

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 682 064**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/02** (2006.01)

**A61P 27/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2012** E 12183989 (8)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.05.2018** EP 2708228

54 Título: **Composiciones para el lavado de ojos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.09.2018**

73 Titular/es:

**NOVALIQ GMBH (100.0%)  
Im Neuenheimer Feld 515  
69120 Heidelberg, DE**

72 Inventor/es:

**GÜNTHER, BERNHARD;  
THEISINGER, BASTIAN;  
THEISINGER, SONJA y  
SCHERER, DIETER**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 682 064 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 para el lavado de ojos

**Antecedentes**

5 La contaminación del ojo por agentes extraños tales como irritantes físicos o químicos puede causar incomodidad extrema, irritación y dolor. La respuesta ocular suele ser dolor y lacrimación refleja excesiva y además puede producir blefaroespasma, edema periorbitario y eritema conjuntival. Sin embargo, también puede producirse una lesión adicional en la superficie ocular, provocada, por ejemplo, por un frotamiento excesivo del ojo irritado. En el caso de los agentes químicos, la extensión de la lesión depende de la concentración, el tipo, la duración y la forma de exposición al agente químico. Las lesiones oculares pueden incluir desde edema corneal hasta afecciones más graves con efectos a largo plazo, como ulceración corneal y cicatrización, opacificación y vascularización.

10 Las circunstancias en las que el ojo puede contaminarse pueden variar, desde incidentes fortuitos o accidentales en el lugar de trabajo o en el hogar hasta situaciones más deliberadas como la propagación de agentes químicos durante la guerra o para fines de seguridad (por ejemplo, control de disturbios o multitudes). Como tal, la gama de agentes químicos que el ojo puede encontrar también es diversa e incluye agentes derivados de materiales domésticos o industriales, ácidos corrosivos o alcalinos, vesicantes, irritantes y lacrimógenos. Los lacrimógenos, comúnmente conocidos como "gases lacrimógenos", a menudo se utilizan con fines antipersonales o de control de multitudes e incluyen compuestos como capsaicina y capsaicinoides, o-clorobencilideno malononitrilo (CS), cloroacetofenona (CN) o dibenzooxazepina (CR). Las partículas extrañas, es decir, partículas sólidas tales como las derivadas de contaminantes, polvo, hollín, polen y cualquier forma de materiales de grano fino o en polvo también son fuentes de irritación y pueden adherirse o incrustarse en la mucosa del ojo y el tejido oftálmico circundante. Un agente químico puede estar en forma de partículas sólidas y puede tener un efecto irritante tanto físico como fisiológico en el ojo.

15 En general, la primera línea de tratamiento después del contacto del ojo con un agente químico o partículas es el riego inmediato con fluidos, para diluir y/o eliminar y lavar el contaminante. Los fluidos comúnmente usados son agua o solución salina. Idealmente, los fluidos acuosos que se van a administrar a un ojo a menudo inflamado (o ya lesionado) deben ser estériles. Desafortunadamente, las soluciones acuosas a menudo son propensas a favorecer el crecimiento microbiano. Como tal, para prolongar el almacenamiento, las soluciones acuosas que se usan para el lavado de ojos a menudo se conservan con conservantes, p. cloruro de benzalconio, que también son irritantes, o requieren tipos específicos de recipientes de almacenamiento (por ejemplo, unidades de dosis individuales) o medios de dispensación, que no son rentables, para evitar la contaminación durante el uso.

20 Mientras que para las sustancias solubles en agua, el efecto de dilución instantáneo de la administración de soluciones acuosas puede tener un impacto inmediato en la prevención de una mayor irritación, para las sustancias que no son solubles o poco solubles en agua e hidrófobas, a menudo son necesarios volúmenes significativos de tales soluciones, así como tiempos de irrigación largos para un alivio adecuado. El riego prolongado con agua puede provocar edema corneal temporal. Además, en situaciones de emergencia o en ciertos ambientes, la disponibilidad de grandes cantidades del fluido de irrigación requerido puede ser limitada.

