

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 576**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 47/10** (2006.01)

**A61K 31/047** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2010 E 10191623 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 2345406**

54 Título: **Composiciones de diol dímero como sustituto de fluidos corporales**

30 Prioridad:

**16.01.2010 EP 10000372**

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

**21.02.2017**

73 Titular/es:

**AACHENER CENTRUM FÜR  
TECHNOLOGIETRANSFER IN DER  
OPHTHALMOLOGIE E.V. (100.0%)  
Karlsburgweg 9  
52070 Aachen, DE**

72 Inventor/es:

**SCHRAGE, NORBERT**

74 Agente/Representante:

**VEIGA SERRANO, Mikel**

**ES 2 602 576 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**

Composiciones de diol dímero como sustituto de fluidos corporales

**5 Sector de la técnica**

La presente invención se refiere a composiciones que contienen al menos el 90 por ciento en peso de diol dímero para la aplicación en un procedimiento para el tratamiento quirúrgico o terapéutico del cuerpo humano o animal.

**10 Estado de la técnica**

15 La sustitución de fluidos corporales en el campo de las mucosas y cavidades corporales internas que están revestidas con mucosa o células epiteliales (aparte de vasos sanguíneos) es actualmente una aplicación típica para líquidos acuosos tales como, por ejemplo, sustitutos de lágrimas en los lagrimales o saliva artificial en el campo de la cavidad bucal, pero también para aceite de silicona o líquidos de fluorocarbono, que se usan como endotamponamientos en el campo del cuerpo vítreo del ojo (tal como se describe por ejemplo en el documento US 5.258.412).

20 La peculiaridad de la superficie del cuerpo humano o animal es que los fluidos acuosos están sujetos allí, por regla general, a un fuerte intercambio de sustancias y, por lo tanto, permanecen en la mayoría de los casos brevemente de manera indeseada sobre la superficie corporal. Por el contrario, aceites, tales como por ejemplo aceite de silicona, están previstos por regla general como agentes terapéuticos que permanecen durante mucho tiempo. En el caso de los tamponamientos intraoculares (endotamponamientos) a base de aceite de silicona se trata incluso de agentes que permanecen de forma duradera o que han de retirarse tras algún tiempo.

25 Los aceites se usan generalmente en la medicina cuando se pretenden una alta tensión interfacial y una interacción débil con los sistemas acuosos del organismo. Los aceites se degradan solo con la adición de emulsionantes o sistemas enzimáticos específicos. Una degradación natural de aceite de silicona no es posible, ya que el organismo no dispone de ningún sistema enzimático adecuado para la escisión de las moléculas. Los porcentajes de bajo peso molecular del aceite de silicona son sospechosos de ser la causa de ciertos procesos generativos en el organismo. De este modo se le atribuyen por ejemplo en el caso del uso como sustituto del cuerpo vítreo, daños del aparato neuronal de la retina (Saitoh et al., Long-term effect on optic nerve of silicone oil tamponade in rabbits: histological and EDXA findings. *Eye*, 2002, 16(2):171-176; Agrawal et al., Silicone oil-associated optic nerve degeneration. *Am. J. Ophthalmol.*, 2002, 133(3):429 - 430).

35 J. Nepp et al. (*Biomaterials* 22 (2001) 3305-3310) describen el uso clínico de lágrimas artificiales viscoelásticas a base de hialuronato de sodio solo o junto con sulfato de condroitina para el tratamiento de la sequedad ocular.

40 Otras sustancias biocompatibles con altas tensiones superficiales y baja tendencia a la formación de espuma (emulsificación) son por lo tanto en principio candidatos interesantes para la sustitución del cuerpo vítreo, lágrimas y para el tratamiento no acuoso de la piel y las mucosas.

