

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 728 071**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4409 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 17/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.03.2006 PCT/FR2006/000528**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.09.2006 WO06095095**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2006 E 06726059 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 1858481**

54 Título: **Composiciones oftalmológicas y su uso**

30 Prioridad:
09.03.2005 FR 0502357

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.10.2019

73 Titular/es:
**LABORATOIRES THEA (100.0%)
12, rue Louis Blériot, Zone Industrielle du Brézet
63100 Clermont-Ferrand, FR**

72 Inventor/es:
KHATIB, WALID

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 728 071 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 oftalmológicas y su uso

5 La presente solicitud se refiere al campo terapéutico y, más en particular, al campo oftalmológico.

Más en particular, se describen nuevas composiciones farmacéuticas para el tratamiento del dolor y/o lesiones en los ojos durante una intervención quirúrgica o física o antes de una operación en los ojos.

10 Se describen las composiciones a base de un agente parasimpatorlítico, una sustancia adrenérgica y, ventajosamente, un anestésico local, en el marco del tratamiento preoperatorio del ojo, para una intervención quirúrgica de cataratas o un tratamiento de la retina con láser. Estos principios activos han de ser administrados simultáneamente sobre o en el ojo.

15 De manera más precisa, la invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en la preparación del ojo antes de una intervención quirúrgica o durante la intervención quirúrgica, conteniendo una asociación de un agente parasimpatorlítico un agente simpatomimético y un anestésico local caracterizado por que:

- la composición comprende:
 - 20 - una concentración de tropicamida, como agente parasimpatorlítico, comprendida entre 0,015 y 0,025 %;
 - una concentración de lidocaína o una de sus sales, como anestésico local, comprendida entre 0,75 y 1,25 %; y
 - una concentración de fenilefrina, como agente simpatomimético, comprendida entre 0,2 y 0,4 %;
- la composición se administra por inyección intracameral;
- 25 • la intervención quirúrgica es una operación de cataratas.

El agente parasimpatorlítico puede ser un agente midriático y, de preferencia, un derivado de ácido trópico, tal como un éster de ácido trópico o una amida de ácido trópico, o una amida de ácido ciclohexilacético o ciclopentilacético.

30 Entre estos agentes parasimpatorlíticos se hará mención más particularmente de la: ciclodrina, la eucatropina, la homatropina, así como de la atropina (éster bencílico de ácido trópico), N-metil-hioscina y, en especial, tropicamida (N-etil-2-fenil-N-4-piridilmetilhidracrilamida, o piridilmetilbencenacetamida).

35 Entre los anestésicos locales, se hará mención en particular de: butocaína, prilocaína, procaína, novocaína, tetracaína, ambucaína, amilocaína, bupivacaína, carticaína, butoxicaína, formocaína, mepivacaína, etidocaína, prilocaína, ortocaína, oxibuprocaína o benoxinato, y principalmente, la lidocaína o la dietilamino-2,6-dimetilacetanilida, o una de sus sales.

40 Entre las sustancias adrenérgicas se mencionará muy particularmente la noradrenalina, la fenilefrina, la isoprenalina, la dipivefrina, la dimetrofrina, la norfenefrina, la foledrina o la octedrina.

Las combinaciones de este tipo ya habían sido descritas con anterioridad en la literatura.

45 El documento US 6.218.428 enseña composiciones oftalmológicas que pueden ser utilizadas en el marco de la operación de las cataratas y conteniendo entre 0,01 % y 15 % de un agente parasimpatorlítico o simpatomimético.

50 El documento US 2004/013729 describe composiciones para la administración tópica comprendiendo 0,05 % de propacaína, 0,48 % de fenilefrina y 0,25 % de tropicamida. Se describen composiciones mejoradas para dilatar la pupila del ojo, utilizadas por vía tópica y se propone utilizar un polímero viscoelástico para aumentar el tiempo de permanencia de la composición en la córnea y mejorar así la penetración de los principios activos.