25 Se pueden usar otros fluidos o aditivos, además o en combinación con soluciones acuosas, para eliminar más agentes químicos hidrófobos y partículas del ojo, pero con limitaciones. Por ejemplo, el uso de remedios caseros comunes como jabones o champú y otros tensioactivos para ayudar en la eliminación de sustancias hidrofóbicas del ojo está limitado por la naturaleza irritante inherente de esos elementos en la mucosa del ojo. Las emulsiones y similares que contienen una fase oleosa también se encuentran en desventaja, debido a que los componentes aceitosos con diferentes índices de refracción del agua pueden conducir a una visión borrosa y pobre después del uso. El uso de disolventes orgánicos no acuosos clásicos (por ejemplo etanol) tampoco suele contemplarse debido a sus propiedades irritantes y/o toxicidades inherentes.

30 Un enfoque de tratamiento común después del riego con fluido inicial con soluciones acuosas es el examen físico del ojo, en busca de cualquier material en forma de partículas que pueda permanecer inalterado por el líquido de lavado. Esto generalmente lo realiza un médico a través del examen de luz o lámpara de hendidura. Las partículas sólidas pueden permanecer incrustadas u ocultas dentro del tejido oftálmico en los casos en que la solución acuosa no ha alcanzado o humedecido adecuadamente y disuelto el contaminante. Ciertos tipos de partículas sólidas, por ejemplo hollín, repelen el agua y son particularmente difíciles de humedecer. A menudo se sugiere el uso de un ventilador para aplicar aire seco en los ojos, por ejemplo para aquellos contaminados con el agente de control de disturbios CS, un polvo cristalino que a menudo se dispersa como un aerosol o espray. Sin embargo, esto no es práctico y en el caso de un agente químico tal como CS, puede conducir a una dispersión adicional indeseada del agente.

35 Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición novedosa que sea útil como vehículo para la eliminación de agentes químicos y partículas extrañas del ojo y que al mismo tiempo aborde y supere los diversos problemas y al menos una de las limitaciones o desventajas asociadas con los métodos y formulaciones de la técnica anterior.

El documento US 6.262.126 describe el uso de alcanos semifluorados como diluyente adecuado y fluido de lavado intraocular para aceite de silicona que se ha usado como un taponamiento de retina.

5 El documento WO 2011/073134 describe composiciones oftálmicas que comprenden alcanos semifluorados para administrar tópicamente macrólidos inmunosupresores al ojo. Sin embargo, no muestra un efecto de los alcanos semifluorados sobre agentes extraños que contaminan un ojo, en particular partículas sólidas y agentes que pueden ser perjudiciales químicamente activos contra la superficie ocular.

10 Es un objetivo de la invención proporcionar una composición mejorada que sea útil para la eliminación de agentes químicos y partículas del ojo, en particular agentes y partículas que son hidrófobos, insolubles y/o poco solubles en agua. En un aspecto adicional, es un objetivo de la invención proporcionar un kit que comprende una composición para la eliminación de agentes químicos y partículas del ojo que supera uno o más de los inconvenientes de la técnica anterior. Otros objetivos de la invención quedarán claros sobre la base de la siguiente descripción, ejemplos y reivindicaciones de patente.

### Sumario de la invención

15 La invención proporciona una composición líquida que comprende un alcano semifluorado para uso como medicamento para la eliminación de un agente extraño de la superficie de un ojo o de la superficie de la córnea, el líquido lagrimal, el saco lagrimal, la conjuntiva de la esclerótica y los párpados, en donde el alcano semifluorado se selecciona de F4H5, F4H6, F6H4, F6H6, F6H8 y F6H10.

20 El agente extraño puede ser sólido, gaseoso o líquido, y puede comprender un irritante físico o químico, tal como un agente corrosivo, vesicante o lacrimógeno. El agente extraño o el irritante puede ser hidrofóbico o escasamente soluble en agua, y por lo tanto difícil de eliminar usando medios convencionales.

25 En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición para uso en la eliminación de un agente extraño de la superficie de un ojo o de la superficie de la córnea, el fluido lagrimal, el saco lagrimal, la conjuntiva de la esclerótica y los párpados. El uso incluye una etapa de aplicación de una composición que comprende un alcano semifluorado seleccionado de F4H5, F4H6, F6H4, F6H6, F6H8 y F6H10, a la superficie del ojo o superficie de la córnea, el fluido lagrimal, el saco lagrimal, la conjuntiva de la esclerótica y párpados para lavar el agente extraño. Esto se puede combinar con una etapa adicional en la que se usa una composición acuosa de lavado ocular para enjuagar el ojo o el tejido oftálmico, y/o se puede combinar con una etapa de eliminación mecánica del agente extraño, o parte del mismo.

