

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 760 523**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7008 (2006.01)

A61K 31/7016 (2006.01)

A61P 27/04 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.03.2015** **PCT/FR2015/050499**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.09.2015** **WO15136186**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2015** **E 15713215 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2019** **EP 3110425**

54 Título: **Composición oftálmica remanente, especialmente para el tratamiento de la sequedad ocular**

30 Prioridad:

28.02.2014 FR 1451662

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.05.2020

73 Titular/es:

LABORATOIRES THÈA (50.0%)
12, rue Louis Bléroid Zone Industrielle du Brezet
63100 Clermont-Ferrand, FR y
MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA (50.0%)

72 Inventor/es:

MERCIER, FABRICE y
SCHMETTERER, LÉOPOLD

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 760 523 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

Composición oftálmica remanente, especialmente para el tratamiento de la sequedad ocular

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención propone una composición oftálmica para aplicación tópica, destinada especialmente a tratar la sequedad ocular. Tal composición comprende ácido hialurónico o una de sus sales de peso molecular comprendido entre 100 y 800 kDa, al que está asociado un oligosacárido. De manera sorprendente, la presente solicitud se refiere a una mejor remanencia de una composición basada en tal asociación.

ESTADO DE LA TÉCNICA

El síndrome del ojo seco, igualmente conocido como sequedad ocular o querato-conjuntivitis seca (KCS), es una patología para la cual la cantidad de lágrimas producidas por las glándulas lacrimales es insuficiente. Esto produce malestar al nivel del ojo, que se acompaña de picazón, hormigueo y/o sensación de quemazón.

La sequedad ocular puede resultar de una anomalía de las glándulas lacrimales, de una inflamación de los párpados, una inflamación ocular debida a una alergia, una cirugía refractiva (especialmente con láser), una carencia de ciertos lípidos en la alimentación diaria, un uso prolongado de lentes de contacto, una alteración hormonal, una enfermedad auto-inmune o efectos secundarios de ciertos medicamentos.

En el tratamiento de la sequedad ocular, la aplicación de lágrimas artificiales, igualmente llamadas gotas oftálmicas lubricantes o humectantes, proporciona alivio local pero a corto plazo, sin solucionar el problema desde un punto de vista sistémico: no ayudan en nada al organismo a mejorar la cantidad o la calidad de las lágrimas y solo constituyen una solución de sustitución temporal. Las lágrimas artificiales de baja a media viscosidad generalmente se basan en alcoholes polivinílicos o derivados celulósicos, mientras que las de viscosidad más elevada contienen carbómeros o ácido hialurónico.

Así, el ácido hialurónico se usa ahora ampliamente en el marco de la formulación tópica destinada al tratamiento de la sequedad ocular.

El ácido hialurónico se usa en colirio para la hidratación de la córnea, donde su efecto "barrera" a la fricción reduce el dolor provocado por la sequedad ocular. Forma, en la superficie del ojo, una película transparente, lubricante y humectante, que protege la córnea contra la desecación. Estas propiedades permiten un alivio eficaz de los signos funcionales y una reducción en el número de instilaciones diarias para el paciente.

Así, muchos pacientes no se alivian con simples lágrimas artificiales o el sérum fisiológico que los farmacéuticos o ciertos médicos aconsejan. Demasiado secos, sus ojos necesitan una sustancia más eficaz, que funcione durante más de solo diez minutos. En la mayoría de los casos, se les aconseja entonces unos colirios a base de ácido hialurónico.

El ácido hialurónico es una sustancia natural, ya presente en el cuerpo. Muy viscoso, permite, en el cuerpo, aumentar el "deslizamiento" de las articulaciones entre ellos. Es lógico por tanto que los laboratorios hayan usado este producto para crear colirios más eficaces que las gotas clásicas. Los estudios demuestran que estos colirios son muy bien aceptados por los ojos más secos. Después de la instilación, puede aparecer una ligera molestia de unos segundos a unos minutos. Se produce un ligero desenfoque en la visión. Es mejor no utilizar el producto "de emergencia", antes de conducir. El malestar desaparece muy rápidamente y el producto permanece en su lugar mucho más tiempo que un colirio simple. El tiempo de acción depende de la sequedad de los ojos. En general, donde un colirio simple tiene un efecto de 10 a 15 minutos, la acción del ácido hialurónico dura más bien de 45 minutos a 1 hora.

En conclusión, los colirios a base de ácido hialurónico son eficaces para una sequedad ocular ligera a moderada. Los pacientes con una sequedad grave también pueden estar interesados en él, pero en general necesitan recurrir a diferentes productos, como colirios inmunosupresores tales como la ciclosporina.

Con respecto al ácido hialurónico surge el problema sin embargo de su tiempo de acción limitado y la necesidad para el paciente de repetir las instilaciones aproximadamente cada hora.

