliminar el recurso de la eliminación del epitelio corneal antes del tratamiento. La publicación en Internet del documento de George Waring: "Old technique, new delivery", Ophthalmology Times Conference Brief, 22 de octubre de 2011, URL: <http://ophthalmologytimes.modernmedicine.com/ophthalmologytimes/ModernMedicine+Now/Old-technique-new-delivery/ArticleStandard/Article/detail/745363>, desvela que el tratamiento iontoforético que acelera la transferencia de la riboflavina elimina la necesidad de eliminar el epitelio corneal.

25

Los solicitantes de la presente solicitud de patente ya han descrito en la solicitud de patente WO 2012/095877, presentada el 12.01.2011, el uso de la iontoforesis para administrar composiciones oftálmicas, preferiblemente que contienen riboflavina u otros agentes promotores de reticulación, diseñados para permear el estroma corneal en la práctica de la reticulación en la córnea del colágeno, en el tratamiento de queratocono y otras afecciones ectáticas del ojo. Debido al aumento de la eficiencia de transferencia promovida por la corriente eléctrica, el tiempo de administración se reduce significativamente y el procedimiento es mucho más cómodo para el paciente.

30

Las composiciones oftálmicas descritas en la solicitud de patente que se ha mencionado anteriormente están diseñadas específicamente para aumentar su capacidad de transferencia dentro de y a través del ojo, por medio de la iontoforesis. En particular, las composiciones descritas se basan en riboflavina, entre el 0,1 y el 1 %, u otros agentes de reticulación que, al mismo tiempo, también están caracterizados por propiedades tamponantes, tales como fosfato sódico. De tal manera, las composiciones descritas mejoran la permeación y la penetración en el estroma corneal sin tener que proceder a la eliminación del epitelio corneal en el tratamiento de queratocono, u otras enfermedades ectáticas de la córnea, por medio de reticulación corneal. De acuerdo con dicha solicitud de patente, las soluciones oftálmicas que se van a transferir por medio de iontoforesis deben tener un valor inicial de pH en el intervalo de entre 5 y 8 con el fin de actuar como agente tamponante, y alcanzar un valor final no superior a 9. Además, la presencia de dextrano garantiza una buena adhesividad a la superficie ocular, asegura un mejor contacto y, por lo tanto, una mejor permeación del estroma corneal por la solución de riboflavina.

35

Sin embargo, a pesar de la mejora considerable proporcionada por la administración iontoforética ocular, siempre se sigue sintiendo la necesidad de mejorar la eficacia de la transferencia ocular por medio de iontoforesis, con el fin de reducir adicionalmente los riesgos de causar quemaduras, irritaciones y fenómenos de toxicidad general en los tejidos lo que, a la larga, puede limitar la aplicación de la iontoforesis ocular. Sería deseable reducir adicionalmente el tiempo para conseguir que la iontoforesis reduzca los riesgos potenciales durante la ejecución del proceso y mejorar la comodidad del paciente.

40

45

50

55

Los parámetros sobre los que un experto es capaz de intervenir a fin de mejorar la eficacia y el éxito del procedimiento iontoforético ocular son muchos y de diferente naturaleza, de hecho, se refieren a: el área de aplicación del campo eléctrico, la esclerótica en lugar de la córnea, esta última, particularmente delicada; la reducción al mínimo de la densidad del campo eléctrico, el área de aplicación y el área del electrodo; el control de la intensidad del campo eléctrico aplicado a fin de obtener una buena reproducibilidad; la limitación de la aplicación; y, finalmente, las características de la solución que se va a transferir.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

10

Por lo tanto, el objeto de la presente invención es proporcionar nuevas formulaciones, útiles para el tratamiento de queratocono, basadas en riboflavina, adecuadas para administrarse por iontoforesis, caracterizadas por una mejor penetración transepitelial en el estroma corneal, en comparación con las formulaciones del estado de la técnica.

15 La capacidad mejorada de permeación y penetración en el estroma corneal, sin tener que proceder a la eliminación del epitelio corneal en la práctica del tratamiento de queratocono, o de otras enfermedades ectáticas de la córnea, por medio de reticulación corneal, se evaluó en función del aumento en la rigidez corneal del ojo tratado con las formulaciones objeto de la presente invención, en comparación con la técnica anterior.