### Descripción detallada de la invención

30 En un primer aspecto, la invención proporciona una composición líquida que comprende un alcano semifluorado seleccionado de F4H5, F4H6, F6H4, F6H6, F6H8 y F6H10 para su uso como medicamento para la eliminación de un agente extraño de la superficie de un ojo o de la superficie de la córnea, el líquido lagrimal, el saco lagrimal, la conjuntiva de la esclerótica y los párpados.

35 Los alcanos semifluorados son alcanos lineales o ramificados, algunos de cuyos átomos de hidrógeno han sido reemplazados por flúor. Los alcanos semifluorados (SFA) usados en la presente invención están compuestos de al menos un segmento de hidrocarburo no fluorado y al menos un segmento de hidrocarburo perfluorado. Particularmente útiles son los SFA que tienen un segmento de hidrocarburo no fluorado unido a un segmento de hidrocarburo perfluorado, de acuerdo con la fórmula general  $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ . SFA que son útiles en el contexto de la presente invención y su preparación también se describen en los documentos EP-A 965 334, EP-A 965 329 y EP-A 2 110 126, cuya descripción se incorpora en la presente memoria.

40 Otra nomenclatura que se usa en el presente documento se refiere a los SFA mencionados anteriormente que tienen dos o tres segmentos como RFRH y RFRHRF, respectivamente, en donde  $R_F$  designa un segmento de hidrocarburo perfluorado,  $R_H$  designa un segmento no fluorado. Alternativamente, los compuestos pueden denominarse  $F_nH_m$  y  $F_nH_mF_o$ , respectivamente, en donde F significa un segmento de hidrocarburo perfluorado, H significa un segmento no fluorado, y n, m y o es el número de átomos de carbono del segmento respectivo. Por ejemplo, F3H3 se usa para perfluoropropilpropano. Además, este tipo de nomenclatura se usa habitualmente para compuestos que tienen segmentos lineales. Por lo tanto, a menos que se indique lo contrario, se debe suponer que F3H3 significa 1-perfluoropropilpropano, en lugar de 2-perfluoropropilpropano, 1-perfluoroisopropilpropano o 2-perfluoroisopropilpropano.

45 Se cree que las ventajas inesperadas del SFA en el contexto del uso según la presente invención se refieren a sus propiedades únicas; por ejemplo, su excelente tolerabilidad fisiológica cuando se administra tópicamente, incluso a mucosas sensibles tales como las mucosas del ojo, pero también su capacidad para humedecer partículas hidrófobas tales como hollín, su capacidad solubilizante para diversos irritantes químicos poco solubles en agua y similares, permitiendo su rápida eliminación del ojo. Además, no producen una visión borrosa como la mayoría de los líquidos no acuosos (como los aceites), ya que su índice de refracción es similar al del fluido lagrimal fisiológico. Además, los alcanos semifluorados no favorecen el crecimiento microbiano. Por lo tanto, pueden usarse para la administración oftálmica sin conservantes, que se sabe que actúan como irritantes para el ojo y que deben evitarse

en particular para un ojo que ya está irritado.

El alcano semifluorado en la composición a usar de acuerdo con la invención se selecciona de  $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$  (abreviado F4H5),  $F(CF_2)_4(CH_2)_6H$  (abreviado F4H6),  $F(CF_2)_6(CH_2)_4H$  (abreviado F6H4),  $F(CF_2)_6(CH_2)_6H$  (abreviado F6H6),  $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$  (abreviado F6H8) y  $F(CF_2)_6(CH_2)_{10}H$  (abreviado F6H10).

- 5 En una realización simple pero sin embargo ventajosa, la composición líquida a usar de acuerdo con la invención consiste sustancialmente en un SFA como se describió anteriormente. Alternativamente, la composición puede comprender uno o más constituyentes adicionales. Por ejemplo, puede comprender otro alcano semifluorado que es diferente del primer alcano semifluorado, pero que puede seleccionarse de acuerdo con las mismas preferencias que las descritas anteriormente. Opcionalmente, el alcano semifluorado adicional también puede ser un compuesto sólido en condiciones normales. Si es así, se prefiere que sea soluble en el primer alcano semifluorado, y que la composición sea una solución clara.