Para mejorar la eficacia de este producto, ha intentado jugar con su concentración o su peso molecular. En efecto, se admite que, cuanto más concentrado está el ácido hialurónico y/o mayor peso molecular tiene, mayor es su duración de acción. Sin embargo, se encuentra que un aumento en la concentración y/o del peso molecular se traduce por un aumento de la viscosidad de la composición que contiene ácido hialurónico, lo que se traduce, para el paciente, por una sensación de incomodidad y/o molestias con la instilación.

Cabe señalar que el uso en una composición oftálmica de ácido hialurónico reticulado, que *a priori* es la forma más estable y persistente, no está autorizado y no sería aceptable: debido a su elevada viscosidad, su instilación sería dolorosa y causaría fuertes molestias visuales.

El documento CN 1 651 090 tiene como objetivo una matriz basada en trehalosa y ácido hialurónico para el suministro tópico de moléculas activas en el campo de la oftalmología y demuestra la eficacia terapéutica a las 4 semanas de una composición conservada.

El documento WAN et al. (Chin. Pharm. J., 43(11), 2008, pp 838-840) describe unas gotas oculares conservadas que contienen trehalosa e hialuronato de sodio para tratar la oftalmoxerosis.

El documento CN 101 691 478 describe una solución para el cuidado de lentes que comprenden trehalosa, posiblemente hialuronato de sodio como agente lubricante, y un agente antimicrobiano.

El documento CN 101 691 479 describe una solución para el cuidado de lentes que comprenden trehalosa y posiblemente hialuronato de sodio como agente lubricante, y proporciona una mayor comodidad para el usuario de lentes pre-tratados de esta manera.

Existe por tanto una necesidad evidente de desarrollar formulaciones oftálmicas basadas en un polímero lubricante e hidratante como el ácido hialurónico, que tenga una mejor remanencia que permita al usuario espaciar las aplicaciones, sin provocar molestias durante o después de la instilación.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Es en este contexto en el que se sitúa la presente invención. En efecto y de manera sorprendente, el solicitante ha descubierto que la adición de un oligosacárido permitiría aumentar la duración de la acción y, por lo tanto, la eficacia del polímero lubricante en presencia, a saber del ácido hialurónico o una de sus sales de peso molecular comprendido entre 100 y 800 kDa.

Sin querer limitarse a ninguna teoría, se supone que una reticulación podría tener lugar *in vivo* entre el polímero lubricante y el oligosacárido, aumentando así la estabilidad del polímero sin causar molestias ya que esta reticulación se realizaría *in situ*, es decir, después de la instilación y posiblemente de manera gradual. Esta hipótesis implica la presencia *in vivo*, más precisamente al nivel de la superficie ocular, de activadores de la reticulación. Podría tratarse de radicales libres generados de forma natural, presentes en cantidades aún mayores en el caso de una inflamación.

Así y según un primer aspecto, la presente solicitud describe una composición oftálmica que comprende un polímero lubricante y un oligosacárido. Según la invención, la composición comprende ácido hialurónico, o una sal de sus sales, de peso molecular comprendido entre 100 y 800 kDa y un oligosacárido.

En el marco de la solicitud, un polímero lubricante, ventajosamente humectante, se define como capaz de formar una película transparente en la superficie ocular, especialmente debido a su capacidad de retención de agua.

De manera ventajosa, dicho polímero es un polisacárido, es decir un polímero constituido por varias osas unidas entre sí por enlaces O-glucosídicos. Aún más ventajosamente, se trata de un glicosaminoglicano señalado como GAG.

Además, y de manera preferida, el polímero lubricante es un compuesto de origen natural y no sintético.

Según otro modo de realización, este polímero no es un derivado de celulosa, en particular este polímero no es carboximetilcelulosa (CMC).

Los GAG se han designado durante mucho tiempo con el término de "mucopolisacáridos ácidos" debido a su alta capacidad de retención de agua ("muco"), su naturaleza glucídica ("polisacáridos") y su carácter ácido procedente de sus múltiples cargas negativas ácidas. Se trata en efecto de cadenas lineales (polímeros no ramificados) sulfatados (excepto el ácido hialurónico) compuestos por la repetición de un diholosido de base que contiene siempre una hexosamina (glucosamina (GlcN) o galactosamina (GalN)) y otra osa (ácido glucurónico (GlcA), ácido idurónico (IdoA), galactosa (Gal)). La glucosamina es N-sulfatada (GlcNS) o N-acetilada (GlcNac). La galactosamina siempre está N-acetilada (GalNac).

Según un modo de realización particular, dicho glicosaminoglicano se elige del grupo que comprende ácido hialurónico, condroitina sulfato, dermatán sulfato, queratán sulfato, heparán sulfato (o heparina), o unas sales farmacéuticamente aceptables de estos.

El ácido hialurónico, que se caracteriza por la ausencia de O-sulfatación y un peso molecular elevado, se usa en la invención, especialmente en forma de hialuronato de sodio.

