

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 816**

21 Número de solicitud: 201500657

51 Int. Cl.:

**A61K 31/137** (2006.01)

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 47/38** (2006.01)

**A61K 47/36** (2006.01)

**A61P 27/02** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**09.09.2015**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**09.03.2017**

71 Solicitantes:

**FARMALIDER, S.A. (100.0%)**

**La Granja, 1**

**28108 Alcobendas (Madrid) ES**

72 Inventor/es:

**SANZ MENÉNDEZ , Nuria;**

**HORCAJADA CÓRDOBA, Raquel;**

**MARTÍNEZ-ALZAMORA , Fernando;**

**HERRERO VANRELL, Rocío;**

**BENÍTEZ DEL CASTILLO, José Manuel y**

**GÓMEZ CALVO, Antonia**

74 Agente/Representante:

**RODRÍGUEZ OCA, Jesús**

54 Título: **Composición farmacéutica de tramadol para uso oftálmico**

57 Resumen:

Composición farmacéutica de tramadol para uso oftálmico.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de tramadol para uso oftálmico. La composición se caracteriza porque contiene tramadol en una baja concentración, en particular comprendida entre 0,02% y 0,09%, y resulta altamente eficaz en el tratamiento del dolor ocular, por ejemplo tras lesiones o cirugía ocular, o el dolor ocular asociado al síndrome de ojo seco.

ES 2 604 816 A1

## COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE TRAMADOL PARA USO OFTÁLMICO

### Campo de la técnica

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para administración por vía tópica oftálmica para el tratamiento del dolor ocular, en particular, a composiciones que contienen tramadol como principio activo.

### Estado de la técnica anterior

El dolor ocular se puede describir como una sensación urente, pulsátil, dolorosa o lacerante en o alrededor del ojo, o también puede percibirse como si se tuviera un cuerpo extraño alojado en el ojo.

El dolor ocular puede originarse, por ejemplo, tras lesiones traumáticas o cirugía en la zona ocular, o como consecuencia de infecciones, inflamación, sequedad ocular, neuropatía, problemas con las lentes de contacto o fatiga ocular.

Una de las posibles causas de dolor ocular son los estados post-operatorios tras cirugía oftálmica, por ejemplo, tras cirugía de cataratas o cirugía refractiva.

La administración tópica de fármacos es la vía preferida para el tratamiento del dolor ocular, ya que proporciona una mayor concentración del fármaco localmente en la zona afectada, a la vez que se evitan los efectos sistémicos indeseados asociados con la administración oral.

Entre los diversos fármacos que se utilizan habitualmente por vía oftálmica para el tratamiento del dolor ocular pueden destacarse los agentes anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) y los anestésicos locales, principalmente.

Los AINEs se vienen usando de forma generalizada en oftalmología desde hace ya algunos años, tal como se describe por ejemplo en el artículo de revisión de Kim *et al.* *Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs in ophthalmology*, Survey Ophthalmol., 2010, 55 (2), p108-133, en el que se destaca el uso de AINEs en forma tópica, por ejemplo, para reducir la miosis y la inflamación en cirugía ocular, para el tratamiento de la escleritis, prevención y tratamiento del edema macular asociado con la cirugía de cataratas, para

paliar el dolor postoperatorio y fotofobia asociados con la cirugía refractiva y para reducir la picazón asociada con la conjuntivitis alérgica.

Así, se han comercializado diversos colirios basados en AINEs como principios activos, principalmente con bromfenaco, diclofenaco, 5 flurbiprofeno, ketorolaco y nepafenaco.

Otros fármacos tópicos descritos en el estado de la técnica para el tratamiento del dolor oftálmico son los anestésicos locales, como por ejemplo la tetracaína, procaína, benoxinato o proparacaína.

Sin embargo, el uso de estos fármacos no resulta totalmente 10 satisfactorio, tanto en cuanto a su limitada eficacia para el tratamiento del dolor ocular agudo, como por el riesgo de ciertos efectos indeseados asociados a su uso.

En general, las reacciones adversas más frecuentes a los colirios basados en AINEs son generalmente leves, tipo ardor ocular, hiperemia 15 conjuntival o reacciones de hipersensibilidad.

En algunos casos, sin embargo, cuando los pacientes son tratados con dosis altas o durante períodos de tiempo prolongados, el uso de AINEs tópicos puede provocar complicaciones más serias, principalmente 20 queratitis, adelgazamiento corneal, erosiones corneales, ulceraciones corneales y perforaciones corneales, como se describe, por ejemplo, en el artículo Guidera *et al. Keratitis, ulceration, and perforation associated with topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Ophthalmology* 2001, 108 (5), p936-44.

Por su parte, el uso repetido o prolongado de los anestésicos 25 locales se asocia a efectos dañinos para el epitelio corneal y en ocasiones pueden presentar efectos tóxicos más serios, como infiltración corneal, ulceración o incluso perforación corneal, como se describe en el artículo McGee *et al. Toxicities of topical ophthalmic anesthetics. Review. Expert Opin. Drug Safety*, 2007, 6 (6), p637-640.

30 El tramadol es un opioide sintético que actúa como analgésico a nivel central según un doble mecanismo: como agonista de los receptores opiáceos y como inhibidor de la recaptación de la noradrenalina y la serotonina, de manera que ambos modos de acción, opioide y no-opioide, parecen actuar

de modo sinérgico. Además, en general el tramadol es bien tolerado, por lo que constituye frecuentemente el fármaco de primera elección para el tratamiento del dolor post-operatorio, por delante de los AINEs y también de otros fármacos opiáceos como la morfina, tal como se describe en el artículo Lehmann KA, *Le tramadol dans les douleurs aiguës*, Drugs, 1997, 53 (2), Supplement, p25-33.

5 Las formas más habituales de administración del tramadol son la vía oral, rectal y parenteral.

Ocasionalmente, el tramadol se ha postulado también para su administración tópica por vía oftálmica, como un posible analgésico alternativo

10 para el tratamiento del dolor ocular.