- 15 La incorporación de dos alcanos semifluorados en la composición puede aportar varias ventajas adicionales. Por ejemplo, la combinación de alcanos semifluorados puede conducir a una combinación de excelente humectación y capacidad de solubilización con propiedades ópticas optimizadas adicionales a una viscosidad que es apropiada para el uso pretendido como una composición para el lavado de ojos.

- Preferiblemente, el alcano semifluorado líquido o mezcla de alcanos semifluorados es el constituyente principal de la composición. Si está presente un componente adicional, dicho componente se disuelve preferiblemente en el alcano semifluorado o la mezcla de alcanos semifluorados. Como se usa en la presente memoria, el componente principal es el componente que representa la fracción más grande de todos los componentes de la composición. Según otras realizaciones preferidas, el alcano semifluorado líquido o mezcla de alcanos semifluorados representa al menos 90% en peso de la composición, o al menos 95% en peso, o al menos 99% en peso. Como se mencionó anteriormente, también se prefiere usar una composición que comprende solo un alcano semifluorado líquido o una mezcla de alcanos semifluorados, sin comprender ningún otro componente adicional.

- Opcionalmente, la composición puede comprender un componente adicional seleccionado de un agente anestésico local o antiinflamatorio. Los ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen diclofenaco, flurbiprofeno o bromfenaco. Los ejemplos de agentes anestésicos locales incluyen tetracaína, proparacaína, lidocaína u oxibuprocaina. Preferiblemente, el componente adicional seleccionado de un anestésico antiinflamatorio o local se disuelve en el alcano semifluorado o la mezcla de alcanos semifluorados.

- 30 La composición se puede usar para eliminar cualquier tipo de agente extraño de un ojo o tejido oftálmico que se pueda retirar mediante medios aplicados externamente. Por lo tanto, cualquier agente extraño que haya contaminado una parte de un ojo accesible para un lavado ocular, por ejemplo, un agente que ha contaminado la superficie de la córnea, el fluido lagrimal, el saco lagrimal y, en particular, la conjuntiva de la esclerótica, y los párpados, puede eliminarse usando la composición.

- El agente extraño, o contaminante, puede ser un agente sólido, gaseoso o líquido. Los contaminantes sólidos comunes incluyen, por ejemplo, partículas pequeñas tales como arena, polvo, en particular polvo fino, como polvo de carbón, hollín, serrín, polvo de piedra, harina y virutas; partículas más grandes tales como astillas o virutas de madera y metal, productos químicos sólidos en forma de partículas y similares. Los agentes o contaminantes extraños gaseosos incluyen, por ejemplo, compuestos orgánicos volátiles, aerosoles, esprays domésticos, esprays técnicos, gases químicos o de laboratorio tales como ácido clorhídrico, dióxido de azufre, gases irritantes utilizados por la policía o las fuerzas armadas, p.ej. como agentes antidisturbios, vesicantes y agentes lacrimógenos, como gas lacrimógeno (2-clorobenzalmalononitrilo, CS), cloroacetofenona (CN), cloropicrina (PS), bromobencenocianuro (CA), dibenz-(b,f)-1,4-oxazepina (CR), o pimienta de oleoresina o capsaicina (spray de pimienta, OC), algunos de los cuales se usan como soluciones líquidas en forma de aerosol que pueden comprender además uno o más disolventes o propelentes. Los agentes o contaminantes líquidos extraños incluyen, por ejemplo, líquidos de cocina o domésticos calientes o fríos, tales como aceites, agentes de limpieza, disolventes, pulimentos, agentes descalcificadores, lubricantes, agentes impermeabilizantes, tintes, fertilizantes; productos químicos o líquidos de laboratorio tales como ácidos líquidos, bases, disolventes orgánicos, corrosivos y similares. Típicamente, el agente extraño o contaminante actúa como un irritante mecánico o químico sobre el ojo o el tejido oftálmico.