55 Dayawansa et al. (Clinical & Experimental Ophtalmology, 2005, 105-106) han descrito una composición destinada a una inyección subconjuntival que comprende 1,3 mg de sulfato de atropina, 0,12 mg de adrenalina y 8,4 mg de hidrocloreuro de procaína, en un volumen de 0,4 ml.

60 Reah et al. (Anesthesia, 1998, 53(6), 551-4) han descrito una composición anestésica utilizada para la cirugía ocular, en particular, la cirugía de cataratas, por inyección peribulbar, comprendiendo un 1 % de lidocaína, 1:400.000 de adrenalina y 0,375 % de bupivacaína. Anteriormente a la administración de esta composición anestésica, los pacientes operados de cataratas recibirían agentes midriáticos.

65 El documento WO2004/010894 describe soluciones destinadas a administrarse localmente en el ojo de manera continua, y comprendiendo principios activos que inhiben la inflamación, que inhiben el dolor, que afectan a la dilatación de pupila y/o que disminuyen la presión intraocular, presentes "en concentraciones bajas". Este documento enseña que en el marco de una operación de cataratas, la presencia de analgésico no es indispensable.

La publicación de Behndig A. et al. (*Acta Ophthalmologica Scandinavica* (2004) 82(2) 144-147), describe el uso de una composición que contiene 0,1 % de ciclopentolato, 1,5 % de fenilefrina y 1 % de lidocaína, destinada a la administración intracameral, en el marco de una intervención quirúrgica, mediante facoemulsificación.

5 En esa publicación se compararon los resultados obtenidos mediante la inyección intracameral de midriáticos, con los obtenidos por la aplicación tópica. Los efectos, y especialmente los efectos secundarios, no son diferentes. Parece ser importante, con esta técnica, evitar los efectos generales relacionados con la administración de la epinefrina o con la administración intracameral de la lidocaína.

10 Otra publicación (L. Apt. et al., *Am. J. of Ophthalmology*, 89(4) (1980) 553-559), describe el uso de composiciones oftalmológicas que contienen tropicamida (al 0,5 % o al 1 %) o ciclopentolato (al 0,5 %) en combinación con fenilefrina al 2,5 %, en instilación en los ojos, una gota en cada ojo. En algunos casos, la instilación de la combinación de dos agentes midriáticos va precedida por la aplicación tópica de una gota del anestésico proparacaína al 0,5 %. La combinación de los tres principios activos, sin embargo, no está contemplada.

15 Además de lo anterior, S. A. Miller y W. F. Mieler han demostrado (*Canad. J. Ophthal.*, 13 (1978) 291-293), los efectos sistémicos que son el resultado de la inyección subconjuntival de una combinación de fenilefrina a una concentración muy alta (3,3 %), cocaína (anestésico local al 1,3 %) y atropina (al 0,3 %), lo que conduce principalmente a un incremento en la presión sanguínea. Este incremento fue seguido por hipotensión, edema pulmonar e isquemia endocárdica. Los autores concluyen insistiendo sobre los efectos peligrosos sobre la presión sanguínea de la fenilefrina aplicada a los ojos.

20

Esas referencias, consideradas como lo que hay de más similar en la técnica anterior, muestran la necesidad de combinar de manera efectiva una acción farmacológica fuerte y una ausencia casi total de efectos generales, como resultado de la reabsorción en el ojo de los fármacos que tienen efectos sistémicos.

25

Las composiciones de acuerdo con la presente invención son del máximo interés, principalmente en inyecciones intracamerales, para preparar el ojo antes de una intervención quirúrgica o durante la intervención quirúrgica, principalmente en el tratamiento quirúrgico de cataratas. En tanto que el volumen de la cámara intracameral no sobrepasa los 300 µl en el ser humano, el volumen de la composición inyectada, de preferencia, debe ser inferior a, o igual a, 200 µl, principalmente entre 50 y 200 µl.