20 Por lo tanto, un objeto de la invención es proporcionar una formulación de un producto específico basado en riboflavina, adecuado para la permeación de la córnea, en vista del tratamiento CXL, que tiene que transferirse a la córnea por medio de iontoforesis y posteriormente irradiarse mediante luz UV. Más particularmente, es un objeto de la presente invención proporcionar soluciones particularmente adecuadas para administrarse por iontoforesis, que tienen valores de pH y osmolaridad capaces de asegurar un flujo osmótico óptimo y en la dirección apropiada con respecto a la transferencia de la solución de riboflavina, que debe operar la reticulación de las fibras de colágeno del estroma corneal en respuesta a la irradiación con UV.

Debido a que la iontoforesis es sustancialmente la promoción de un movimiento de una sustancia con carga a través de una membrana biológica mediante la aplicación de un campo eléctrico, la osmolaridad y el pH son muy importantes y son parámetros físicos determinantes de la eficacia de la transferencia por medio de iontoforesis de una solución. Cuando se aplica el campo eléctrico a través de una membrana y produce el movimiento del disolvente que lleva las especies neutras o iónicas, se establece un flujo electroosmótico que es proporcional a la concentración de la especie iónica y neutra del principio activo que se va a transferir. La dirección del flujo electroosmótico tiene lugar en dirección de los contraiones de la carga de la membrana. Al valor de pH fisiológico (pH = 7,4), la piel, como la mayoría de las membranas biológicas, incluyendo la córnea y la esclerótica, tiene carga negativa. Por lo tanto, la corriente electroosmótica refuerza la transferencia anódica (+) del fármaco con carga positiva, mientras que la transferencia catódica (-) del fármaco con carga negativa, se demora. A valores de pH bajos, la carga de la superficie biológica se desplaza hacia el positivo y se invierte el flujo osmótico. Esto explica la importancia del valor de pH de la solución que se va a administrar mediante iontoforesis, que además de proteger contra daños a la conjuntiva y la córnea (el ojo puede tolerar un intervalo de pH más bien amplio y el pH de las soluciones oftálmicas puede variar de 4,5 a 11,5, sin embargo, el intervalo de los valores de pH útiles para prevenir daños a la córnea es de 6,5 a 8,5), también mantiene la contribución relativa del flujo osmótico a un nivel y en una dirección apropiados. Además, si se mantiene corta la duración de la corriente aplicada, el número de especies iónicas en la solución es estable.

45

En una realización preferida de la invención, se han identificado formulaciones a base de fosfato de riboflavina que muestran parámetros óptimos con respecto a las mediciones de pH y la osmolaridad. En particular, las formulaciones de acuerdo con la presente invención tienen un valor de pH de entre 6,5 y 8, preferiblemente el valor de pH de las formulaciones está entre 6,9 y 7,2; incluso más preferiblemente, el valor de pH es 7,0, mientras que el valor de osmolaridad de las formulaciones está entre 90 mOsm/l y 300 mOsm/l, preferiblemente, 96 mOsm/l.

50

De acuerdo con una realización particular de la invención, las formulaciones están libres de dextrano. De hecho, sorprendentemente, estudios recientes realizados por los solicitantes de la presente solicitud de patente han mostrado que las características de permeación y penetración de la riboflavina en el estroma corneal, sin tener que proceder a la eliminación del epitelio corneal, en la práctica del tratamiento de queratocono u otras enfermedades ectáticas de la córnea, evaluadas *a posteriori* en función de la rigidez de la córnea, después del tratamiento CXL, mejoran significativamente usando soluciones que, a diferencia de lo que se había creído previamente, no contienen dextrano ni cloruro de sodio.

55

Otras ventajas y aspectos de la invención serán evidentes a partir de la descripción detallada de la invención con referencia también a la figura adjunta, meramente a modo de ejemplo y no de limitación.