45 El solicitante ha determinado en el marco de su trabajo de investigación que una sustancia determinada, conocida ya como tal, oleaginoso pero no de tipo aceite de silicona, es adecuada de forma excelente como sustituto corporal y puede utilizarse sin aquellas desventajas por ejemplo como sustancia de lágrima artificial o como cuerpo vítreo artificial.

50 Esta sustancia ya conocida como tal y que se encuentra en el mercado es diol dímero. Por dioles dímeros se entienden en la presente solicitud principalmente productos que contienen alcoholes dihidroxilados alifáticos o cicloalifáticos, que se obtienen en general mediante dimerización de ácidos grasos insaturados y posterior reducción de los grupos ácidos para dar grupos hidroxilo. Los dioles dímeros de este tipo se usan muy frecuentemente desde hace décadas por ejemplo como monómeros para la producción de plásticos, en particular de poliuretanos (véanse por ejemplo los documentos DE 43 08 100, WO 95/34592).

55 Los dioles dímeros son así mismo ya conocidos en composiciones cosméticas y farmacéuticas, en las que se usan no obstante solo en bajos porcentajes, que no superan aproximadamente el veinte por ciento (véanse por ejemplo los documentos EP 1 471 898, DE 195 07 203, US 2001/0018424 y WO 98/47366).

60 Según el mejor conocimiento del solicitante, no obstante, los dioles dímeros en forma relativamente pura no se han tomado nunca en consideración para un uso médico. El solicitante ha sometido a prueba los dioles dímeros en cuanto a su biocompatibilidad y ha encontrado que estas sustancias presentan una excelente compatibilidad sobre la superficie ocular como también al contacto con la capa de fibras nerviosas del interior del ojo. El diol dímero puede sustituir por lo tanto ventajosamente los aceites de silicona usados hasta el momento.

65 Los dioles dímeros son transparentes claros y no se mezclan con el agua. Son adecuados para producir sobre la superficie ocular y en el interior del ojo como también en cualquier otra mucosa y cavidad corporal, una capa lipídica

de alta tensión superficial. Por lo tanto, estas sustancias son sorprendentemente adecuadas para estabilizar la alta estabilizar y tamponar sustancias sensibles mediante la alta tensión superficial, tal como es necesario en el caso de una fijación interior de la retina mediante un sustituto del cuerpo vítreo.

## 5 Objeto de la invención

Un primer objeto de la invención es por lo tanto una composición que contiene al menos el 90 por ciento en peso, preferentemente al menos el 95 por ciento en peso, e idealmente al menos el 98 por ciento en peso de diol dímero, para la aplicación en un procedimiento para el tratamiento quirúrgico o terapéutico del cuerpo humano o animal de acuerdo con la reivindicación independiente 1.

Como ya se explica al principio, estas composiciones no son nuevas como tal, dado que los dioles dímeros se han usado casi en forma pura ya en campos no médicos.

Las mezclas de sustancias farmacéuticas que presentan un alto porcentaje, es decir, un porcentaje de al menos el 90 por ciento en peso, de dioles dímeros, son aún desconocidas, según el mejor conocimiento de la solicitante, y la presente invención tiene por lo tanto, así mismo, como objeto, una composición estéril envasada de manera estéril, que contiene al menos el 90 por ciento en peso de diol dímero, que contiene además al menos un principio activo farmacéutico.

En el contexto de este tratamiento terapéutico o quirúrgico, las composiciones de la invención se usan como sustituto de fluido corporal seleccionado del grupo que consta de lágrimas artificiales, moco artificial y endotamponamientos.

Los principios activos farmacéuticos contenidos en las mezclas de sustancias se seleccionan preferentemente del grupo que consta de vitaminas liposolubles, esteroides, antibióticos y principios activos inmunomoduladores. Estos principios activos farmacéuticos son solubles y están disueltos ventajosamente en las composiciones de diol dímero, especialmente en las aplicaciones en las que es importante una buena transparencia. Las composiciones de acuerdo con la invención contienen ventajosamente, en total, aproximadamente del 0,01 % al 1 %, preferentemente entre el 0,1 y el 0,5 %, de al menos un principio activo farmacéutico.

