

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 510**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.03.2012 PCT/EP2012/053710**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.09.2012 WO12117115**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2012 E 12707101 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016 EP 2680817**

54 Título: **Uso de un fluido viscoelástico para producir un producto farmacéutico para el tratamiento quirúrgico del ojo**

30 Prioridad:

03.03.2011 AT 2882011

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

25.10.2016

73 Titular/es:

**VALEANT SP. Z O.O. SP. J. (100.0%)
ul. Przemysłowa 2
35-959 Rzeszów, PL**

72 Inventor/es:

FINDL, OLIVER

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 587 510 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 un fluido viscoelástico para producir un producto farmacéutico para el tratamiento quirúrgico del ojo

- 5 La invención se refiere al uso de un fluido viscoelástico, que se define mediante las reivindicaciones, para la producción de un producto farmacéutico para el tratamiento quirúrgico del ojo, fluido que tras la aplicación a la superficie del ojo produce un efecto amplificador del cristalino y la pupila.
- 10 El fluido viscoelástico sirve para proteger la córnea de la desecación, así como de daños epiteliales durante la cirugía ocular, como operaciones de cataratas, operaciones de glaucoma, eliminación de cuerpos extraños u operaciones del área posterior del ojo (cirugía del segmento posterior como, por ejemplo, vitrectomía, trabeculectomía).
- 15 Durante una operación, habitualmente el ojo se humedece a intervalos regulares con una solución salina para evitar la desecación de la córnea. Sin embargo, este proceso interrumpe el trabajo del cirujano, daña el desarrollo quirúrgico y destruye la homeostasis de la película de lágrimas. Como una consecuencia adicional, se lavan con ello componentes importantes de la película de lágrimas como, por ejemplo, enzimas, lípidos, mucopolisacáridos antiinflamatorios.
- 20 Es conocido usar un fluido viscoelástico para humedecer el ojo antes de una operación de cataratas que proteja la córnea eficazmente de una desecación durante la operación. Haciendo esto el fluido se estruja desde una jeringa y en caso de que sea necesario para una distribución óptima, se extiende sobre la córnea con una espátula o microesponja.
- 25 En el documento WO 2009/07853 se describe una composición oftálmica, que contiene un agente dilatador de la pupila (midriático) y un polímero viscoelástico.
- 30 En el documento XP002687425 se describe que se pueden usar el polímero HPMC y hialuronato de sodio durante intervenciones oculares en la parte delantera del ojo para estabilizar la cámara anterior del ojo y proteger la superficie de tejido durante la intervención. Después de la intervención los polímeros se eliminan de nuevo.
- 35 En el documento XP002687426 se describe el uso de hialuronato de sodio en la cirugía ocular en forma de "OVD", es decir de "dispositivos", que se inyectan en el ojo durante la operación.
- 40 Los productos oftalmológicos divulgados en el documento XP003035817, como gotas oculares Goniosol, una preparación de HPMC viscosa al 2,5% estéril para cubrir la córnea que en el marco de intervenciones quirúrgicas oftalmológicas protege la superficie del ojo y además causa un efecto amplificador de 1,5 veces.
- 45 Es un objeto de la presente invención proporcionar un producto farmacéutico con un fluido viscoelástico, que tras la aplicación sobre el ojo debe producir un efecto amplificador del cristalino y la pupila.
- 50 Se ha mostrado que un fluido viscoelástico con la siguiente composición produce un efecto amplificador del cristalino y la pupila al nivel del 10-15%:
- 45 Una formulación divulgada comprende al menos un polímero que aumenta la viscosidad, fisiológicamente aceptable, que humedece la superficie del ojo de una manera conocida, tal como, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, ácido hialurónico, alginato de sodio, hidroxipropil guar polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, ácido polimetacrílico (carbómero), copolímero de polioxietileno-polioxipropileno (poloxámero), polietilenglicol
- 50 en una concentración del 0,01-30%
- o una combinación de dos o más de estos polímeros.
- 55 La composición según la invención, que se define mediante las reivindicaciones, se aplica en el ojo. Por tanto, la composición preferiblemente tiene un valor de pH de 6 a 8,5, preferiblemente de 6,5 a 8, aún más preferiblemente de 6,8 a 7,6.
- 60 Para la administración de composiciones en el ojo es además una ventaja, si estas presentan una osmolaridad comparable a la del líquido de las lágrimas. Por tanto, la osmolaridad de la composición según la invención varía preferiblemente de 200 a 400 mosmol/l, aún más preferiblemente de 280 a 330 mosmol/l.
- 65 Los agentes auxiliares necesarios para ello como, por ejemplo, sales reguladoras, estabilizadores, agentes auxiliares para ajustar la osmolaridad deseada y agentes auxiliares para aumentar la tolerancia dependen de la respectiva formulación y son suficientemente conocidos para el experto en la materia.