El polímero utilizado va a determinar de hecho la viscosidad de la composición oftálmica. Dado que esta viscosidad depende tanto de la concentración de polímero como del peso molecular de este polímero, estos dos factores se ajustan para que la composición presente una viscosidad adaptada que no cause ninguna molestia (al momento de la instilación o después) al usuario.

Así y de manera adaptada, especialmente para el ácido hialurónico, la concentración centesimal de la composición de polímero lubricante es inferior o igual al 0,5 %, ventajosamente al 0,2 %. En otras palabras, el peso del polímero lubricante representa ventajosamente como máximo 0,5 g, incluso 0,2 g en 100 ml de la composición. Además, y en aras de la eficacia, la concentración centesimal de polímero lubricante es ventajosamente superior o igual al 0,05 % (0,05 g/100 ml), incluso al 0,1 % (0,1 g/100 ml). En otras palabras y según un modo de realización preferido, el polímero lubricante representa entre 0,05 y 0,5 g por 100 ml de la composición, ventajosamente entre 0,1 y 0,2 g/100 ml, por ejemplo 0,15 g/100 ml.

Como ya se mencionó, el polímero está preferiblemente en forma no reticulada. Además, para el ácido hialurónico, se requiere un peso molecular (MW para "*Molecular Weight*") comprendido entre 100 kDa y 800 kDa (MW medio).

El otro componente de la formulación propuesta en el marco de la presente invención es un oligosacárido. Los oligosacáridos, también conocidos como oligoholósidos u oligósidos, son unos oligómeros formados a partir de un número n de unidades osa (o monosacáridos), con n generalmente comprendido entre 2 y 10. Los oligósidos pueden ser lineales, ramificados o cíclicos.

No se trata por tanto de un poliol de tipo glicerol o glicerina.

Según un modo de realización particular, el oligosacárido es un diholósido, que puede estar constituido por dos osas idénticas (homo) o diferentes (hetero). Un ejemplo no limitativo es la rutinosa (ramnosa α (1-6) glucosa). De manera no limitativa, otros oligosacáridos de interés son la trehalosa, kojibiosa, nigerosa, maltosa, iso-maltosa, soforosa, laminaribiosa, celobiosa y gentibiosa incluso la trehalulosa, sacarosa, turanosa, maltulosa, leucrosa, isomaltulosa, gentiobiosa, melibiosa, lactulosa, lactosa, rutinosa, inulobiosa, 2alfa-manobiosa, 3alfa-manobiosa.

Cabe señalar que estos oligosacáridos pueden presentar unas propiedades intrínsecas de interés en el campo oftálmico, en particular una actividad anti-inflamatoria, anti-apoptótica o de regulación de la osmolaridad y, por lo tanto, de captación de agua.

Según otro modo de realización, la concentración centesimal de la composición de oligosacárido es inferior o igual al 5 % en peso de la composición, ventajosamente al 4 %. En otras palabras, el peso del oligosacárido representa ventajosamente como máximo 5 g, incluso 4 g en 100 ml de la composición. Además y en aras de la eficacia, la concentración centesimal de oligosacárido es ventajosamente superior o igual al 0,5 % (0,5 g/100 ml), incluso al 2 % (2 g/100 ml). En otras palabras y según un modo de realización preferido, el oligosacárido representa entre 0,5 y 5 g por 100 ml de la composición, ventajosamente entre 2 y 4 g/100 ml, por ejemplo 3 g/100 ml.

De manera ventajosa, la composición según la invención presenta una viscosidad adaptada para la aplicación tópica oftálmica dirigida.

Así, la composición según la invención presenta preferiblemente una viscosidad inferior o igual a 50 mPa.s (cP), incluso inferior o igual a 20, 15, 10 o incluso 5 mPa.s. De manera adaptada, está comprendida entre 2 y 50 mPa.s, ventajosamente comprendida entre 2 y 15 mPa.s, incluso más ventajosamente comprendida entre 2 y 10 mPa.s, por ejemplo del orden de 5 mPa.s. Estos valores corresponden a los valores medidos con la ayuda de un viscosímetro móvil rotativo BROOKFIELD RVDV III a 25 °C.

En la práctica, esta viscosidad es ventajosamente cercana a la viscosidad de las lágrimas humanas, evaluada a aproximadamente 6,5 mPa.s a 20 °C y a un gradiente de velocidad cercano a cero. La aplicación de la solución según la invención no provoca así ninguna sensación de incomodidad o irritación. En efecto, se ha determinado que una eliminación fácil y no molesta solo es posible si la viscosidad de la mezcla de la solución oftálmica/lágrimas es inferior a 50 mPa.s.

Por supuesto, la composición según la invención puede contener además un aditivo seleccionado en el grupo de agentes isotonzantes de tipo no iónicos, de agentes antioxidantes y/o de los sistemas de tampones.

De manera preferida, la solución según la invención presenta un pH neutro, ventajosamente comprendido entre 6,5 y 7,5.