La figura 1 muestra los resultados experimentales obtenidos en una curva de deformación plástica frente a tensión del ojo tratado con las formulaciones de acuerdo con la presente invención, la resistencia de la córnea del ojo tratado y, por lo tanto, la eficacia de la transferencia de la solución terapéutica para la afección de queratocono, y se aumenta adicional y sustancialmente en el caso de que la formulación no contenga NaCl, lo que demuestra además la importancia de la osmolaridad de la solución terapéutica que se va a transferir mediante el proceso iontoforético.

10 Sorprendentemente, la falta de dextrano y de NaCl en las formulaciones de las composiciones de acuerdo con la presente invención es caracterizante e innovadora, y proporciona ventajas inesperadas en comparación con la eficacia de las composiciones descritas en el estado de la técnica en el campo de las soluciones oftálmicas administradas por iontoforesis y usadas en el tratamiento de queratocono.

15 En particular, el valor de osmolaridad muy bajo, debido a la falta de cloruro sódico, caracteriza la composición que muestra el mejor rendimiento en cuando al aumento de resistencia del ojo tratado con reticulación corneal, después de la transferencia iontoforética de una solución a base de riboflavina.

Las soluciones de acuerdo con la presente invención pueden comprender adicionalmente un sistema tamponante para mantener el valor de pH en el intervalo óptimo de entre 6,9 y 7,2. Se conocen una diversidad de sistemas tamponantes por el experto en la técnica y pueden emplearse en algunas realizaciones de acuerdo con la presente invención. Sin embargo, en algunas realizaciones preferidas de la presente invención, el sistema monobásico/dibásico de fosfato sódico proporciona una capacidad tamponante adecuada, tal como para mantener el pH en el intervalo deseado.

25 Las composiciones oftálmicas de la presente invención también contienen sales de EDTA en forma oftalmológicamente aceptable que pueden asociarse, o no, con tris-(hidroxietil)aminometano, también conocido como trometamina.

30 Las composiciones oftálmicas de la presente invención pueden prepararse en forma técnica como colirios y gotas oculares, geles y, en cualquier caso, en todas las formas farmacéuticas que posibiliten la aplicación a la córnea seguida de iontoforesis de acuerdo con las técnicas conocidas. A continuación se proporcionan ejemplos con fines ilustrativos, sin que impliquen limitación alguna para la presente invención. Otros aspectos, ventajas y modificaciones dentro del alcance de la invención serán evidentes para los expertos en el campo técnico de la invención.

Composiciones farmacéuticas

A continuación se proporcionan las composiciones farmacéuticas de las formulaciones de acuerdo con la invención, en las que la dosificación de los componentes individuales se expresa en porcentaje en peso.

EJEMPLO 1 - PREP. A (no según la reivindicación 1)

Ingrediente	% en peso
Fosfato sódico de riboflavina	0,147
EDTA sódico	0,1
Tris-(hidroximetil)aminometano	0,05
NaH ₂ PO ₄ .2H ₂ O	0,385
Na ₂ HPO ₄ .2H ₂ O	0,217
NaCl	0,5
H ₂ O	cantidad hasta 100 ml
pH 7	
Osmolaridad	270 mOsm/kg

45 EJEMPLO 2 - PREP B

Ingrediente	% en peso
Fosfato sódico de riboflavina	0,147
EDTA sódico	0,1

Tris-(hidroximetil)aminometano	0,05
NaH ₂ PO ₄ .2H ₂ O	0,385
Na ₂ HPO ₄ .2H ₂ O	0,217
H ₂ O	cantidad hasta 100 ml
pH 7	
Osmolaridad	96 mOsm/kg

DATOS EXPERIMENTALES

Con el fin de evaluar la capacidad mejorada de la penetración transepitelial en ojos de conejo de las nuevas formulaciones a base de riboflavina administradas por medio de iontoforesis en comparación con las conocidas en el estado de la técnica, se realizó el siguiente estudio piloto teniendo en cuenta el efecto de la transferencia sobre la rigidez de la córnea.