Así, en la solicitud de patente WO-A-2012/136969 se describen composiciones para uso oftálmico que contienen tramadol en una concentración de al menos el 0,5%, juntamente con polímeros lubricantes del ojo, siendo éstos imprescindibles ya que el efecto narcótico del tramadol

15 ocasiona una disminución del parpadeo y una consecuente sequedad ocular.

Así, en los ejemplos 6 a 9 de dicha solicitud de patente se describe la administración de colirios lubricantes que contienen el 0,5% o el 1,0% de tramadol para el tratamiento de pacientes con dolor ocular originado por infección, alergia, ojo seco y blefaritis, respectivamente, y se subraya que

20 con la concentración del 1,0% se consiguen unos resultados más efectivos.

A pesar de las diferentes alternativas descritas hasta la fecha, subsiste la necesidad de disponer de una composición para uso tópico oftálmico para el tratamiento del dolor ocular que sea eficaz y que comporte un menor riesgo de efectos secundarios indeseables.

25

### **Objeto de la invención**

El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica oftálmica que comprende tramadol.

Forma también parte del objeto de la invención el uso de dicha

30 composición para el tratamiento del dolor ocular.

### **Descripción detallada de la invención**

El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica oftálmica acuosa que comprende tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el tramadol está en una concentración comprendida entre 0,02% (p/v) y 0,09% (p/v), expresada como  
5 concentración equivalente de hidrocloruro de tramadol.

Los autores de la presente invención han desarrollado una composición acuosa de tramadol para uso oftálmico que, sorprendentemente, resulta altamente eficaz para el tratamiento del dolor ocular aun cuando dicho principio activo se encuentra en una concentración notablemente baja,  
10 concretamente comprendida entre 0,02 y 0,09% (p/v), por lo que, además, dicha composición resulta especialmente segura y sustancialmente carente de efectos secundarios.

A lo largo de la presente descripción, a no ser que se especifique lo contrario, las concentraciones expresadas como porcentajes se refieren  
15 siempre al porcentaje peso/volumen (p/v), es decir, gramos de un determinado componente por cada 100 ml de composición.

### Tramadol

El tramadol es la Denominación Común Internacional (DCI) por la que se conoce habitualmente al compuesto  $(\pm)$ -*cis*-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol.  
20

El tramadol es un fármaco perteneciente al grupo de los opioides, si bien su mecanismo de acción se suele calificar como de un opioide "atípico", ya que no es ni completamente opioide ni completamente no opioide. El tramadol posee un mecanismo de acción dual pues, por un lado, actúa sobre  
25 los receptores  $\mu$  opioides a los que se une con baja afinidad y, por otro lado, inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina, con lo que aumenta la concentración de estos neurotransmisores en zonas localizadas del cerebro disminuyendo el umbral del dolor, según se describe, por ejemplo, en el artículo  
30 Raffa *et al.*, *Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1992, 260 (1), p275-85.

El tramadol se encuentra disponible de forma comercial y también puede prepararse, por ejemplo, según el procedimiento descrito en la patente norteamericana US3652589.

5 En el contexto de la presente invención, con el término tramadol se incluye, en forma amplia, cualquiera de sus solvatos, polimorfos, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros y formas racémicas.

Las sales farmacéuticamente aceptables de tramadol se refieren a las sales de adición con ácidos, las cuales pueden prepararse según métodos convencionales bien conocidos por el experto en la materia, empleando ácidos  
10 orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables y sustancialmente no tóxicos. Tales ácidos incluyen el ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido salicílico o ácido ftálico, entre otros. Preferiblemente, se emplea ácido clorhídrico.

15 En una realización preferida de la invención, el tramadol está en forma de su sal hidrocioruro, o hidrocioruro de tramadol. Más preferiblemente, se encuentra en forma de hidrocioruro de tramadol, en forma racémica.

La concentración de tramadol en la composición farmacéutica oftálmica de la invención está comprendida entre 0,02% y 0,09%,  
20 preferiblemente comprendida entre 0,03% y 0,08%, más preferiblemente comprendida entre 0,04% y 0,07%, y aún más preferiblemente comprendida entre 0,05% y 0,06%, expresada como concentración equivalente de hidrocioruro de tramadol.

25 En una realización particularmente preferida de la invención, la composición contiene únicamente tramadol como principio activo.

A lo largo de la presente descripción, las concentraciones de tramadol en la composición oftálmica de la invención, se refieren siempre a la concentración equivalente de hidrocioruro de tramadol, independientemente de que se use el tramadol en forma de base libre o bien en forma de otra sal. Así  
30 por ejemplo, una concentración de tramadol del 0,05% expresada como concentración equivalente de hidrocioruro de tramadol corresponde aproximadamente a una concentración de 0,044% de tramadol como base

libre, como el experto en la materia ya sabe calcular, en función de los pesos moleculares de dichas sustancias.

### Composición oftálmica

5                   La composición farmacéutica según la presente invención es una composición acuosa destinada para ser administrada por vía tópica oftálmica, es decir, destinada a su aplicación local en el ojo o zonas adyacentes, en consonancia con la definición de la Farmacopea Europea donde las composiciones oftálmicas se definen como preparados estériles (líquidos,  
10 semisólidos o sólidos) destinados a ser administrados en el globo ocular o en la conjuntiva, o bien a su inserción en el saco conjuntival.

Las características generales de las composiciones oftálmicas son bien conocidas para el experto en la materia. Así por ejemplo, en el capítulo "*Ophthalmic Preparations*", que corresponde al capítulo 43 del reconocido  
15 manual de tecnología farmacéutica "*Remington The Science and Practice of Pharmacy*", 20ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia, 2000 [ISBN: 0-683-306472], se describen con detalle las características, formulación, modo de uso y forma de preparación de dichas composiciones.

La composición oftálmica según la presente invención se  
20 administra de forma tópica sobre la superficie ojo, por ejemplo, típicamente en forma de gotas o por pulverización. Alternativamente, también puede administrarse por inyección subconjuntival o inyección retrobulbar, según se describe en el capítulo "*Ophthalmic Preparations*" antes citado.