30

Es importante señalar que las composiciones de acuerdo con la invención son capaces de proveer anestesia muy rápida, así como dilatación casi instantánea, de tamaño adecuado y durable, de la pupila, para llevar a cabo un examen de la pupila y la intervención quirúrgica tan rápido como sea posible. También se debe señalar que la anestesia es de larga duración, de modo que el paciente sufra poco por la intervención quirúrgica a la que se somete. Dicha combinación tiene la ventaja de reforzar el efecto midriático del derivado parasimpático; pero sin manifestar un efecto excesivamente prolongado, que conduciría a una disminución en la visión, caracterizada esencialmente por midriasis demasiado prolongada. Los efectos de la midriasis se traducen principalmente en trastornos en la visión y en el equilibrio.

35

40

Por lo tanto, está claro que las proporciones de los ingredientes activos tienen que ser determinadas con precisión.

Se pueden distinguir las composiciones de acuerdo con la invención de las descritas en la técnica anterior, por una concentración de un agente simpatomimético, por ejemplo, fenilefrina, que está reducida drásticamente. De manera ventajosa, la concentración del agente parasimpático también se reduce.

45

Se describen unas composiciones farmacéuticas que contienen entre 0,001 y 0,6 % de agente parasimpático; entre 0,04 y 0,5 % de agente simpatomimético y, posiblemente, entre 0,2 y 3 % de agente anestésico local.

50

Una composición preferida contiene entre 0,01 y 0,5 % del agente parasimpático definido anteriormente; entre 0,5 y 1,5 % de anestésico local, y entre 0,1 y 0,4 % de agente simpatomimético.

Una composición oftalmológica utilizada en el marco de la presente invención, contiene entre 0,015 y 0,025 % de agente parasimpático, en este caso tropicamida; entre 0,75 % y 1,25 % de lidocaína, y entre 0,2 y 0,4 % de fenilefrina, en una sola preparación. Dicha formulación está particularmente bien adecuada para inyección en la cámara anterior del ojo, antes del tratamiento quirúrgico de las cataratas. Para ello, se efectúa una incisión en el momento de la intervención en la cámara anterior del ojo, y se inyecta en ella la composición. Esta preparación del ojo provoca simultáneamente midriasis y anestesia local, lo que permite la posterior extracción de la lente bajo condiciones favorables. En este caso preciso, una sola inyección de un volumen de la preparación de entre 0,05 y 0,2 ml, permite obtener el efecto deseado.

55

60

Se describe también que, en el caso de una intervención quirúrgica con láser, las concentraciones de las composiciones farmacéuticas instiladas se adaptan ventajosamente. En particular, las concentraciones de agente parasimpático y de agente anestésico local serán significativamente mayores, a los valores más altos de la gama más amplia de concentraciones. De esta manera, de preferencia, las concentraciones del agente parasimpático

65

serán entre 0,1 y 0,25 %, y la concentración del agente anestésico local será entre 2 y 3 %. Dichas preparaciones, que están destinadas a un solo uso, permiten que no sea necesario el uso de un conservador. Por lo tanto, las preparaciones descritas pueden no contener ningún conservador. En esa situación, también puede ser diferente el modo de administración, procediendo con la instilación de la preparación sobre el ojo tratado, en dos a cuatro veces, a intervalos de un minuto. De esa manera se asegura la sedación del dolor más inmediatamente y durante un tiempo más prolongado.

De acuerdo con la presente invención se disuelven o se dispersan los tres principios activos en un vehículo acuoso, ventajosamente estéril. Las composiciones de acuerdo con la invención pueden encontrarse en forma líquida o sólida; por ejemplo, en la forma de colirios, recipientes de una sola dosis, preparaciones instilables listas para usar o en forma liofilizada, para ser reconstituidas con un solvente acuoso en el momento de usar.

Las composiciones de conformidad con la invención también pueden encontrarse en forma mixta, por ejemplo, un liofilizado de uno de los principios activos, para ser reconstituido añadiendo una solución acuosa que contiene los otros principios activos. También es posible tener un frasco que contenga uno de los principios activos sólidos, cubierto por una membrana frangible, encima de la cual se puede encontrar la solución que contiene los demás principios activos.