Según otro modo de realización particular, corresponde a una formulación hipotónica a isotónica, con una osmolalidad ventajosamente comprendida entre 170 y 350 mosmol/kg. Esta característica puede conferirse, por ejemplo, mediante la adición de cloruro de sodio (NaCl). El oligosacárido, en la concentración utilizada, puede contribuir igualmente a la regulación de la tonicidad de la solución.

Además, la composición según la invención puede contener igualmente uno o varios activos, en una cantidad terapéuticamente eficaz. Puede tratarse, por ejemplo, de antibióticos, antibacterianos, antifúngicos, antivirales, inmunosupresores, anti-inflamatorios o anti-glaucomatosos tales como prostaglandinas, beta-bloqueantes, inhibidores de anhidrasa carbónica o incluso agonistas alfa-adrenérgicos.

Un activo puede ser seleccionado especialmente en el grupo siguiente: aceclidina, acetazolamida, aciclovir, anecortave, apraclonidina, atropina, azapentaceno, azelastina, bacitracina, befunolol, betametasona, betaxolol, bimatoprost, bri-monidina, brinzolamida, carbacol, carteolol, celecoxib, cloranfenicol, clortetraciclina, ciprofloxacina, cromoglicato, ciclopentolato, ciclosporina, dapiprazol, demecarium, dexametasona, diclofenaco, diclorfenamida, dipivefrina, dorzolamida, echothiophale, emedastina, epinastina, epinefrina, eritromicina, etoxzolamida, eucatropina, fludrocortisona, fluorometolona, flurbiprofeno, fomivirsén, framicitina, ganciclovir, gatifloxacina, gentamicina, homatropina, hidrocortisona, idoxuridina, indometacina, isoflurofato, ketorolaco, ketotifeno, latanoprost, levobetaxolol, levobunolol, levocabastina, levofloxacina, lodoxamida, loteprednol, medrisona, metazolamida, metipranolol, moxifloxacina, nafazolina, natamicina, nedocromil, neomicina, norfloxacina, ofloxacina, olopatadina, oximetazolina, pemirolast, pegaptanib, fenilefrina, fisostigmina, pilocarpina, pindolol, pirenoxina, polimixina B, prednisolona, proparacaina, ranibizumab, rimexolona, escopolamina, sezolamida, escualamina, sulfacetamida, suprofenol, tetracaina, tetraciclina, tetrahidrozolina, tetrizolina, timolol, tobramicina, travoprost, triamcinolona, trifluorometazolarnida, trifluridina, trimetoprima, tropicamida, unoprostona, vidarbina, xilometazolina, unas sales farmacéuticamente aceptables o combinaciones de estos.

Como se mencionó anteriormente, una composición según la invención persiste por más tiempo en la superficie del ojo. En presencia de un activo en esta composición, por lo tanto, puede preverse reducir la concentración de este activo, compensado por un tiempo de acción prolongado, y reducir así potencialmente los efectos secundarios asociados a este activo. La asociación polímero/oligosacárido descrita en el marco de la presente solicitud, debido a su persistencia, permite formular por tanto unas preparaciones de liberación prolongada y mejorar la biodisponibilidad del principio activo en presencia.

Según un modo de realización particular, la composición según la invención carece de cualquier activo terapéutico oftálmico, tal como especialmente los enumerados anteriormente, distintos del oligosacárido y el polímero lubricante definidos en el marco de la invención.

Así, tal composición es útil en el tratamiento de la sequedad ocular, al aumentar la remanencia del polímero lubricante, en particular el ácido hialurónico ya conocido por su uso en esta aplicación.

Según otro modo de realización, la composición según la invención carece de agente conservador de tipo antimicrobiano, especialmente de tipo amonio cuaternario, en particular cloruro de benzalconio (BAK) conocido por estos efectos nocivos sobre la superficie ocular. En otras palabras, se trata ventajosamente de una denominada composición no conservada.

En efecto y de manera favorable, una composición según la invención, desprovista de conservantes y especialmente de BAK, presenta una tensión superficial cercana a la del agua, del orden de 70 mN/m. Así, mientras que el agua purificada tiene una tensión superficial igual a 73 mN/m, una composición según la invención posee ventajosamente una tensión superficial comprendida entre 60 y 75 mN/m, ventajosamente superior o igual a 60 incluso 65 mN/m e inferior o igual a 75 incluso 70 mN/m. A título de ejemplo, una composición que contiene BAK tiene una tensión superficial inferior a 40 mN/m.

En el marco de la invención, por “agente conservante de tipo anti-microbiano o anti-microbiano”, se designa un agente conservante que presenta unas propiedades anti-microbianas, es decir, un compuesto capaz de garantizar la protección de la solución oftálmica frente a una posible contaminación microbiana.

Los compuestos de amonio cuaternario, en particular el cloruro de benzalconio o poliquad, eventualmente en asociación con EDTA, generalmente se usan como conservantes.

Otros conservadores son por ejemplo:

- los conservantes a base de guanidina (PHMB, clorhexidina);
- el alcohol bencílico;
- los parabenos (metilo, etilo, propilo...);
- los conservantes a base de mercurio, tales como el timerosal;
- el clorobutanol;
- el cloruro de bencetonio;
- los conservantes oxidantes (Purite...).