Preferiblemente, la composición de la invención se administra de  
25 forma tópica sobre la superficie ocular, incluyendo tanto la administración directa sobre dicha superficie como su depósito en los bordes de los párpados, como ya es conocido por el experto en la materia y según se describe en el capítulo antes citado. Por ejemplo, la composición puede aplicarse mediante un gotero, instilándose en el saco conjuntival inferior, al que se accede tirando  
30 suavemente el párpado inferior hacia abajo formando un saco donde se deposita la gota.

La composición oftálmica según la presente invención es una formulación acuosa, es decir, el vehículo es agua.

La composición de la invención puede estar en forma de solución o de suspensión. En la solución oftálmica todos los ingredientes se hallan completamente disueltos en el medio acuoso, mientras que la suspensión oftálmica es una dispersión en el vehículo acuoso de partículas finamente divididas del fármaco, relativamente insolubles.

Preferiblemente la composición oftálmica según la presente invención está en forma de solución.

La composición puede comprender opcionalmente un agente viscosizante, con lo que puede presentar un aspecto típicamente líquido, o ligeramente gelificado, en función de su viscosidad.

La composición oftálmica según la presente invención puede contener adicionalmente otros componentes opcionales.

#### *Agente viscosizante*

La composición de la invención contiene opcionalmente un agente viscosizante.

El agente viscosizante es una sustancia que aumenta la viscosidad de la composición, lo que permite aumentar el tiempo de contacto del principio activo con la superficie del ojo, lo que a su vez puede favorecer su absorción. El agente viscosizante puede eventualmente tener también un efecto mucoadhesivo y/o mucomimético, es decir, que se produce una interacción entre el mismo y las mucinas de la córnea y/o la conjuntiva, lo que también redundará en prolongar el tiempo de permanencia de la composición en la superficie del ojo y favorecer la absorción del principio activo. Adicionalmente, el agente viscosizante puede tener también un efecto lubricante del ojo.

En una realización preferida de la invención, la composición comprende un agente viscosizante.

La composición de la invención tiene una viscosidad generalmente comprendida entre 1 y 100 cP, preferiblemente comprendida entre 2 y 50 cP, más preferiblemente comprendida entre 3 y 40 cP, aún más preferiblemente comprendida entre 4 y 30 cP, y aún más preferiblemente comprendida entre 5 y 20 cP.

En función de su menor o mayor viscosidad, la composición oftálmica según la invención puede tener una apariencia completamente líquida o ligeramente gelificada.

Entre los agentes viscosizantes adecuados para ser incorporados a la composición oftálmica están, por ejemplo, derivados celulósicos así como sus posibles asociaciones como metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, entre otros, alcohol polivinílico, carbómero, policarbófilo, poliacrilamida, polioxietileno, polivinilpirrolidona, ácido hialurónico, hialuronato sódico, sal sódica del sulfato de condroitina, goma gellan, goma xantana, carragenina, alginato sódico, pectina, o sus mezclas.

El experto en la materia no tendrá dificultad en formular la composición oftálmica, eventualmente empleando un agente viscosizante en una proporción adecuada que confiera a la composición una viscosidad y/o una mucoadherencia óptimas.

En una realización preferida, el agente viscosizante se elige entre aquéllos con mejores propiedades mucoadhesivas, de manera que se elige preferiblemente entre metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, alginato sódico, carragenina, goma guar, carbómero, poliacrilamida, policarbófilo, ácido hialurónico, hialuronato sódico y sus mezclas.

En una realización particularmente preferida, el agente viscosizante se elige entre hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, ácido hialurónico, hialuronato sódico y sus mezclas.

El agente viscosizante se añade generalmente en una proporción comprendida entre 0,1% y 1,0%, preferiblemente comprendida entre 0,2% y 0,8% en el caso de la hidroxipropilmetilcelulosa, entre 0,1% y 1,0% en el caso de la carboximetilcelulosa sódica y entre 0,1% y 0,5% en el caso del ácido hialurónico o hialuronato sódico.

30

#### *Agente isotonzante*

La composición opcionalmente contiene un agente para regular la osmolalidad, o agente isotonzante, que se elige, por ejemplo, entre cloruro

sódico, cloruro potásico, sulfato sódico, nitrato potásico, manitol, glicerol, propilenglicol, sorbitol, glucosa, dextrosa, sacarosa, y sus mezclas. Preferiblemente, el agente isotonzante es cloruro sódico.

5 La función del agente isotonzante es modificar la osmolalidad de la composición, aproximándola a la tonicidad del ojo para evitar malestar en la aplicación de la misma, de manera que preferiblemente es isotónica respecto al fluido lacrimonal del ojo, o bien ligeramente hipertónica o hipotónica.

La composición según la presente invención presenta una osmolalidad generalmente comprendida entre 200 y 330 mOsm/Kg. Preferiblemente, presenta una osmolalidad comprendida entre 280 mOsm/Kg y 330 mOsm/Kg, más preferiblemente comprendida entre 290 mOsm/Kg y 320 mOsm/Kg, aún más preferiblemente comprendida entre 295 mOsm/Kg y 305 mOsm/Kg, y aún más preferiblemente es de aproximadamente 300 mOsm/Kg, para todas las indicaciones propuestas excepto en el caso del síndrome del ojo seco hiperosmolar donde la presente invención presenta preferiblemente una osmolalidad comprendida entre 200 mOsm/Kg y 320 mOsm/Kg, más preferiblemente comprendida entre 220 mOsm/Kg y 280 mOsm/Kg, aún más preferiblemente comprendida entre 240 mOsm/Kg y 260 mOsm/Kg, y aún más preferiblemente es de aproximadamente 250 mOsm/Kg.

20 De añadirse un agente isotonzante, éste se encuentra en una proporción adecuada para obtener unos valores de osmolalidad en los rangos preferidos especificados.