Las composiciones de diol dímero pueden aplicarse sobre la superficie ocular o introducirse en el saco lagrimal, por ejemplo para el tratamiento de sequedad ocular, de estados tras quemadura y abrasión del ojo, de síndrome de Lyell, de *Pemphigus vulgaris*, de penfigoide ocular, de inflamaciones de la córnea, de úlcera de la córnea y de erosiones de la córnea.

Estas pueden aplicarse así mismo sobre la mucosa nasal para el tratamiento de afecciones e inflamaciones de la mucosa nasal.

En el contexto del uso como endotamponamiento, las composiciones de diol dímero son útiles tanto en cavidades corporales con revestimiento epitelial como en cavidades corporales sin revestimiento epitelial.

El espacio del cuerpo vítreo es una cavidad corporal sin revestimiento epitelial y las composiciones de diol dímero pueden usarse allí por ejemplo como endotamponamientos para el tratamiento de desprendimiento de retina, de vitreorretinopatía proliferativa, de glaucomas, de uveítis, de inflamación del nervio óptico y para el tratamiento a largo plazo de enfermedades inflamatorias de la retina.

Como endotamponamiento de cavidades corporales dotadas de revestimiento epitelial se mencionan por ejemplo tamponamientos de la vesícula biliar, tamponamientos de la vejiga y tamponamientos del intestino, que sirven para el tratamiento de estados de irritación inflamatorios o postoperatorios de las cavidades corporales correspondientes.

Tal como ya se mencionó al principio, los dioles dímeros usados de acuerdo con la invención, también denominados alcoholes dímeros, son mezclas que contienen principalmente alcoholes alifáticos o cicloalifáticos y pueden obtenerse mediante reducción de ácidos grasos dímeros. Los ácidos grasos dímeros, por su parte, se producen mediante dimerización de ácidos grasos insaturados.

El esquema muy simplificado, representado en la Figura 5 (Karlheinz Hill, Pure Appl. Chem., Vol. 72, n.º 7, páginas 1255 - 1264, 2000) muestra la síntesis de partir de ácido linoleico y ácido oleico de un diol dímero C36.

Los alcoholes dímeros contienen en general un cierto porcentaje debido a la síntesis de monómeros y trímeros. Este porcentaje es, en las composiciones de acuerdo con la invención, en total menor del 10 %, preferentemente menor del 8 %, de manera especialmente preferente menor del 5 %, e idealmente menor del 3 %, con respecto a la suma de monómeros, dímeros (dioles dímeros) y trímeros. Estos datos de porcentaje han de entenderse, como todos los demás datos de porcentaje de esta solicitud, como por ciento en peso.

Como ya se mencionó al principio, los dioles dímeros usados de acuerdo con la invención, evidentemente para el

uso previsto como sustituto de fluidos corporales, deben ser tanto estériles como también envasarse de manera estéril. La esterilización puede llevarse a cabo de una manera conocida por el experto, por ejemplo mediante filtración estéril, irradiación con rayos gamma o calentamiento, por ejemplo aproximadamente durante una hora a 130 °C.

5 El envase estéril puede tener lugar así mismo de la manera conocida por el experto. Recipientes adecuados son por ejemplo frascos, en particular frascos de gotas oculares, ampollas, jeringas precargadas o bolsas.

10 Los dioles dímeros usados de acuerdo con la invención y las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención serán tan transparentes como sea posible, en particular cuando se usan como sustituto del cuerpo vítreo. La Figura 1 muestra el espectro de absorción de un diol dímero que puede usarse adecuadamente para la invención (Sovermol 908, Cognis Deutschland GmbH). Puede establecerse que este producto sea totalmente transparente en todo el intervalo visible e infrarrojo.