Para el estudio experimental, que se realizó, cumpliendo con las declaraciones para el uso de animales en investigación oftálmica y de visión, por la European Commission and the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), se usaron 12 conejos, cepa GD7 9b (pigmentada), de 2 y 3 meses de edad, y que pesaban entre 2,0 y 2,5 kg. Se identificó a todos los animales mediante una etiqueta en la oreja, a la llegada, y se examinaron antes del ensayo, poniendo atención particular a la afección de los ojos. Antes del sometimiento al procedimiento experimental, todos los animales estuvieron en observación durante al menos tres días y únicamente se usaron si había ausencia de signos de enfermedad.

Los doce conejos pigmentados de la cepa GD79b se dividieron aleatoriamente en cuatro grupos de tres animales cada uno, correspondientes a cuatro tipos de tratamiento considerados en el estudio.

La Tabla 1 que se indica a continuación resume la asignación de los animales en los cuatro grupos de tratamiento.

Tabla 1

Grupo	Tratamiento	Nº de identificación del animal
1	Aplicación mediante iontoforesis durante 5 minutos y 1 mA de la solución descrita en la solicitud de patente RM2008A00472	11 9 4
2	Aplicación mediante iontoforesis durante 5 minutos y 1 mA de la solución de la PREP A	6 7 3
3	Aplicación mediante iontoforesis durante 5 minutos y 1 mA de la solución de la PREP B	2 12 5
4	Aplicación pasiva tradicional durante 30 minutos (0 mA) de la solución descrita en la solicitud RM2008A00472	10 1 8

- El grupo 1 ha recibido administración corneal en el ojo derecho de la solución al 0,1 % descrita en la solicitud de patente RM2008A00472 por medio de iontoforesis durante 5 minutos a la intensidad de corriente de 1 mA.
- El grupo 2 ha recibido la administración corneal en el ojo derecho de la solución al 0,1 % de la PREP A mediante iontoforesis durante 5 minutos a la intensidad de corriente de 1 mA.
- El grupo 3 ha recibido la administración corneal en el ojo derecho de la solución al 0,1 % de la PREP B mediante iontoforesis durante 5 minutos a la intensidad de corriente de 1 mA.
- El grupo 4 ha recibido la administración corneal en el ojo derecho de la solución al 0,1 % descrita en la solicitud de patente RM2008A00472 mediante difusión pasiva durante 30 minutos.

Procedimiento de iontoforesis

Los animales se sometieron a iontoforesis en el ojo derecho, mientras que el ojo izquierdo se usó como control sin tratar, usando un dispositivo iontoforético que consistía en dos componentes desechables: un aplicador ocular y un electrodo de retorno, conectados a un generador reutilizable. Se llenó el aplicador ocular, compuesto por un depósito de policarbonato de 10 mm de diámetro y 4,5 mm de alto, con la espuma médica PUR (Advanced Medical Solutions

BV - ref. MCF03) y un electrodo de acero inoxidable (AISI 304) conectado a un generador (cátodo) a través de un cable. El electrodo de retorno es una aguja intradérmica 25G, insertada en el cuello del animal y conectada al generador (ánodo) a través de un sujetador y un cable. El generador suministra una corriente constante con intervalo de ajuste de 0,25 mA a 2,5 mA (10 aumentos de 0,25 mA para la corriente) y de 0,5 min-5 min (10 aumentos de 0,5 min). Durante el procedimiento se mide el voltaje aplicado con un multímetro.

Irradiación UV

La irradiación mediante UV-A para la reticulación del colágeno de la córnea con riboflavina se realizó usando el dispositivo médico VEGA CBM X-Linker, construido por CSO Ophthalmic. El dispositivo está equipado con una matriz de LED para emitir luz a una longitud de onda de 370 nm, un diafragma capaz de variar el área que se va a tratar, un sistema de enfoque con dos LED de luz roja intermitente, una microcámara con el monitor LCD para capturar imágenes en tiempo real del procedimiento, una luz de fijación coaxial, incorporada en la cámara, que permite que el paciente mantenga la alineación apropiada. Se controla la potencia con un medidor de potencia mantenido a 3,0 mW/cm².

Se irradiaron totalmente todos los animales durante 30 minutos, usando 6 fases de irradiación, cada una con duración de 5 minutos. De ser necesario, siempre que la córnea irradiada se secaba, se administró una gota de salina. Al finalizar cada etapa de irradiación se lavó la córnea con solución salina y se añadió una gota de la solución que a administrar al comenzar cada etapa de irradiación.