Especialmente, en el caso de una composición no conservada, la formulación de la invención se presenta ventajosamente en unos envases de uso único (dosis única) o en un envase multi-dosis del tipo, por ejemplo Abak® o Comod® o equivalente, de tales envases que permiten administrar colirios sin conservantes durante varios días.

Por lo tanto, la invención tiene igualmente como objeto un envase de uso único (dosis única) o multi-dosis adaptado a unas composiciones no conservadas que comprenden la solución oftálmica descrita anteriormente, por ejemplo realizado de PEBD, ventajosamente de calidad EP que no contiene aditivos.

Otro objeto de la invención se refiere al uso de esta composición en el tratamiento de trastornos y patologías oculares.

5 Así, la asociación de polímero lubricante y oligosacárido puede usarse en el marco de la sequedad ocular (o síndrome del ojo seco), en sus formas moderadas a severas, y eventualmente para el tratamiento de inflamaciones oculares.

En el caso en que la composición contiene, además de esta asociación, un activo, la patología que puede ser tratada por este activo puede estar dirigida, especialmente a las infecciones oculares, alergias oculares y glaucoma.

10 Una composición según la invención puede usarse tanto en humanos como en animales.

Según un modo de realización preferido, esta composición está destinada a una aplicación tópica, ventajosamente por instilación al nivel del ojo.

15 La posología se adapta a la gravedad de la patología, pero generalmente consiste en administrar en el ojo afectado, una a varias gotas por día. Como se demuestra en el marco de la presente solicitud, la composición de la formulación propuesta permite espaciar las administraciones, en comparación especialmente con una composición que no contiene el oligosacárido. Así, se puede considerar una posología de menos de 5 gotas por día y por ojo, incluso menos de 4, 3, 2 o incluso 1 sola gota por día y por ojo.

20 Así y según otro aspecto, la invención se refiere al uso de un oligosacárido para aumentar la remanencia de una composición oftálmica, ventajosamente tópica (para instilación en el ojo), que comprende un polímero lubricante.

25 De manera general, la remanencia (o persistencia) de una composición se define como la duración durante la cual dicha composición continúa ejerciendo su acción, en ausencia de repetición de la aplicación.

30 Así y de manera ventajosa, una composición según la invención, que asocia un polímero lubricante y un oligosacárido, presenta una remanencia o persistencia al menos 2 veces superior, incluso 3 veces, incluso 4 veces, incluso 5 veces superior a la de una composición que comprende únicamente el polímero lubricante (composición por lo demás idéntica pero que carece de oligosacárido).

35 En el marco de la invención, la remanencia de una composición puede evaluarse midiendo el espesor de la película lacrimal, ventajosamente en pacientes que presentan un síndrome de sequedad ocular moderado (DES para "Dry Eye Syndrom"). El espesor de la película lacrimal (TFT para "*Tear Film Thickness*") se mide por tomografía de coherencia óptica de alta resolución (OCT para "*Optical Coherence Tomography*"). El protocolo es ventajosamente el implementado en los ejemplos de realización.

40 Así, para una eficacia (tiempo e intensidad del aumento) comparable en el TFT, una composición según la invención tiene una duración de acción prolongada con respecto a una composición idéntica en todos los aspectos, pero carente de oligosacárido, de al menos un factor 2, 3, 4 incluso 5 o más.

45 En otras palabras, en un momento dado después de la instilación que va ventajosamente de 30 minutos a 4 horas, la eficacia (ventajosamente estimada midiendo el TFT) de la asociación de polímero lubricante y oligosacárido es superior a la del polímero lubricante solo. En la práctica, esta prolongación de la eficacia permite espaciar las tomas, en este caso las instilaciones.

En la práctica y como se demuestra en el marco de la presente solicitud, la adición del oligosacárido al polímero lubricante presenta una cierta ventaja en el marco de la sequedad ocular.

50 Según otro aspecto, la presente solicitud se refiere a que la asociación o combinación entre un polímero lubricante y un oligosacárido constituye una base para formular unas preparaciones de liberación prolongada ("drug delivery system"), que permiten mejorar la biodisponibilidad, la remanencia y, por lo tanto, la eficacia de un activo, especialmente como se describe anteriormente.

55 Así, la presente solicitud describe igualmente el uso de la combinación de un polímero lubricante y un oligosacárido para aumentar la remanencia de una composición oftálmica, ventajosamente tópica.

60 En unos modos de realización preferidos, el polímero y el oligosacárido, tanto en su naturaleza como en su concentración, son como se describieron anteriormente. Es lo mismo para la composición, tanto en sus ingredientes como en su aplicación.