En una realización preferida de la invención, la composición contiene cloruro sódico como agente isotonzante en una proporción preferiblemente comprendida entre 0,5% y 1,5%, más preferiblemente comprendida entre 0,75% y 1,25%.

#### *Agente regulador del pH*

30 Asimismo, la composición según la presente invención contiene opcionalmente un agente regulador del pH oftálmicamente aceptable, cuya función es ajustar el valor del pH de la composición a los valores preferidos, habitualmente en la proximidad del pH fisiológico del fluido lacrimonal.

El pH de la composición está generalmente comprendido entre 6,0 y 8,0, preferiblemente comprendido entre 6,7 y 7,8, más preferiblemente comprendido entre 7,0 y 7,7, aún más preferiblemente comprendido entre 7,3 y 7,5, y aún más preferiblemente tiene un pH de 7,4.

5 Los agentes reguladores del pH oftálmicamente aceptables son bien conocidos por el experto en la materia e incluyen, sin limitación, ácidos como el ácido clorhídrico, ácido acético, ácido cítrico o ácido bórico; y bases como hidróxido sódico, fosfato sódico o citrato sódico. También puede emplearse un sistema tamponante que sea aceptable para su aplicación  
10 oftálmica, para regular el pH en los valores requeridos, como son también bien conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, tampón acetato, tampón citrato, tampón fosfato, tampón borato o tampón bicarbonato, o sus mezclas.

El experto en la materia no tendrá dificultad en elegir un agente regulador del pH adecuado e incorporarlo en la cantidad necesaria para  
15 obtener un valor del pH dentro de los rangos preferidos arriba indicados.

En una realización preferida de la invención, se utiliza hidróxido sódico y/o ácido clorhídrico para ajustar el valor del pH.

### *Conservantes*

20 Opcionalmente, la composición de la invención contiene un agente conservante oftalmológicamente aceptable, especialmente cuando la composición se dispone en los envases multidosis habituales, para evitar la contaminación microbiana de la composición una vez abierto el envase.

En general, la presencia de un conservante no es necesaria  
25 cuando se emplean envases monodosis o envases multidosis que mantienen estéril su contenido, o envases que incluyen un filtro de 0,22 micras para dispensar un producto estéril.

Entre los conservantes adecuados para ser usados en la composición oftálmica según la presente invención están, por ejemplo, los  
30 compuestos de amonio cuaternario como el cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de cetrimonio, bromuro de cetrimonio o los polímeros de aminas cuaternarias denominados policuaterno-1 (disponibles comercialmente bajo la denominación Polyquad<sup>®</sup>, Alcon); los

compuestos organomercuriales como el nitrato de fenilmercurio, el acetato de fenilmercurio, el borato de fenilmercurio o timerosal; parabenos, como metilparabeno o propilparabeno; alcoholes o fenoles sustituidos, como clorobutanol, alcohol fenético, u alcohol bencílico; u otros como clorhexidina, ácido sórbico, sorbato de potasio, benzoato sódico, propionato sódico, perborato sódico; así como algunas composiciones conservantes comerciales tales como la denominada SofZia<sup>®</sup>, que contiene borato, sorbitol, propilenglicol y zinc; o sus mezclas.

Preferiblemente, el conservante se elige entre los polímeros de aminas cuaternarias denominados policuateno-1 (disponibles comercialmente bajo la denominación Polyquad<sup>®</sup>, Alcon) y algunas composiciones conservantes comerciales tales como la denominada SofZia<sup>®</sup>, que contiene borato, sorbitol, propilenglicol y zinc.

#### 15 *Otros componentes*

Opcionalmente, la composición de la invención comprende un agente quelante, por ejemplo, citrato sódico o sales de edetato, tales como edetato disódico, edetato cálcico disódico, edetato trisódico, o edetato dipotásico, o sus mezclas.

Opcionalmente, la composición de la invención comprende un antioxidante. Entre los antioxidantes aptos para ser usados en la composición según la presente invención están, por ejemplo, bisulfito sódico, ácido ascórbico o acetilcisteína, o sus mezclas.

Así mismo, de forma opcional, la composición de la invención comprende un tensioactivo cuya función es típicamente favorecer el contacto del principio activo con la superficie del ojo al disminuir la tensión superficial del líquido y favorecer su penetración.

Entre los tensioactivos aptos para ser usados en la composición de la invención están, por ejemplo, ésteres grasos de sorbitan polioxietileno (polisorbatos), alquilfenoles etoxilados, copolímeros en bloque de etilenglicol-propilenglicol, lecitinas, o fosfolípidos.

Se hace referencia aquí al reconocido manual sobre excipientes de uso farmacéutico, el "*Handbook of Pharmaceutical Excipients*" de Rowe RC,

Sheskey PJ y Quinn ME, sexta edición, 2009, donde pueden encontrarse las definiciones y características para los diferentes ingredientes mencionados.

En una realización de la invención, la composición farmacéutica oftálmica acuosa comprende:

- 5 - tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente hidrocloreto de tramadol, en una concentración comprendida entre 0,02% y 0,09%, preferiblemente comprendida entre 0,03% y 0,08%, más preferiblemente comprendida entre 0,04% y 10 0,07%, y aún más preferiblemente comprendida entre 0,05% y 0,06%, expresada como concentración equivalente de hidrocloreto de tramadol;
- un agente isotonzante elegido entre cloruro sódico, cloruro potásico, sulfato sódico, nitrato potásico, manitol, glicerol, propilenglicol, sorbitol, glucosa, dextrosa, sacarosa, y sus mezclas, más preferiblemente es 15 cloruro sódico;
- un agente viscosizante elegido entre metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, alcohol polivinílico, carbómero, policarbófilo, poliacrilamida, polioxietileno, polivinilpirrolidona, ácido hialurónico, 20 hialuronato sódico, sal sódica del sulfato de condroitina, goma gellan, goma xantana, carragenina, alginato sódico, pectina, y sus mezclas, preferiblemente elegido entre metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, alginato sódico, carragenina, goma guar, carbómero, 25 poliacrilamida, policarbófilo, ácido hialurónico, hialuronato sódico y sus mezclas; y
- opcionalmente, un agente regulador del pH elegido entre como el ácido clorhídrico, ácido acético, ácido cítrico o ácido bórico, hidróxido sódico, fosfato sódico, citrato sódico, tampón acetato, tampón citrato, tampón 30 fosfato, tampón borato, tampón bicarbonato y sus mezclas, preferiblemente elegido entre ácido clorhídrico, hidróxido sódico y sus mezclas;

en donde la composición tiene una osmolalidad comprendida entre 200 mOsm/Kg y 330 mOsm/Kg:

- 5 - preferiblemente comprendida entre 280 mOsm/Kg y 330 mOsm/Kg, más preferiblemente comprendida entre 290 mOsm/Kg y 320 mOsm/Kg, aún más preferiblemente comprendida entre 295 mOsm/Kg y 305 mOsm/Kg, y aún más preferiblemente de aproximadamente 300 mOsm/Kg; o bien
- 10 - preferiblemente comprendida entre 200 mOsm/Kg y 320 mOsm/Kg, más preferiblemente comprendida entre 220 mOsm/Kg y 280 mOsm/Kg, aún más preferiblemente comprendida entre 240 mOsm/Kg y 260 mOsm/Kg, y aún más preferiblemente es de aproximadamente 250 mOsm/Kg;

en donde la composición tiene una viscosidad comprendida entre 1 y 100 cP, preferiblemente comprendida entre 2 y 50 cP, más preferiblemente comprendida entre 3 y 40 cP, aún más preferiblemente comprendida entre 4 y 30 cP, y aún más preferiblemente comprendida entre 5 y 20 cP;

- 15 en donde la composición tiene un pH comprendido entre 6,0 y 8,0, preferiblemente comprendido entre 6,7 y 7,8, más preferiblemente comprendido entre 7,0 y 7,7, aún más preferiblemente comprendido entre 7,3 y 7,5, y aún más preferiblemente tiene un pH de 7,4; y

20 en donde preferiblemente la composición contiene tramadol como único principio activo.

En una realización particularmente preferida de la invención, la composición farmacéutica oftálmica acuosa comprende:

- 25 - tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente hidrocloreto de tramadol, en una concentración comprendida entre 0,02% y 0,09%, preferiblemente comprendida entre 0,03% y 0,08%, más preferiblemente comprendida entre 0,04% y 0,07%, y aún más preferiblemente comprendida entre 0,05% y 0,06%, expresada como concentración equivalente de hidrocloreto de tramadol;
- 30 - cloruro sódico en una proporción comprendida entre 0,5% y 1,5%, preferiblemente comprendida entre 0,75% y 1,25%;
- hidroxipropilmetilcelulosa en una proporción comprendida entre 0,2% y 0,8%, preferiblemente comprendida entre 0,3% y 0,5%

- opcionalmente, un agente regulador del pH elegido entre ácido clorhídrico, hidróxido sódico y sus mezclas;

en donde la composición tiene un pH comprendido entre 6,0 y 8,0, preferiblemente comprendido entre 6,7 y 7,8, más preferiblemente comprendido entre 7,0 y 7,7, aún más preferiblemente comprendido entre 7,3 y 7,5, y aún más preferiblemente tiene un pH de 7,4; y  
5 en donde preferiblemente la composición contiene tramadol como único principio activo.

En otra realización particularmente preferida de la invención, la  
10 composición farmacéutica oftálmica acuosa comprende:

- tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente hidrocloreto de tramadol, en una concentración comprendida entre 0,02% y 0,09%, preferiblemente comprendida entre 0,03% y 0,08%, más preferiblemente comprendida entre 0,04% y 0,07%, y aún más preferiblemente comprendida entre 0,05% y 0,06%, expresada como concentración equivalente de hidrocloreto de tramadol;
- cloruro sódico en una proporción comprendida entre 0,5% y 1,5%, preferiblemente comprendida entre 0,75% y 1,25%;
- carboximetilcelulosa sódica en una proporción comprendida entre 0,1% y 1,0%, preferiblemente comprendida entre 0,5% y 0,8%  
20
- opcionalmente, un agente regulador del pH elegido entre ácido clorhídrico, hidróxido sódico y sus mezclas;

en donde la composición tiene un pH comprendido entre 6,0 y 8,0, preferiblemente comprendido entre 6,7 y 7,8, más preferiblemente comprendido entre 7,0 y 7,7, aún más preferiblemente comprendido entre 7,3 y 7,5, y aún más preferiblemente tiene un pH de 7,4; y  
25 en donde preferiblemente la composición contiene tramadol como único principio activo.

En otra realización particularmente preferida de la invención, la  
30 composición farmacéutica oftálmica acuosa comprende:

- tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente hidrocloreto de tramadol, en una concentración comprendida entre 0,02% y 0,09%, preferiblemente comprendida entre

- 0,03% y 0,08%, más preferiblemente comprendida entre 0,04% y 0,07%, y aún más preferiblemente comprendida entre 0,05% y 0,06%, expresada como concentración equivalente de hidrocloruro de tramadol;
- cloruro sódico en una proporción comprendida entre 0,5% y 1,5%,  
5                   preferiblemente comprendida entre 0,75% y 1,25%;
  - ácido hialurónico o hialuronato sódico en una proporción comprendida entre 0,1% y 0,5%, preferiblemente comprendida entre 0,2% y 0,4%;
  - opcionalmente, un agente regulador del pH elegido entre ácido clorhídrico, hidróxido sódico y sus mezclas;
- 10 en donde la composición tiene un pH comprendido entre 6,0 y 8,0, preferiblemente comprendido entre 6,7 y 7,8, más preferiblemente comprendido entre 7,0 y 7,7, aún más preferiblemente comprendido entre 7,3 y 7,5, y aún más preferiblemente tiene un pH de 7,4; y
- en donde preferiblemente la composición contiene tramadol como único  
15 principio activo.