15 Los dioles dímeros usados de acuerdo con la invención pueden, en particular en la aplicación como sustituto del cuerpo vítreo, no ser demasiado transparentes, dado que de lo contrario no ofrecen al ojo el sostén necesario. Por otro lado, su viscosidad no será demasiado alta, de modo que podría verse perjudicada su capacidad de goteo o capacidad de pulverización.

20 Los dioles dímeros tienen una viscosidad Brookfield determinada según la norma ISO 2555 con un viscosímetro de rotación Rheotec RC02 a 25 °C de aproximadamente 1500 - 3200 mPa.s, de manera especialmente preferente de aproximadamente 1800 - 2800 mPa.s.

25 Como ya se mencionó al principio, los dioles dímeros ofrecen la ventaja de una tensión superficial relativamente alta. Esta asciende en general al menos a 30 mN/m (medida según el método de la placa de Wilhelmy), preferentemente al menos 35 mN/m. Esta alta tensión superficial es extraordinariamente importante, cuando los dioles dímeros se usan como endotamponamiento, en particular como sustituto del cuerpo vítreo. Este garantiza en concreto que la composición de diol dímero no emulsione en el transcurso del tiempo con el fluido corporal acuoso del entorno directo del cuerpo vítreo, lo que llevaría inevitablemente a un enturbiamiento inaceptable.

30 Además de las propiedades mencionadas anteriormente (transparencia, viscosidad, tensión superficial) los dioles dímeros relacionados de acuerdo con la invención deben ser naturalmente por completo biocompatibles y no tendrán que ser citotóxicos.

35 El solicitante ha puesto en cultivo células epiteliales de pigmento retinianas adultas (células ARPE) durante 24 horas en contacto directo con un diol dímero preferido de acuerdo con la invención y que se encuentra en el mercado (Sovermol 908, Cognis Deutschland GmbH) y a continuación se lleva a cabo una determinación de la vitalidad y la morfología en comparación con un cultivo sobre un medio de cultivo habitual (MEM y suero FCS al 10 %). La Figura 2 muestra los resultados de estos ensayos. Puede reconocerse que las células epiteliales no sufren en modo alguno por el intercambio del medio de cultivo habitual por el diol dímero. No se ve perjudicada ni la vitalidad ni la morfología de las células tras 24 horas sobre diol dímero.

40 Estos distintos ensayos muestran, por lo tanto que los dioles dímeros son excelentes candidatos como sustituto de fluidos corporales.

45 En otra serie de ensayos, el solicitante ha sometido a ensayo en el ensayo en animales la influencia de diol dímero sobre el proceso de curación de la córnea. Como control positivo se han usado a este respecto las gotas para los ojos HYLO-COMOD® (solución acuosa estéril que contiene ácido hialurónico y tampón citrato). El ejemplo siguiente contiene una descripción detallada de estos ensayos que han mostrado que el diol dímero presenta un buen efecto de cicatrización comparable al de la sustancia de control positivo de la córnea de conejo y ninguna toxicidad y por lo tanto es un candidato más prometedor como gotas oculares o sustituto de lágrimas.

### Descripción detallada de la invención

#### 55 Ejemplo

60 En la prueba de irritación del ojo *ex vivo* (*Ex Vivo Eye Irritation Test*) (EVEIT) (Figura 3) pueden mantenerse en vida córneas cultivadas durante días fuera del animal. Pequeñas alteraciones superficiales cicatrizan por sí solas en este sistema. Las córneas se abastecieron para ello continuamente (6 µJ por minuto) de medio nutriente MEM (*Minimal essential medium* sin suero bovino).

Tras un tiempo de estabilización de doce horas se aplican para cada prueba sobre cinco córneas de conejo respectivamente pequeñas erosiones. Con tinción de fluorescencia en la luz azul, estas lesiones se iluminaban con color amarillo-verde y su cicatrización puede seguirse por lo tanto adecuadamente bajo la lupa.