Después de la irradiación, los animales se sacrificaron con una sobredosis de pentobarbital, en inyección intravenosa, ambos ojos se muestrearon rápidamente y se usaron para el ensayo biomecánico.

Los resultados de la evaluación biomecánica de los ojos sometidos a los cuatro tipos de tratamiento proporcionan una indicación de la resistencia del ojo después de un procedimiento de reticulación de las fibras de colágeno de la córnea, y resaltan las diferencias en el efecto producido por los cuatro tipos de tratamiento y las tres soluciones de diferente composición usadas.

Los datos obtenidos se dan en la Tabla 2 que se indica a continuación.

Tabla 2

GRUPO	RICROLIN TE con dextrano + iontoforesis				RICROLIN TE PREP A + iontoforesis				RICROLIN TE PREP B + iontoforesis				RICROLIN TE con dextrano				
	1	1	1	media	2	2	2	media	3	3	3	media	4	4	4	media	
CCT en μ m	700	650	720		800	700	720		728	700	690		730	650	770		
cepa en %	14	19	111	media	13	16	17	media	112	12	15	media	18	110	11	media	
ojo de control	0	12	12	12	12,0	12	12	12	12,0	12	12	12	12,0	12	12	12	12,0
	2	30	34	24	29,3	23	31	30	28,0	26	24	31	27,0	40	34	28	33,3
	4	53	74	40	55,7	43	69	60	57,3	51	44	63	52,7	78	63	50	63,7
	6	90	143	70	101,0	73	135	106	104,7	90	81	113	94,7	137	108	93	112,7
	8	144	255	115	171,3	120	238	185	181,0	156	137	187	160,0	223	176	163	187,3
	10	222	406	183	270,3	192	368	303	287,7	248	228	306	260,7	345	262	271	292,7
	12	326	611	277	404,7	300	513	469	427,3	374	359	470	401,0	514	373	422	436,3
	14	443	841	393	559,0	443	602	656	597,0	524	535	675	578,0	724	493	597	604,7
	16	554	1108	515	725,7	634	888	842	788,0	681	750	894	775,0	980	812	786	792,7
	18	683	1350	652	908,3	843	1076	1009	976,0	829	1010	1130	989,7	1260	718	1013	996,3
		650	730	700	603,3	660	720	760	710,0	680	760	880	703,3	740	650	650	880,0
		r4	r9	r11	media	r1	r8	r7	media	r12	r2	r8	media	r6	r10	r1	media
ojo tratado	0	12	12	12	12,0	12	12	12	12,0	12	12	12	12,0	12	12	12	12,0
	2	24	33	25	27,3	27	28	29	28,0	41	43	28	37,3	32	21	31	28,0
	4	45	65	44	51,3	49	58	62	56,3	112	93	60	88,3	61	34	60	51,7
	6	87	126	68	93,7	82	103	105	96,7	264	176	113	184,3	104	56	101	87,0
	8	147	222	104	157,7	133	185	174	164,0	537	318	200	351,7	161	84	157	134,0
	10	237	355	155	249,0	212	285	266	254,3	954	518	338	603,3	240	132	232	201,3
	12	349	515	226	363,3	311	435	384	376,7	1494	761	565	940,0	337	201	337	291,7
	14	471	685	321	492,3	416	625	526	522,3	1988	1051	888	1309,0	460	289	471	406,7
	16	616	869	441	642,0	526	805	692	674,3	2326	1400	1296	1674,0	597	410	656	554,3
	18	775	1054	565	798,0	647	970	869	828,7	2516	1823	1739	2025,7	724	562	897	727,7
Dif. r-f	15	-51	-28	21,0	20	-83	-37	-33,3	706	290	32	342,7	-105	-	-30	91,3	
														130			

CCT = Espesor central de la córnea

RICROLIN TE = nombre comercial de la solución que corresponde a la composición descrita en la solicitud de patente RM2008A00472.

Se han representado los datos en una gráfica mostrada en la figura 1, donde la deformación plástica se representa en función de la elongación o la tensión.