#### Uso de la composición oftálmica de tramadol

La eficacia de la composición oftálmica de la invención para el tratamiento del dolor ocular se evaluó en un ensayo en el que se determinó la  
20 actividad de la composición en las terminaciones nerviosas de receptores polimodales y receptores de frío en la córnea, según se describe en el artículo Acosta *et al.*, *Comparative effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drug nepafenac on corneal sensory nerve fibers responding to chemical irritation*, Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007 Jan;48(1):182-8.

25                   Se comprobó que, sorprendentemente, las composiciones de la invención, que contienen una baja concentración del principio activo tramadol, resultaban altamente eficaces en dicho modelo.

Por ello, forma parte del objeto de la presente invención el uso de la composición de la invención para la preparación de un medicamento para  
30 administración tópica oftálmica para el tratamiento del dolor ocular.

Alternativamente, dicho objeto puede formularse como la composición de la invención para su uso en el tratamiento del dolor ocular por administración tópica oftálmica.

En el marco de la presente invención, el término tratamiento incluye el tratamiento con finalidad terapéutica, es decir, encaminado a la eliminación, reducción, mejora o alivio de los síntomas cuando éstos ya se han manifestado, y también incluye el tratamiento con finalidad preventiva o profiláctica, es decir, encaminado a prevenir o retrasar la aparición del dolor ocular, o bien a disminuir su incidencia.

El tratamiento según el uso de la presente invención está indicado para ser aplicado a cualquier animal mamífero que precise dicho tratamiento, preferiblemente los seres humanos.

Así mismo, el dolor ocular según el objeto de la presente invención se entiende en forma amplia, incluyendo tanto las afecciones del ojo propiamente dicho, incluyendo todas sus partes, entre ellas iris, cristalino, córnea, conjuntiva, esclerótica, coroides, retina, papila óptica, o humor vítreo; así como en las zonas circundantes, por ejemplo los párpados.

Por otra parte, la etiología de dicho dolor puede ser diversa, por ejemplo, como respuesta a traumatismos o a cirugía ocular, o debida a procesos infecciosos, alergias, reacciones inmunológicas, o bien por otras causas, estando todas ellas incluidas en el ámbito de la presente invención.

Así, el uso que forma parte de la presente invención se refiere al tratamiento del dolor ocular asociado a diversas enfermedades o estados patológicos, por ejemplo, de forma no limitante a los siguientes:

- estados post-quirúrgicos tras cirugía ocular;
- estados inflamatorios de origen y localización diversa, como conjuntivitis alérgica, conjuntivitis viral, conjuntivitis bacteriana, blefaritis, uveítis, iridociclitis, uveítis intermedia, coriorretinitis, escleritis, episcleritis, retinitis, o queratitis, entre otros;
- síndrome de ojo seco;
- lesión ocular por traumatismo, quemadura, radiación, introducción de cuerpo extraño, o por contacto con agentes químicos; o
- uso de lentes de contacto.

En el marco de la presente invención, la cirugía ocular incluye cualquier técnica quirúrgica practicada sobre en el ojo, incluyendo por ejemplo, cirugía de cataratas, trasplante de córnea, oculoplastia, o cualquier técnica de

cirugía refractiva. Por su parte, la cirugía refractiva incluye técnicas como la queratotomía radial (QR), queratotomía astigmática (QA), queratectomía fotorrefractiva (QFR), o queratomileusis *in situ* asistida con láser (QISACL), todas ellas incluidas en el ámbito de la presente invención. También se incluye  
 5 dentro de las causas de dolor provocadas por la cirugía ocular, de forma particular, el edema macular tras cirugía de cataratas y la fotofobia tras cirugía ocular, especialmente la fotofobia tras cirugía refractiva.

En una realización particularmente preferida, el uso según la presente invención se refiere al tratamiento del dolor ocular asociado a estados  
 10 post-quirúrgicos tras cirugía ocular.

En una realización aún más preferida, el uso según la presente invención se refiere al tratamiento de la inflamación y/o el dolor ocular asociados a estados post-quirúrgicos tras cirugía de cataratas, queratotomía radial (QR), queratectomía fotorrefractiva (QFR), o queratomileusis *in situ*  
 15 asistida con láser (QISACL), incluyendo el edema macular tras cirugía de cataratas y la fotofobia tras queratotomía radial (QR), y fotofobia tras queratectomía fotorrefractiva (PKR).

En otra realización preferida, el uso según la presente invención se refiere al tratamiento del dolor ocular asociado a una lesión ocular.

20 En otra realización preferida, el uso según la presente invención se refiere al tratamiento del dolor ocular asociado al síndrome de ojo seco.

#### Preparación de la composición

La composición acuosa para uso oftálmico según la presente  
 25 invención se prepara por procedimientos habituales, que son bien conocidos para el experto en la materia, según se describen, por ejemplo, en el capítulo "*Ophthalmic Formulations*" del manual "*Remington The Science and Practice of Pharmacy*", antes citado.

30 Así, uno de los requisitos que deben cumplir las composiciones oftálmicas es que deben ser estériles. Para la esterilización de las composiciones oftálmicas de la invención pueden emplearse diferentes técnicas, todas ellas bien conocidas por el experto en la materia, como por

ejemplo, con vapor a alta presión a 121° C (en un autoclave), por filtración esterilizante, esterilización con óxido de etileno, o por radiación.

Preferiblemente, la composición oftálmica de la invención se esteriliza por filtración esterilizante y/o con vapor a alta presión a 121° C.

5 La composición acuosa de la invención puede prepararse con agua purificada, según las características especificadas en la Real Farmacopea Española, segunda edición, o con agua para inyección, que se encuentran disponibles comercialmente.

10 El agua purificada se obtiene habitualmente por destilación, intercambio iónico o cualquier otro método adecuado a partir de agua potable.

El agua para inyección se obtiene habitualmente por esterilización de agua destilada, libre de pirógenos.