Se definirá mejor la invención usando los ejemplos que vienen a continuación:

EJEMPLO 1

Preparación de un solo uso (dosis fuerte) para inyección intracameral, antes de una operación quirúrgica:

Tropicamida	0,00024 g
Fenilefrina (clorhidrato)	0,0038 g
Lidocaína (clorhidrato)	0,00917 g

El agua para la preparación inyectable está presente en una cantidad suficiente para un frasco de 1 mL, para un solo uso.

La preparación de acuerdo con la invención está destinada a administrarse mediante inyección en la cámara anterior del ojo (zona intracameral).

Se podría presentar dicha preparación en un envase de un solo uso para facilitar la manipulación con total seguridad; luego se administra al paciente en una cantidad de líquido inferior a 1 ml, típicamente entre 50 y 200 µl.

EJEMPLO 2

Preparación de un solo uso (dosis usual) para inyección intracameral antes de una intervención quirúrgica:

Tropicamida	0,00016 g
Fenilefrina (clorhidrato)	0,00258 g
Lidocaína (clorhidrato)	0,00943 g

El agua para la preparación inyectable está presente en una cantidad suficiente para un frasco de 1 ml, para un solo uso.

Se utiliza la preparación bajo las mismas condiciones que la del ejemplo 1.

EJEMPLO 3 (fuera de la invención)

Colirio sin conservador, con tropicamida, para uso antes de una intervención quirúrgica.

Tropicamida	0,05 g
Norepinefrina (clorhidrato)	0,02 g
Lidocaína (clorhidrato)	0,12 g
Agua purificada estéril	10 ml

Esta preparación se presentará en un envase de un solo uso.

EJEMPLO 4 (fuera de la invención)

Colirio sin conservador, para administración antes de tratamiento con láser.

Tropicamida	0,0015 g
Fenilefrina	0,030 g
Bupivacaína (clorhidrato)	0,25 g
Agua purificada estéril, csp	10 ml

Esta preparación se presentará en un envase de un solo uso. Este colirio es particularmente bien adecuado para el tratamiento del dolor durante el tratamiento con láser.

- 5 Los colirios de acuerdo con la invención son para ser instilados en los ojos, una gota tres veces durante el mismo día.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para su uso en la preparación del ojo antes de una intervención quirúrgica o durante la intervención quirúrgica, que contiene una combinación de un agente parasimpatorlítico, un agente simpatomimético y un anestésico local, caracterizada por que:
- la composición comprende:
 - una concentración de tropicamida, como agente parasimpatorlítico, comprendida entre 0,015 y 0,025 %;
 - una concentración de lidocaína o una de sus sales, como anestésico local, comprendida entre 0,75 y 1,25 %; y
 - una concentración de fenilefrina, como agente simpatomimético comprendida entre 0,2 y 0,4 %;
 - la composición se administra por inyección intracameral;
 - la intervención quirúrgica es una operación de cataratas.
2. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, caracterizada por que la composición farmacéutica se presenta en forma de solución o de suspensión acuosa o de frasco de dosis única.
3. Una preparación de un solo uso para la inyección intracameral antes de una intervención quirúrgica constituida por:
- | | |
|-----------------------------|-----------|
| Tropicamida: | 0,00024 g |
| Clorhidrato de fenilefrina: | 0,0038 g |
| Clorhidrato de lidocaína: | 0,00917 g |
- El agua para la preparación inyectable está presente en una cantidad suficiente para un frasco de 1 ml, para un solo uso.
4. La preparación de un solo uso para la inyección intracameral antes de una intervención quirúrgica constituida por:
- | | |
|-----------------------------|-----------|
| Tropicamida: | 0,00016 g |
| Clorhidrato de fenilefrina: | 0,00258 g |
| Clorhidrato de lidocaína: | 0,00943 g |
- El agua para la preparación inyectable está presente en una cantidad suficiente para un frasco de 1 ml, para un solo uso.