65 Sobre cada córnea se aplican durante el 12 veces diarias con una cánula central respectivamente 200 µl de gotas

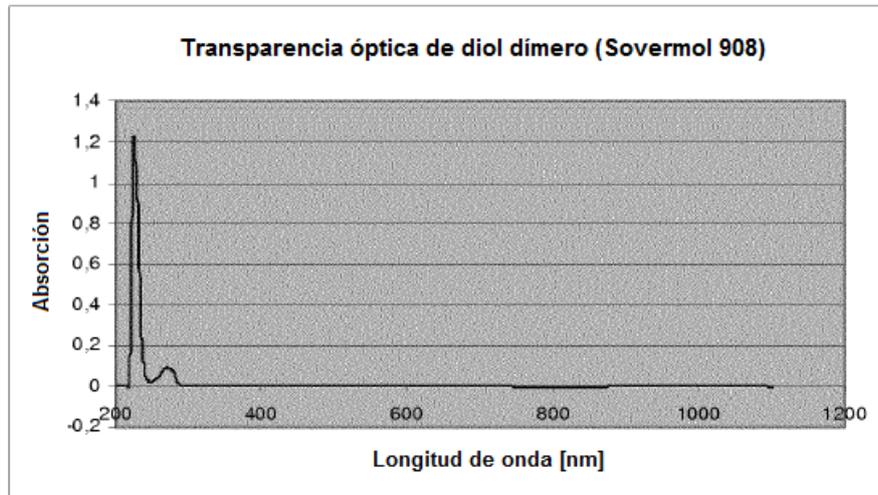
oculares Hylo Comod® (control) o respectivamente 200 µl de diol dímero (de acuerdo con la invención) en el centro de la córnea. Por la noche se abastecen las córneas continuamente con MEM.

5 En solo tres días tiene lugar casi la curación completa con el sustituto de lágrimas conocido gotas oculares Hylo Comod®: las superficies de color amarillo-verde se vuelven más pequeñas y desaparecen casi por completo. No obstante, aun mejor se cura la superficie con el diol dímero de acuerdo con la invención. Tras solo dos días ya no puede reconocerse lesión alguna (Figura 4).  
Además se divulga:

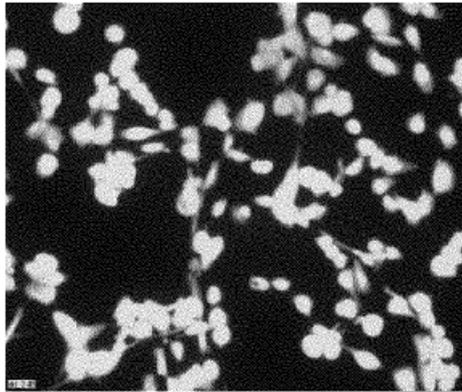
- 10 1. Composición que contiene al menos el 90 por ciento en peso de diol dímero para la aplicación en un procedimiento para el tratamiento quirúrgico o terapéutico del cuerpo humano o animal.
2. Composición de acuerdo con 1, para la aplicación como sustituto de fluido corporal seleccionado del grupo que consta de lágrimas artificiales, moco artificial y endotamponamientos.
- 15 3. Composición de acuerdo con 1 o 2, para la aplicación en un procedimiento para el tratamiento de sequedad de la mucosa o sequedad ocular.
4. Composición de acuerdo con 1 o 2, para la aplicación como endotamponamiento en cavidades corporales sin revestimiento epitelial.
5. Composición de acuerdo con 1 o 2, para la aplicación como endotamponamiento en cavidades corporales con revestimiento epitelial.
- 20 6. Composición de acuerdo con 1 a 5, caracterizada por que el porcentaje en peso de diol dímero asciende al menos al 95 por ciento en peso, preferentemente al menos al 98 por ciento en peso.
7. Composición de acuerdo con 1 a 6, caracterizada por que presenta una viscosidad Brookfield a 25 °C (según la norma ISO 2555) de 1500 - 3200 mPa.s, preferentemente de 1800 - 2800 mPa.s.
8. Composición de acuerdo con 1 a 7, caracterizada por que está envasada de manera estéril y aislada del
- 25 entorno de manera estanca en un recipiente.
9. Composición de acuerdo con 1 a 8, caracterizada por que contiene además al menos un principio activo farmacéutico, preferentemente seleccionado del grupo que consta de vitaminas liposolubles, esteroides, antibióticos y principios activos inmunomoduladores.
- 30 10. Composición que contiene al menos el 90 por ciento en peso de diol dímero, caracterizada por que es estéril y está envasada de manera estéril y contiene al menos un principio activo farmacéutico.
11. Composición de acuerdo con 10, caracterizada por que el principio activo farmacéutico se selecciona del grupo que consta de vitaminas liposolubles, esteroides, antibióticos y principios activos inmunomoduladores.
12. Composición de acuerdo con 10 u 11, caracterizada por que el porcentaje en peso de diol dímero asciende al menos al 95 por ciento en peso, preferentemente al menos al 98 %.
- 35 13. Composición de acuerdo con 10 a 12, caracterizada por que presenta una viscosidad Brookfield a 25 °C (según la norma ISO 2555) de 1500 - 3200 mPa.s, preferentemente de 1800 - 2800 mPa.s.