La deformación plástica es indicativa de la propiedad mecánica de la muestra calculada como la relación entre la fuerza aplicada a una sección dada de la muestra dividida entre la superficie de la sección; mientras que la elongación representa la variación de la longitud experimentada por el cuerpo dividida entre su longitud original.

10 Como se muestra por los datos en bruto, que se representan gráficamente en la curva de deformación plástica frente a tensión en la figura 1, los ojos que se han sometido al tratamiento con la solución de riboflavina, que corresponde a la formulación de la PREP B (grupo experimental 3), que contiene fosfato sódico de riboflavina, EDTA sódico y tampón fosfato y agua, administrada iontoforéticamente, tienen un espesor central de córnea aproximadamente 3
15 veces mayor que los ojos de control, y los ojos que se han sometido a reticulación corneal, que recibieron, antes de la irradiación UV-A, la solución de riboflavina de la PREP A (grupo experimental 2), que también contenía dextrano, o la solución que comprendía tanto NaCl como dextrano, administrada por medio de iontoforesis (grupo experimental 1) o por absorción simple (grupo experimental 4), como se ha descrito previamente respectivamente en las solicitudes de patente RM2008A00472, PCT/IT2009/000392, PCT/IT2011/000010. El mayor espesor corneal central
20 identificado en los ojos del grupo experimental 3 es el resultado de una mayor eficiencia de la solución PREP B en la promoción de la reticulación de las fibras de colágeno de la córnea, capaces de dar mayor rigidez a la córnea. De esta manera, el uso de la solución PREP B es terapéuticamente más ventajoso en el tratamiento de queratocono y otras enfermedades relacionadas de la córnea.

25 Los datos experimentales relacionados con el aumento de la resistencia del ojo tratado mediante reticulación corneal y, por tanto, con el aumento de la capacidad de penetración y permeación dentro de la córnea de la composición objeto de la presente invención, libre de cloruro sódico, la solución PREP B, aparece en contraste con lo que era de esperar en base a los conceptos del mecanismo iontoforético: De hecho, se supone que la presencia de cloruro sódico en la solución que se va a transferir por iontoforesis implica una mayor conductividad, y una buena
30 conductividad de la solución típicamente da como resultado una buena velocidad de transferencia de las masas con carga eléctrica.

Contrario a lo que se esperaba, probablemente la presencia de cloruro sódico en forma disociada en la composición que se va a transferir por iontoforesis ejerce un efecto competitivo contra el principio activo (fosfato de riboflavina) en
35 la saturación de las membranas sometidas a iontoforesis; como alternativa, la presencia de cargas disociadas de cloruro sódico neutralizan la carga de fosfato de riboflavina, o de otras especies químicas que actúan como potenciadores en la composición (por ejemplo, sales de EDTA en forma oftalmológicamente aceptable), cargadas negativamente a valores de pH de experimentación, dando como resultado la transferencia menos efectiva del principio activo promovida por la iontoforesis.

40 Actualmente los solicitantes de la presente solicitud de patente están realizando estudios adicionales destinados a entender el mecanismo fisicoquímico en base a lo que se ha observado.

REIVINDICACIONES

1. Una composición oftálmica, útil para el tratamiento de queratocono, que se administrará mediante iontoforesis corneal, en la que el agente de reticulación es riboflavina, **caracterizada por que** el pH está entre 6,9 y 7,2, y el valor de la osmolaridad está entre 90 y 100 mOsm/l, y la siguiente formulación:

Fosfato sódico de riboflavina	0,147 g
EDTA sódico	0,1 g
Tris-(hidroximetil)aminometano	0,05 g
NaH ₂ PO ₄ .2H ₂ O	0,385 g
Na ₂ HPO ₄ .2H ₂ O	0,217 g
Agua destilada	hasta 100 g

2. Una composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** el pH es 7,0 y la osmolaridad es 96 mOsm/l.

10

3. Una composición oftálmica de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en la que el valor de pH igual a 7,0 se obtiene a través de un sistema de tamponación que comprende fosfato sódico dihidrato monobásico y/o fosfato sódico dihidrato dibásico, en cantidades apropiadas.