65 La mejora en la remanencia demostrada en el marco de la presente solicitud tiene la consecuencia directa de una posible disminución en la frecuencia de las tomas. Otra consecuencia, en particular cuando la composición contiene adicionalmente un activo, es un aumento de la eficacia de este activo debido a su gran remanencia y, por lo tanto, a la posibilidad de reducir su concentración y, así, los efectos secundarios asociados.

EJEMPLOS DE REALIZACIÓN

La invención y las ventajas que resultan de ella se desprenderán más claramente con la lectura de los siguientes ejemplos, dados a título ilustrativo, en apoyo de la figura anexa:

La figura 1 ilustra el seguimiento, en el tiempo, del espesor de la película lacrimonal en presencia de 3 composiciones oftálmicas tópicas, respectivamente:

- una composición que comprende una asociación de polímero lubricante y oligosacárido (triángulo negro);
- una composición que comprende únicamente un polímero lubricante (círculo negro);
- una composición desprovista de polímero lubricante (cuadrado blanco).

I- Ejemplo de una composición según la invención**I-1/Composición:**

PRODUCTO	FUNCIÓN	FÓRMULA CENTESIMAL (g/100 ml)
Hialuronato de sodio no reticulado 100 < MW < 800 kDa	Polímero lubricante e hidratante	0,15
Rutinosa	Oligosacárido	3,00
Cloruro de sodio	Agente isotónico	0,26
Trometamol	Agente de tampón	0,121
Ácido clorhídrico concentrado	Ajuste del pH	Hasta pH 7,2
Agua	Vehículo	qsp 100 ml

Después de la preparación, la composición se esteriliza ventajosamente, por ejemplo en un filtro estéril a 0,2 µm.

Después de la esterilización, tal composición puede envasarse en un envase de dosis única (o de un solo uso) o en un multidosis de tipo ABAK®. Las dosis únicas están hechas convencionalmente de polietileno de baja densidad (LDPE) sin aditivos.

I-2/Características de la composición:

ANÁLISIS	PROCEDIMIENTOS	CARACTERÍSTICAS	
		Lote 1	Lote 2
Características generales Apariencia (opalescencia y color) pH Osmolalidad (mosmol/kg) Viscosidad (mPa.s)	Eur. actual Ph. (2.2.1.) et (2.2.2, Method II) Eur. actual Ph. (2.2.3.) Eur. actual Ph. (2.2.35.) Procedimiento interno (microviscómetro)	Opalesc. ≤ ref. susp. I Colour ≤ ref. sol. B9 6.6 - 7.5 290 – 330 2.0 - 5.0	Opalesc. ≤ ref. susp. I Colour ≤ ref. sol. B9 6.0 - 7.5 170 – 230 5.0 - 15.0
Identificación Hialuronato de sodio	A. procedimiento interno basado en HPLC B. procedimiento interno basado en precipitación	Cromatograma idéntico al del estándar Precipitado blanco	Cromatograma idéntico al del estándar Precipitado blanco

(continuación)

Prueba Hialuronato de sodio (g/100 ml)	procedimiento interno basado en HPLC	0,1425 - 0,1575 (95 % - 105 %)	0,285 - 0,315 (95 % - 110 %)
Esterilidad	Eur. actual Ph. (2.6.1.)	Estéril	Estéril

Parece que la solución obtenida presenta las siguientes ventajas:

- un pH neutro;
- una formulación hipotónica a isotónica;
- una viscosidad cercana a las lágrimas humanas. En efecto, la viscosidad en las lágrimas humanas a 20 °C sería de aproximadamente 6,5 mPa.s con un gradiente de velocidad cercano a cero (+/- 90 mPa.s a 32 °C para el conejo). Ahora bien, la fuerza ejercida por los párpados durante un parpadeo normal es igual a aproximadamente 0,2N y durante un parpadeo forzado de aproximadamente 0,7 - 0,8N. Cuando los párpados deben ejercer, durante un parpadeo, una fuerza superior o igual a 0,9N, el paciente experimenta una sensación de incomodidad e irritación. Estas sensaciones son provocadas por los parpadeos reflejos que inducen una eliminación rápida gracias a las lágrimas. La eliminación fácil y no molesta solo es posible si la viscosidad de la mezcla composición oftálmica/lágrimas es inferior a 50 mPa.s, que es el caso en presencia de una composición según la invención.

I-3/ Estabilidad de la composición:

La formulación es estable durante al menos 24 meses cuando se conserva a temperatura ambiente.

I-4/ Toxicidad ocular:

Se realizó una prueba de irritación ocular por exposición repetida para determinar el potencial de irritación de la composición según la invención, después de instilaciones repetidas al nivel de los tejidos oculares del conejo. Este estudio se realizó según las exigencias de la norma ISO 10993: Biological Evaluation of Medical Devices, Part 10 (2010): Tests for Irritation and skin sensitization.

Bajo las condiciones de este estudio, la composición según la invención responde a las exigencias de la prueba mencionada anteriormente.