**REIVINDICACIONES**

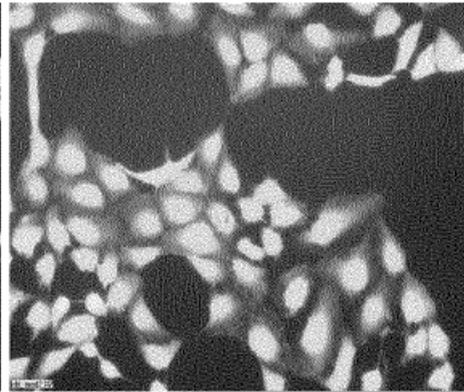
- 5 1. Composición que contiene al menos el 90 por ciento en peso de diol dímero que contiene una mezcla de monómeros, dímeros y trímeros, para la aplicación en un procedimiento para el tratamiento quirúrgico o terapéutico del cuerpo humano o animal como sustituto de fluido corporal seleccionado del grupo que consta de lágrimas artificiales, moco artificial y endotamponamientos, en la que el diol dímero contiene menos del 10 por ciento en peso de monómeros y trímeros con respecto a la suma de los monómeros, dímeros y trímeros, presenta una viscosidad Brookfield según la norma ISO 2555 a 25 °C de 1500 - 3200 mPa.s, preferentemente de 1800 - 2800 mPa.s y una tensión superficial de al menos 30 mN/m, medida según el método de la placa de Wilhelmy.
- 10 2. Composición para la aplicación de acuerdo con la reivindicación 1, para la aplicación en un procedimiento para el tratamiento de sequedad de la mucosa o sequedad ocular.
- 15 3. Composición para la aplicación de acuerdo con la reivindicación 1, para la aplicación como endotamponamiento en cavidades corporales sin revestimiento epitelial.
- 20 4. Composición para la aplicación de acuerdo con la reivindicación 1, para la aplicación como endotamponamiento en cavidades corporales con revestimiento epitelial.
- 25 5. Composición para la aplicación de acuerdo con la reivindicación 1 a 4, **caracterizada por que** el porcentaje en peso de diol dímero asciende al menos al 95 por ciento en peso, preferentemente al menos al 98 por ciento en peso.
6. Composición para la aplicación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada por que** presenta una viscosidad Brookfield según la norma ISO 2555 a 25 °C de 1800 - 2800 mPa.s.
7. Composición para la aplicación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada por que** esta está empaquetada en un recipiente de manera estéril y aislada del entorno de manera estanca.
- 30 8. Composición para la aplicación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada por que** esta contiene además al menos un principio activo farmacéutico, preferentemente seleccionado del grupo que consta de vitaminas liposolubles, esteroides, antibióticos y principios activos inmunomoduladores.