15 4. Composiciones oftálmicas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizadas por que** se preparan en la forma técnica de colirio, gotas para los ojos, geles, y en todas las formas farmacéuticas que permitan una aplicación en la córnea seguida de iontoforesis corneal.

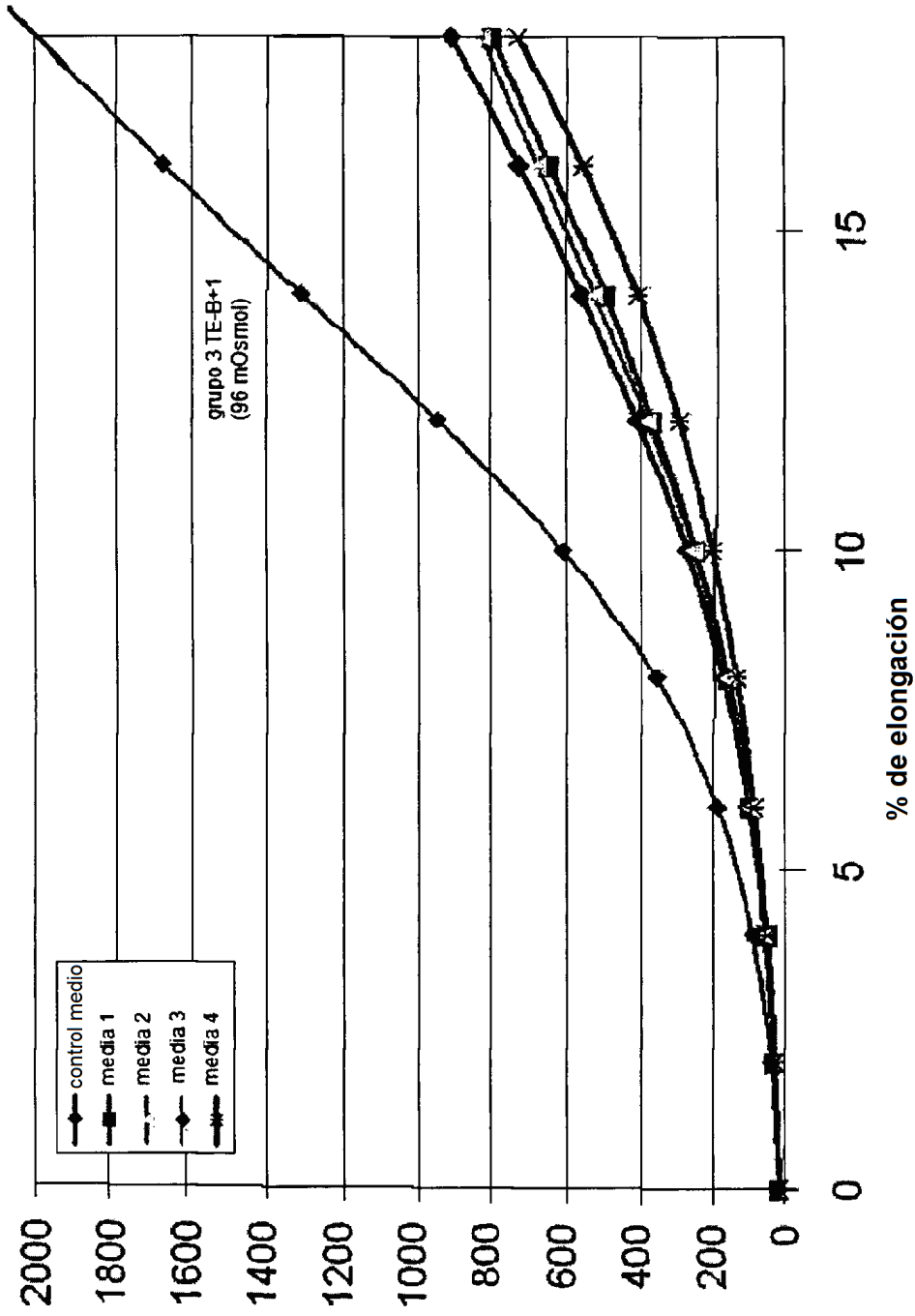


Figura 1