I-5/ Sensibilización por la composición:

Se ha realizado una prueba para evaluar el potencial de la composición según la invención para inducir una sensibilización dérmica retardada. Este estudio se realizó en cobayas utilizando el procedimiento de maximización de la norma ISO 10993 y las buenas prácticas de laboratorio actualmente aplicables.

En las condiciones de este estudio, la composición según la invención no se considera como sensibilizante.

II- Estudio de la eficacia de una composición según la invención:

A fin de evaluar la eficacia de una composición según la invención similar a la del ejemplo I pero en la que el oligosacárido es trehalosa, se ha comparado con una denominada composición estándar, basada en ácido. ácido hialurónico, usado convencionalmente en el tratamiento de la sequedad ocular.

PRODUCTO	FUNCIÓN	FÓRMULA CENTESIMAL (g/100ml)
Hialuronato de sodio no reticulado 100 <MW <800 kDa	Polímero lubricante e hidratante	0,15
Cloruro de sodio	Agente isotónico	0,88
Trometamol	Agente de tampón	0,121
Ácido clorhídrico concentrado (1N)	Ajuste del pH	Hasta pH 7,2
Agua	Vehículo	qsp 100 ml

Objetivo : El objetivo del presente estudio es probar el efecto de una administración única de 3 sustitutos lacrimales diferentes sobre el espesor de la película lacrimal en pacientes que presentan un síndrome de sequedad ocular

moderado (DES para "Dry Eye Syndrom").

Procedimiento: El estudio se realiza según un esquema aleatorio, doble ciego y controlado con tratamiento activo. Los pacientes con un DES moderado se incluyen y se distribuyen de manera aleatoria para recibir gotas oculares que contienen una composición según la invención no conservada, o gotas no conservadas que contienen ácido hialurónico solo (véase la composición anterior) o que contienen cloruro de sodio (NaCl al 0,9 %; control) cuya fórmula se da a continuación:

PRODUCTO	FÓRMULA CENTESIMAL (g/100ml)
Activo: Cloruro de sodio*	0,9
Excipientes: Fosfato disódico dodecahidrato Dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato Agua para inyección	0,317 0,067 q.s. 100 mL

El espesor de la película lacrimal (TFT para "*Tear Film Thickness*") se mide por tomografía de coherencia óptica de alta resolución (OCT para "*Optical Coherence Tomography*"). Las mediciones se llevan a cabo antes de la instilación, después de 10 minutos, 20 minutos, 40 minutos, 60 minutos (1 hora), 120 minutos (2 horas) y 240 minutos (4 horas) después de la administración de la composición. Además, se evaluó el tiempo de ruptura de la película lacrimal (BUT para "*Break Up Time*"), la prueba de Schirmer y los parámetros subjetivos.

Resultados: Como se puede ver en la figura 1, la administración del lubricante, en este caso ácido hialurónico, aumenta significativamente el TFT en el grupo que recibió la composición según la invención o la composición basada en ácido hialurónico solo, mientras que no se observan cambios significativos después de la administración de cloruro de sodio. Además y para los 2 grupos donde hay un aumento, el pico del TFT se observa 10 minutos después de la administración.

Por otro lado, el aumento del TFT causado por la combinación presente en una composición según la invención dura de manera significativamente más larga (hasta 4 horas) de lo que se observa con la formulación que contiene únicamente ácido hialurónico (hasta 40 minutos aproximadamente).

No se ha observado ninguna diferencia significativa entre los 3 tratamientos para el BUT y la prueba de Schirmer.

Conclusiones: Según este estudio, una composición según la invención es tan eficaz como una solución convencional basada en ácido hialurónico y presenta una duración de acción significativamente prolongada en al menos un factor de 5. En la práctica y para un paciente, es posible considerar un espacio significativo de instilaciones para la misma comodidad. Hay que tener en cuenta que para el tratamiento de una sequedad ocular denominada "severa", la posología habitual es una instilación tantas veces como sea necesaria, lo cual es muy restrictivo para el paciente, de ahí el uso de geles que son incómodos para la instilación y muy difícil de instilar (la formación de la gota "calibrada" es muy difícil). Una composición según la invención permite por tanto resolver este problema.