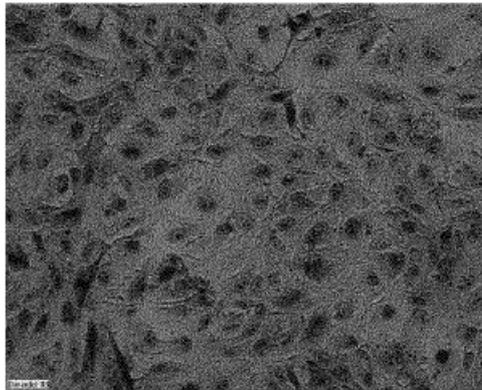
**FIGURA 1**



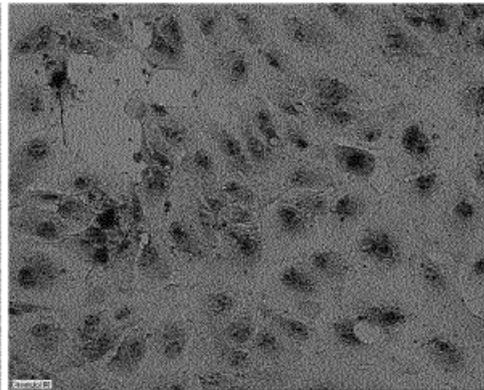
Determinación de la vitalidad  
ARPE en contacto directo  
con diol dímero



Determinación de la vitalidad  
células ARPE en contacto  
directo con medio

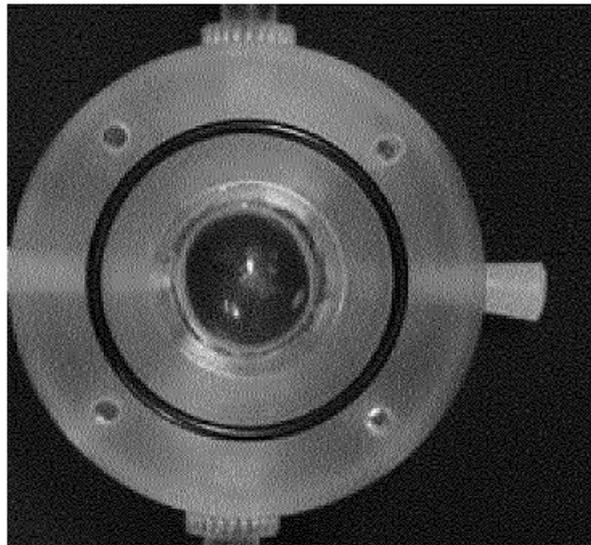


Determinación de la morfología  
células ARPE en contacto directo  
con diol dímero