15 Así, la composición para uso oftálmico según la presente invención puede prepararse, por ejemplo, según un procedimiento que comprende la disolución o dispersión en agua purificada/para inyección de tramadol, o una sal del mismo, juntamente con otros posibles ingredientes opcionales, tales como un agente isotonzante, un agente conservante, un agente viscosizante, entre otros, tal como se ha descrito anteriormente, o una combinación de los mismos.

20 El pH de la composición puede ajustarse a un valor comprendido entre 6,0 y 8,0, añadiéndose si es necesario un agente regulador del pH adecuado.

25 Finalmente, si es necesario, se añade agua purificada/para inyección adicional hasta el volumen final requerido, y puede comprobarse así mismo que el valor de la osmolalidad está comprendida entre los valores preferidos, es decir, entre 200 y 330 mOsm/Kg, más preferiblemente entre 280 mOsm/Kg y 330 mOsm/Kg para todas las indicaciones propuestas excepto en el caso del síndrome del ojo seco hiperosmolar donde la osmolalidad está más preferiblemente comprendida entre 200 mOsm/Kg y 320 mOsm/Kg.

30 La solución obtenida se puede esterilizar, por ejemplo, por filtración esterilizante.

Finalmente, la solución resultante se puede dosificar en envases multidosis o monodosis, adecuados para la administración oftálmica, como son

bien conocidos por el experto en tecnología farmacéutica. Opcionalmente, dichos envases que contienen la composición de la invención, se esterilizan en un autoclave, por ejemplo, por tratamiento a 121° C durante aproximadamente 20 minutos.

5                   Eventualmente se puede preparar la composición de la invención en condiciones no estériles y envasarla en un recipiente que incluye un filtro de 0,22 micras para proporcionar un producto estéril en el momento de la administración.

10                   A continuación, se proporcionan varios ejemplos a modo ilustrativo aunque no limitativo de la invención.

### **Ejemplos**

#### **Ejemplo 1: Colirio al 0,05% de hidrocloreuro de tramadol**

15                   Se preparó una solución acuosa utilizando los componentes que se detallan en la siguiente tabla:

<b>Ingrediente</b>	<b>Cantidad % (p/v)</b>
Tramadol HCl	0,05
NaCl	0,90
NaOH/HCl	c.s.p. pH 7,4
agua purificada	c.s.p. 100 ml

20                   En un reactor se dispuso una parte del agua purificada, en una cantidad de aproximadamente el 75% del total. A continuación, bajo continua agitación, se añadieron consecutivamente el hidrocloreuro de tramadol y el cloruro sódico hasta total disolución.

25                   A continuación se ajustó el pH con NaOH/HCl hasta un valor de 7,4, y se añadió el resto de agua purificada enrasando hasta el volumen final. La solución así obtenida se esterilizó por filtración mediante un filtro de 0,22 micras.

La solución presentaba una osmolalidad de 300 mOsm.

**Ejemplo 2: Colirio al 0,05% de hidrocloreuro de tramadol**

- 5 Se preparó una solución acuosa utilizando las proporciones que se detallan en la siguiente tabla:

<b>Ingrediente</b>	<b>Cantidad % (p/v)</b>
Tramadol HCl	0,05
NaCl	0,990
Hidroxipropilmetilcelulosa	0,30
NaOH/HCl	c.s.p. pH 7,4
agua purificada	c.s.p. 100 ml

- 10 En un reactor se dispuso una parte del agua purificada, en una cantidad de aproximadamente el 75% del total. A continuación, bajo continua agitación, se añadieron consecutivamente el hidrocloreuro de tramadol, el cloruro sódico y la cantidad adecuada de una solución de hidroxipropilmetilcelulosa previamente disuelta en agua purificada en frío, hasta total disolución.

- 15 A continuación se ajustó el pH con NaOH/HCl hasta un valor de 7,4, y se añadió el resto de agua purificada enrasando hasta el volumen final. La solución así obtenida se esterilizó por filtración mediante un filtro de 0,22 micras.

La solución presentaba una osmolalidad de 300 mOsm.

## REIVINDICACIONES

- 1.- Composición farmacéutica oftálmica acuosa que comprende tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizada porque el tramadol  
5 está en una concentración comprendida entre 0,02% (p/v) y 0,09% (p/v), expresada como concentración equivalente de hidrocloruro de tramadol.
- 2.- Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el tramadol está en forma de su sal hidrocloruro.
- 10 3.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque contiene tramadol como único principio activo.
- 4.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada  
15 porque comprende un agente viscosizante que se elige de entre el grupo formado por metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, alcohol polivinílico, carbómero, policarbófilo, poliacrilamida, polioxietileno, polivinilpirrolidona, ácido hialurónico, hialuronato sódico, sal sódica del sulfato  
20 de condroitina, goma gellan, goma xantana, carragenina, alginato sódico, pectina, y sus mezclas.
- 5.- Composición según la reivindicación 4, caracterizada porque el agente viscosizante se elige de entre el grupo formado por metilcelulosa,  
25 hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, alginato sódico, carragenina, goma guar, carbómero, poliacrilamida, policarbófilo, ácido hialurónico, hialuronato sódico y sus mezclas.
- 30 6.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque comprende un agente isotonzante que se elige de entre el grupo formado por cloruro sódico, cloruro potásico, sulfato sódico, nitrato potásico,

manitol, glicerol, propilenglicol, sorbitol, glucosa, dextrosa, sacarosa, y sus mezclas.

5 7.- Composición según la reivindicación 6, caracterizada porque el agente isotonzante es cloruro sódico.

8.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque tiene un pH comprendido entre 6,0 y 8,0.

10 9.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque comprende un agente conservante.

10.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque comprende:

- 15 - tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una concentración comprendida entre 0,02% (p/v) y 0,09% (p/v), expresada como concentración equivalente de hidrocioruro de tramadol;
- cloruro sódico en una proporción comprendida entre 0,5% (p/v) y 1,5% (p/v);
- y
- 20 - hidroxipropilmetilcelulosa en una proporción comprendida entre 0,2% (p/v) y 0,8% (p/v).