REIVINDICACIONES

1. Composición oftálmica que comprende ácido hialurónico, o una de sus sales, de peso molecular comprendido entre 100 y 800 kDa y un oligosacárido.
2. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada porque** el oligosacárido es un diholosido.
3. Composición según la reivindicación 1 o 2 **caracterizada porque** el ácido hialurónico o una de sus sales representa entre 0,05 y 0,5 g en 100 ml de la composición, ventajosamente entre 0,1 y 0,2 g/100 ml, incluso más ventajosamente 0,15 g/100 ml.
4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** el oligosacárido representa entre 0,5 y 5 g en 100 ml de la composición, ventajosamente entre 2 y 4 g/100 ml, incluso más ventajosamente 3 g/100 ml.
5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** la composición presenta una viscosidad Brookfield a 25 °C inferior a 50 mPa.s, ventajosamente comprendida entre 2 y 15 mPa.s.
6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** carece de agente conservante de tipo anti-microbiano.
7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada porque** la composición no contiene ningún otro activo oftálmico.
8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada porque** la composición comprende además un activo seleccionado en el grupo siguiente: aceclidina, acetazolamida, aciclovir, anecortave, apraclonidina, atropina, azapentaceno, azelastina, bacitracina, befunolol, betametasona, betaxolol, bimatoprost, brimonidina, brinzolamida, carbacol, carteolol, celecoxib, cloranfenicol, clortetraciclina, ciprofloxacina, cromoglicato, ciclopentolato, ciclosporina, dapiprazol, demecarium, dexametasona, diclofenaco, diclorfenamida, dipivefrina, dorzolamida, echothiophale, emedastina, epinastina, epinefrina, eritromicina, etoxzolamida, eucatropina, fludrocortisona, fluorometolona, flurbiprofeno, fomivirsén, framicitina, ganciclovir, gatifloxacina, gentamicina, homatropina, hidrocortisona, idoxuridina, indometacina, isoflurofato, ketorolaco, ketotifeno, latanoprost, levobetaxolol, levobunolol, levocabastina, levofloxacina, lodoxamida, loteprednol, medrisona, metazolamida, metipranolol, moxifloxacina, nafazolina, natamicina, nedocromil, neomicina, norfloxacina, ofloxacina, olopatadina, oximetazolina, pemirolast, pegaptanib, fenilefrina, fisostigmina, pilocarpina, pindolol, pirenoxina, polimixina B, prednisolona, proparacaína, ranibizumab, rimexolona, escopolamina, sezolamida, escualamina, sulfacetamida, suprofeno, tetracaína, tetraciclina, tetrahidrozolina, tetrizolina, timolol, tobramicina, travoprost, triamcinolona, trifluorometazolarnida, trifluridina, trimetoprima, tropicamida, unoprostone, vidarbina, xilometazolina, unas sales farmacéuticamente aceptables o combinaciones de estos.
9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento de patologías oculares, en particular de la sequedad ocular.

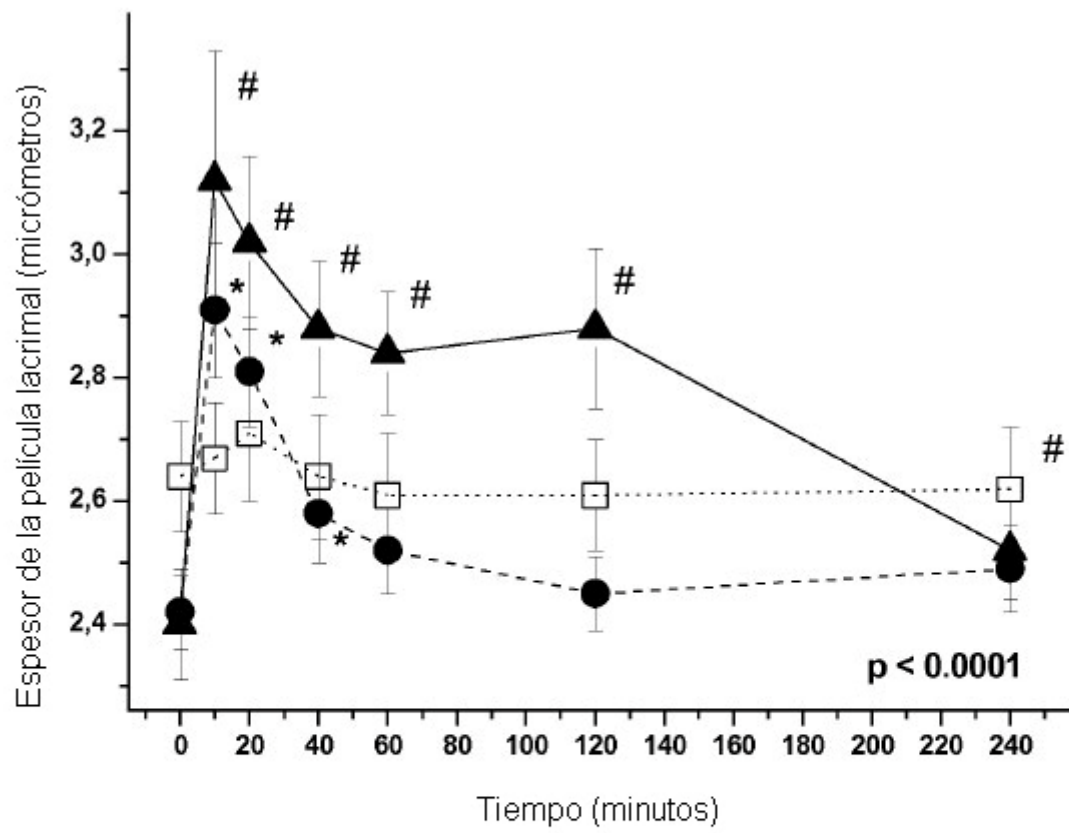


Figura 1