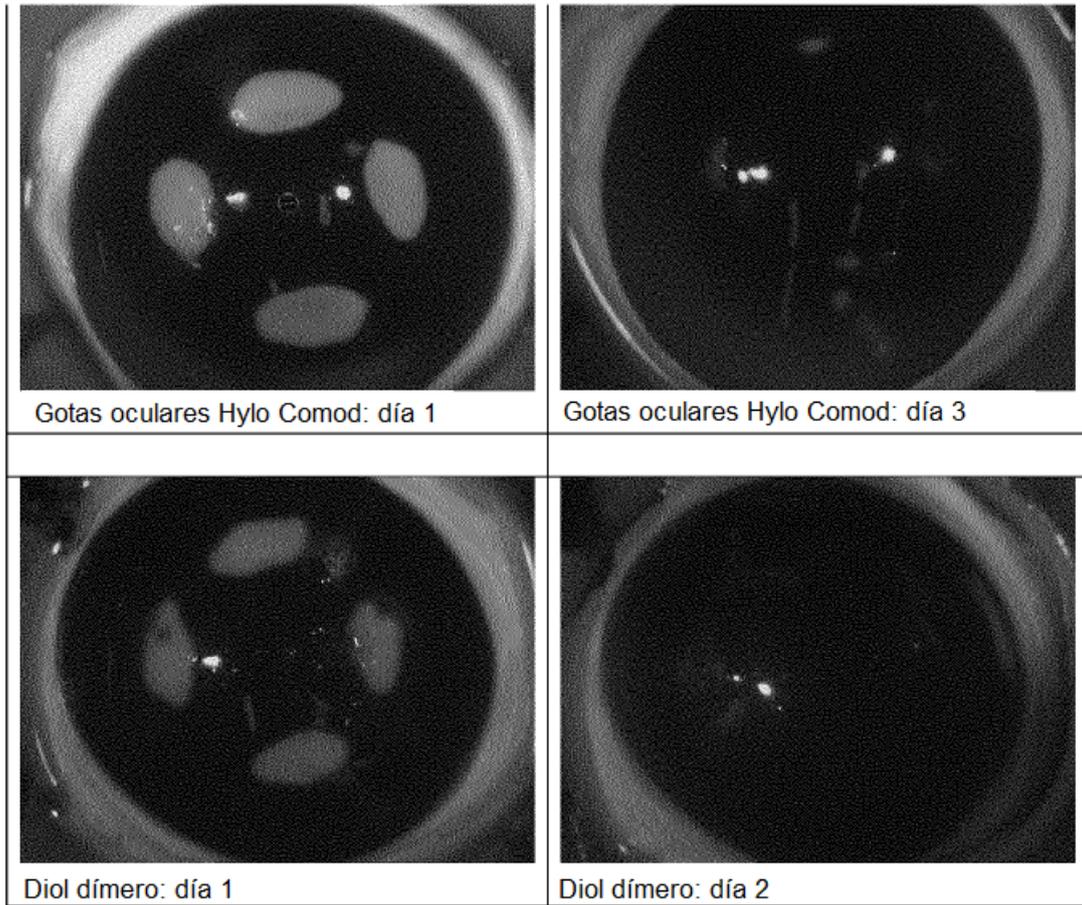


Determinación de la morfología  
células ARPE en contacto  
directo con medio

**FIGURA 2**



**FIGURA 3**



**FIGURA 4**

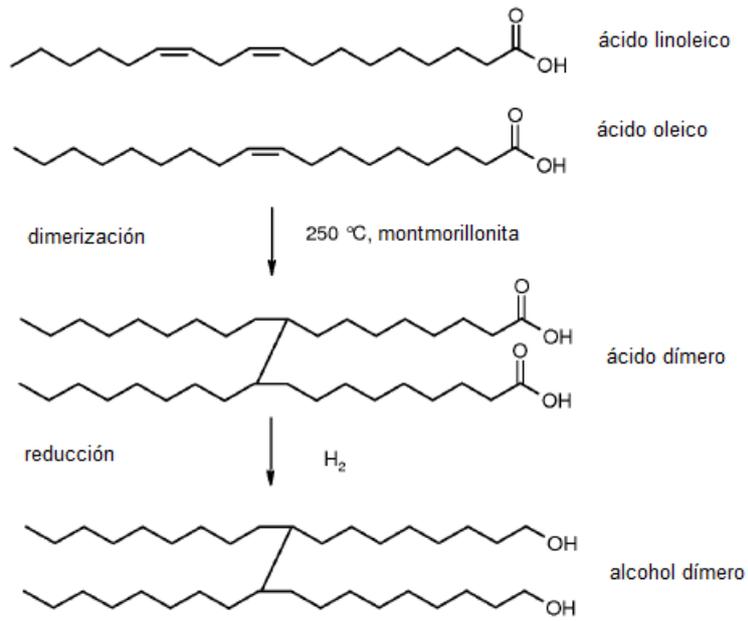


FIGURA 5