11.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque comprende:

- 25 - tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una concentración comprendida entre 0,02% (p/v) y 0,09% (p/v), expresada como concentración equivalente de hidrocioruro de tramadol;
- cloruro sódico en una proporción comprendida entre 0,5% (p/v) y 1,5% (p/v);
- y
- 30 - carboximetilcelulosa sódica en una proporción comprendida entre 0,1% (p/v) y 1,0% (p/v).

12.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque comprende:

- tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una concentración comprendida entre 0,02% (p/v) y 0,09% (p/v), expresada como concentración equivalente de hidrocloreto de tramadol;
- cloruro sódico en una proporción comprendida entre 0,5% (p/v) y 1,5% (p/v);
- y
- ácido hialurónico o hialuronato sódico en una proporción comprendida entre 0,1% (p/v) y 0,5% (p/v).

10

13.- Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la preparación de un medicamento para administración tópica oftálmica para el tratamiento del dolor ocular.

15 14.- Uso según la reivindicación 13, caracterizado porque el dolor ocular está asociado a:

- estados post-quirúrgicos tras cirugía ocular; o
- conjuntivitis alérgica, conjuntivitis viral, conjuntivitis bacteriana, blefaritis, uveítis, iridociclitis, uveítis intermedia, coriorretinitis, escleritis, episcleritis, retinitis, o queratitis; o
- síndrome de ojo seco; o
- lesión ocular por traumatismo, quemadura, radiación, introducción de cuerpo extraño, o por contacto con agentes químicos; o
- uso de lentes de contacto.

25

15.- Uso según la reivindicación 14, caracterizado porque el dolor ocular está asociado a estados post-quirúrgicos tras cirugía ocular, síndrome de ojo seco o lesión ocular.



②① N.º solicitud: 201500657

②② Fecha de presentación de la solicitud: 09.09.2015

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	ES 2540151 A1 (FARMALIDER SA) 08.07.2015, página 5, línea 29 – página 6, línea 10; página 10, línea 1 – página 11, línea 25; página 13, líneas 5-22; página 14, línea 21 – página 19, línea 19.	1,2,4-15
A	WO 2013150277 A1 (SHARMA ANANT) 10.10.2013, página 3, líneas 12-23,39-45; página 5, líneas 21-42; página 6, línea 1; página 7, líneas 27-35; página 8, línea 40 – página 9, línea 2; página 10, líneas 17-27.	1-15
A	WO 2012136969 A2 (SHARMA ANANT) 11.10.2012, página 5, párrafo 5 – página 6, párrafo 5; página 7, párrafo 11 – página 9, párrafo 1; página 16, párrafo 7 – página 18, párrafo 4; página 17, párrafo 8 – página 18, párrafo 4; página 24, párrafos 4-6.	1-15

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
20.05.2016

Examinador  
N. Vera Gutiérrez

Página  
1/4

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**A61K31/137** (2006.01)

**A61K9/08** (2006.01)

**A61K47/38** (2006.01)

**A61K47/36** (2006.01)

**A61P27/02** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, REGISTRY, CAS, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, NPL, XPESP, XPESP2

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 20.05.2016

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 3, 10-12	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1, 2, 4-9, 13-15	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 3	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1, 2, 4-15	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	ES 2540151 A1 (FARMALIDER SA)	08.07.2015

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La invención se refiere a una composición farmacéutica oftálmica acuosa que comprende tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable, caracterizada por que el tramadol está en una concentración comprendida entre 0,02% (p/v) y 0,09% (p/v), expresada como concentración equivalente de hidrocloreto de tramadol. Se refiere también a su uso para preparar un medicamento para administración tópica oftálmica para el tratamiento del dolor ocular.

El documento D01 divulga una composición farmacéutica oftálmica acuosa que comprende tramadol (como hidrocloreto) e ibuprofeno. El tramadol se encuentra en una concentración comprendida entre 0,05% (p/v) y 2% (p/v), más preferiblemente entre 0,075% y 1,5%, expresada como concentración equivalente de hidrocloreto de tramadol (página 10, líneas 15-19). La composición presenta un pH entre 7 y 8 (página 14, líneas 27-29) y comprende un agente viscosizante (hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, ácido hialurónico o hialuronato sódico) (página 16, líneas 18-23); un agente isotonzante (cloruro sódico 0.79%-0.99%) (página 15, líneas 24-26; ejemplos) y un agente conservante (página 16, líneas 3-11). La composición se emplea en el tratamiento del dolor ocular particularmente asociado a estados postquirúrgicos tras cirugía ocular (página 19, líneas 11-13).

A la vista del documento D01, se considera que la invención tal como se define en las reivindicaciones 1, 2, 4-9, 13-15 no es nueva (Artículo 6.1 L.P.).

Respecto a las reivindicaciones 10-12, relativas a las composiciones con unos rangos concretos de agente viscosizante y agente isotonzante, se considera que no implican actividad inventiva (Artículo 8.1 L.P.) en ausencia de una ventaja técnica asociada a esa selección, dado que se trata de excipientes habituales en el estado de la técnica para la preparación de formulaciones oftálmicas. La optimización de las cantidades necesarias forma parte de la práctica rutinaria del experto en la materia de cara a alcanzar unas características óptimas de viscosidad y/o mucoadherencia.

Ninguno de los documentos citados divulga ni dirige al experto en la materia hacia una composición farmacéutica oftálmica acuosa que comprenda tramadol, o una sal farmacéuticamente aceptable, en una concentración comprendida entre 0,02% (p/v) y 0,09% (p/v), expresada como concentración equivalente de hidrocloreto de tramadol, en la que el tramadol sea el único principio activo, tal como se define en la reivindicación 3 de la solicitud. La presencia de tramadol como único principio activo a esas concentraciones permite reducir los efectos secundarios indeseables.

Por tanto, se considera que la reivindicación 3 cumple los requisitos de novedad y actividad inventiva (Artículos 6.1 y 8.1 L.P.)