Ejemplo para un fluido viscoelástico no según la invención:

Composición que protege la córnea:

- 5 • Agua para inyección
- Hidróxido de sodio
- Ácido láctico al 90%
- Cloruro de sodio
- Cloruro de potasio
- Cloruro de calcio x 2H₂O
- 10 • Hidroxipropilmetilcelulosa

Volumen de carga: 2 ml

Valor de pH 6,8-7,6

Osmolalidad: 265-330 mOsmol/kg

15 Una formulación concreta es como sigue, en donde las cantidades de las sustancias indicadas se refieren a 1 ml de agua para inyección:

20	Hidróxido de sodio:	1,15 mg
	Ácido láctico al 90%:	2,40 mg
	Cloruro de sodio:	6,00 mg
	Cloruro de potasio:	0,40 mg
	Cloruro de calcio x 2H ₂ O:	0,27 mg
	Hidroxipropilmetilcelulosa:	22,00 mg

25 En lugar de hidroxipropilmetilcelulosa también puede estar presente preferiblemente ácido hialurónico en una cantidad en el intervalo del 0,01-10%, en particular 15,4 mg/ml. En este caso, además pueden estar presentes:

30	Cloruro de sodio:	8,15 mg/ml
	Hidrogenofosfato disódico dodecahidrato:	0,70 mg/ml
	Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato:	0,056 mg/ml

El valor de pH está preferiblemente en el intervalo de 6,8-7,6 y la osmolaridad entre 280-330.

35 En el siguiente ejemplo se muestra el efecto amplificador óptico en el cristalino y la pupila en un ojo artificial.

Ejemplo

40 Se aplicaron 2 ml del fluido viscoelástico descrito anteriormente sobre un ojo modelo. En comparación con el ojo modelo sin tratar, el efecto de amplificación óptica fue de aproximadamente el 10%.

45 El fluido viscoelástico puede estar contenido en un receptáculo empaquetado en plástico con una cubierta protectora, que se usa como producto farmacéutico en la cirugía ocular. La invención se refiere además al receptáculo envuelto en plástico en la cubierta protectora.

El receptáculo está diseñado de tal manera que el fluido se puede retirar del receptáculo en un punto de ruptura predeterminado, en donde el proceso de producción se caracteriza por una combinación de características que

- 50 - el fluido viscoelástico usado según la invención se carga en el receptáculo, después de lo cual este se cierra,
- el receptáculo cerrado se empaqueta en plástico en una cubierta protectora, después de lo cual
- el receptáculo envuelto en plástico junto con la cubierta protectora se somete a una esterilización térmica.

55 Después de empaquetar en plástico el receptáculo en la cubierta protectora se garantiza la esterilidad interior y exterior del producto mediante la esterilización terminal del producto. Una ventaja adicional del proceso según la invención consiste en que no necesita añadir ningún conservante al fluido viscoelástico.

60 El receptáculo producido según la invención garantiza una mayor comodidad para el cirujano durante el uso, así como una mayor seguridad para el paciente.