- 50 La composición se puede usar ventajosamente, en particular, para la eliminación de agentes extraños que no se pueden eliminar fácilmente mediante soluciones de lavado de ojos acuosas convencionales debido a su hidrofobicidad, o a su escasa solubilidad en agua. De hecho, algunos contaminantes comunes tales como capsaicina u hollín son altamente hidrófobos y normalmente muy difíciles de humedecer y dispersar en una solución de lavado ocular convencional. Por el contrario, tales agentes se humedecen, dispersan y eliminan del ojo por medio de la composición de la invención mucho más fácilmente.

- 55 El uso de la composición de acuerdo con la invención implica típicamente su administración tópica al ojo afectado o al tejido oftálmico. Dependiendo de la cantidad y naturaleza del contaminante, la composición puede instilarse o colocarse en la superficie del ojo o tejido oftálmico gota a gota, o el ojo o tejido puede irrigarse continuamente con la composición durante un período de tiempo suficiente para eliminar una fracción sustancial del contaminante y/o

lograr un alivio subjetivo o calmante.

5 Opcionalmente, la composición puede usarse en combinación con un medio adicional para eliminar el agente extraño o contaminante. Por ejemplo, se puede usar una solución de lavado de ojos acuosa convencional antes o después de la composición que comprende el alcano semifluorado, y/o se puede añadir una etapa de eliminar mecánicamente un agente extraño. Por lo tanto, el uso combinado puede ser particularmente ventajoso en el caso en que un ojo se ve afectado por más de un contaminante único, o si un contaminante contiene más de un componente irritante. Por ejemplo, la composición que comprende el alcano semifluorado puede usarse para eliminar o lavar un irritante mecánico o químico hidrófobo antes o después de administrar una solución acuosa de lavado ocular para eliminar un contaminante hidrófilo o componente del contaminante, o para neutralizar completamente la conjuntiva, después de un cambio sustancial de pH causado por el contaminante. También puede ser útil eliminar primero agentes mecánicos más grandes tales como astillas o virutas de metal o madera por medios mecánicos y posteriormente usar la composición que comprende el alcano semifluorado para eliminar o lavar las partículas más finas, p.ej. la fracción de polvo del contaminante.

10 La composición se proporciona preferiblemente en forma estéril en un recipiente que permite una fácil administración al ojo, o como un kit que comprende dicho recipiente y la composición. El recipiente puede estar equipado opcionalmente con un medio dispensador adaptado para la administración tópica de la composición a un ojo o tejido oftálmico. Opcionalmente, el kit también puede incluir un medio de aplicación que no es parte del recipiente, tal como un lavaojos, baño ocular o recipiente similar para ajustarse al ojo. Preferiblemente, dichos medios de aplicación, o auxiliares de aplicación, también se proporcionan en forma estéril dentro del kit.

20

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición líquida que comprende un alcano semifluorado seleccionado de F4H5, F4H6, F6H4, F6H6, F6H8 y F6H10, para su uso como un medicamento para la eliminación de un agente extraño de la superficie de un ojo o de la superficie de la córnea, el fluido lagrimal, el saco lagrimal, la conjuntiva de la esclerótica y los párpados.
- 5 2. La composición para uso de la reivindicación 1, en la que el agente extraño se selecciona de agentes sólidos, gaseosos y líquidos.
3. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el agente extraño comprende un irritante físico o químico.
- 10 4. La composición para uso de la reivindicación 3, en la que el agente extraño y/o el irritante físico o químico es hidrófobo, insoluble o poco soluble en agua.
5. La composición para el uso de la reivindicación 3 o 4, en la que el irritante físico o químico se selecciona de agentes corrosivos, vesicantes y lacrimógenos.
6. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el uso comprende la administración tópica de la composición al ojo.
- 15 7. La composición para uso según se define en la reivindicación 1, en la que el uso comprende una etapa de aplicar la composición a la superficie del ojo para eliminar por lavado el agente extraño del ojo.
8. La composición para uso de la reivindicación 7, en la que el uso comprende además una etapa de enjuagar el ojo con una composición acuosa y/o eliminar el agente extraño con medios mecánicos.
- 20 9. Un kit que comprende una composición para uso como se define en la reivindicación 1 y un recipiente para contener la composición, en el que el recipiente tiene un medio de dispensación adaptado para la administración tópica de la composición a un ojo.