Una forma de realización preferida del método según la invención consiste en que el receptáculo es un receptáculo de dosis única.

65 El receptáculo o receptáculo de dosis única, respectivamente, preferiblemente es de polipropileno o mezclas de polietileno o polipropileno con copolímeros de etileno y propileno o de un laminado.

ES 2 587 510 T3

La cubierta protectora consiste preferiblemente en un papel medicinal esterilizable y una película compuesta (por ejemplo, Medipeel® Pouch de Sengewald) o material Tyvek® (fabricante DuPont).

5 La esterilización térmica se puede realizar a una temperatura entre 80 y 140°C.

La invención se refiere además al receptáculo empaquetado en plástico en una cubierta protectora, producible según el método de la invención como tal.

10 Los receptáculos de dosis únicas consisten preferiblemente en polipropileno (PP) de grado farmacéutico. La materia prima de polipropileno que preferiblemente se usa para la producción de receptáculos de dosis únicas muestra las siguientes características:

15 Punto de fusión (determinado según ISO 3146): 100°C-260°C;

Temperatura de reblandecimiento de Vicat (10 N, 50°C por hora; determinada según ISO 306): 80°C-240°C;

Índice de fluidez (230°C/2,16 kg; determinado según ISO 113): 0,1 g/10 min-50 g/10 min;

20 Deformación de fluencia (50 mm/min; determinado según ISO 527-2): 1%-30%;

Resistencia al impacto con entalla de Charpy (a 23°C; determinado según ISO 179): 1 kJ/m²-20 kJ/m².

25 La cubierta protectora para el receptáculo de dosis única consiste preferiblemente en un papel medicinal esterilizable y una película compuesta especial, en donde una cara es transparente (por ejemplo, Medipeel® Pouch de Sengewald) y garantiza la esterilidad exterior del receptáculo de dosis individual.

Descripción de la esterilización

30 Debido al embalaje especial del fluido viscoelástico en un receptáculo de dosis única y una cubierta de protección recubriendo el mismo se asegura de esta manera la esterilidad interna y externa del producto en un paso de esterilización único – terminal. El tipo preferido de esterilización es la esterilización física mediante calor en un intervalo de temperatura de 80°C-140°C, por ejemplo, mediante rociado con agua caliente, esterilización con vapor saturado o esterilización con una mezcla de vapor-aire.

35 Sorprendentemente se ha mostrado que la esterilización terminal con rayos ionizantes no es apropiada en el presente caso, ya que produce la degradación incontrolada de los polímeros que aumentan la viscosidad en el fluido y el producto ya no muestra las propiedades viscoelásticas necesarias después de la esterilización. Todos los otros métodos de esterilización tienen la desventaja de que la esterilización no se puede realizar como esterilización terminal en el receptáculo final, sino que serían necesarios dos pasos de esterilización para la esterilidad interna y externa.

40

REIVINDICACIONES

1. Fluido viscoelástico acuoso que
- 5 a) comprende ácido hialurónico en una concentración del 0,01% al 30%,
b) tiene un valor de pH de 6 a 8,5 y
c) tiene una osmolaridad de 200 a 400 mosmol/l,
- 10 para uso como producto farmacéutico para el tratamiento quirúrgico del ojo, fluido que tras la aplicación a la superficie del ojo desde un receptáculo de dosis única produce un efecto amplificador óptico del cristalino y la pupila.
2. Fluido viscoelástico para uso como producto farmacéutico según la reivindicación 1, **caracterizado por** un valor de pH de 6,5 a 8.
- 15 3. Fluido viscoelástico para uso como producto farmacéutico según la reivindicación 1, **caracterizado por** un valor de pH de 6,8 a 7,6.
4. Fluido viscoelástico para uso como producto farmacéutico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por** una osmolaridad de 280 a 330 mosmol/l.
- 20 5. Fluido viscoelástico para uso como producto farmacéutico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por** ácido hialurónico en una concentración del 0,01% al 10%.