

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 807 627**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 31/727 (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01)
A61K 31/737 (2006.01)
A61P 41/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.10.2016** **E 16194896 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2020** **EP 3159011**

54 Título: **Composición oftálmica**

30 Prioridad:

20.10.2015 IT UB20154802

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

23.02.2021

73 Titular/es:

MEDIVIS S.R.L. (100.0%)
Corso Italia, 171
95127 Catania (CT), IT

72 Inventor/es:

VINCIGUERRA, PAOLO;
VINCIGUERRA, RICCARDO;
MANGIAFICO, SEBASTIANO y
MANGIAFICO, SERGIO

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

Observaciones:

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

ES 2 807 627 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

5

La invención se define las reivindicaciones. Cualquier contenido que esté fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona sólo con fines de información.

10 La presente solicitud se refiere a una composición oftálmica que es una composición acuosa que tiene un pH entre 7 y 7,4, osmolaridad entre 280 y 300 mOsm/l, y que comprende uno o más glicosaminoglicanos (GAG) en cantidades que oscilan entre el 0,1 y el 5% p/p, poli(alcohol vinílico) (PVA) en una concentración entre el 0,1 y el 0,5% p/p, glicerol en cantidades que oscilan entre el 0,5 y el 1% p/p, cloruro de sodio entre el 0,01 y el 1% p/p, fosfato de disodio entre el 0,1 y el 1% p/p, en la que dicha composición tiene un ángulo de contacto medido sobre una
15 superficie de Kapton en el intervalo de 50° a 80°, en la que dicho ángulo de contacto se mide como un ángulo de contacto estático por medio del método de la gota sésil con el instrumento Contact Angle System OCAE15, en la que la gota tiene un volumen de μl y la tasa de deposición es de 1 $\mu\text{l/s}$, en la que el tiempo de medición después de la deposición de la gota es de 50 segundos.

20 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a la composición anterior para su uso en protección epitelial en cirugía ocular asistida por femto y a la composición anterior para su uso en cirugía ocular de catarata asistida por femto.

Antecedentes de la técnica

25

La cirugía ocular moderna implica un uso cada vez más amplio del láser de femtosegundo. Los láseres de femtosegundo permiten grandes mejoras, aunque conllevan grandes dificultades técnicas.

30 En particular, la etapa de acoplamiento, es decir, la etapa en la que se produce el contacto entre el ojo, en la parte más delantera del mismo, la córnea y la óptica láser, es de suma importancia para el éxito de todo el procedimiento. Este contacto debe ser estable durante la cirugía y, con este fin, se aplica succión al limbo para formar una unidad entre el láser y el ojo. Para lograr el mejor contacto, también es esencial colocar correctamente al paciente, teniendo en cuenta que el plano del iris debe ser lo más paralelo posible al plano del láser, para evitar que el globo ocular se incline, lo que puede dar como resultado un aplanamiento y succión difíciles, con posible pérdida de succión y
35 necesidad de repetirla y provocar hemorragia subconjuntival, miosis e inflamación.

La principal dificultad encontrada en esta etapa es la falta de contacto uniforme entre la córnea y la óptica láser, provocada por la diferencia entre la curvatura corneal y la curvatura de la óptica láser. Esto provoca una falta de homogeneidad provocada por la formación de burbujas de aire que se forman donde las curvaturas no coinciden.
40 Las burbujas de aire no permiten que pase la radiación láser de una manera predecible y eficiente, por lo que la cirugía no puede comenzar. Por tanto, la superficie de contacto láser-córnea representa un aspecto fundamental de la eficacia del tratamiento, ya que debe estar libre de burbujas de aire, no debería dañar la superficie epitelial, debería permitir el paso del haz de láser infrarrojo, y debería adaptarse a la diferencia de formas entre la córnea y la superficie óptica del láser.

45

Las soluciones propuestas en la técnica anterior para obtener una superficie de contacto láser-córnea con las características deseadas incluían intentos repetidos por el cirujano hasta que se obtiene una superficie de contacto sin burbujas, asociándose cada intento con posibles desventajas.

50 El documento US 2013/338240 A1 da a conocer un fluido viscoelástico para proteger la córnea de daños al epitelio durante la cirugía ocular, tal como cirugía de catarata, comprendiendo dicho fluido el 1,54% p/p de ácido hialurónico, el 0,82% p/p de cloruro de sodio y el 0,07% p/p de fosfato de disodio. El pH de la composición es de 6,8-7,6, y la osmolaridad es de 280-330 mOsm/l.

55 También se ha propuesto el uso de solución salina como superficie de contacto entre la córnea y el láser, lo que sin embargo conlleva algunos inconvenientes, ya que, al laminar en capas delgadas, dicha solución salina provoca fácilmente burbujas de aire, en la que la discrepancia de formas entre las superficies de contacto es a menudo mayor que el grosor de la lámina líquida formada. Además, dicha disolución no tiene un tiempo de permanencia corneal adecuado, por tanto, el cirujano debe irrigar de manera repetida el epitelio, dañándolo y reduciendo la
60 transparencia fisiológica del mismo. Finalmente, dicha solución salina se seca rápidamente, lo que permite que el acoplamiento se realice directamente sobre la superficie corneal, creando así inflamación, hemorragia subconjuntival y miosis intraoperatoria. La recuperación visual posterior a la cirugía, incluso usando la solución salina descrita en la técnica anterior, sigue siendo difícil.

65 Por tanto, se siente una fuerte necesidad de una composición que permita llevar a cabo la cirugía oftálmica con láser de femtosegundo de una manera ventajosa y segura, que permita obtener una superficie de contacto láser-córnea

que facilite la adaptación de la diferencia de formas entre la córnea y la superficie óptica del láser, sin la formación de burbujas de aire y sin daño a la superficie epitelial.

Descripción de la invención

La presente invención ha demostrado sorprendentemente que una composición oftálmica que contiene glicosaminoglicanos puede lograr una mejora inesperada de cirugía de catarata con láser de femtosegundo, mejora que se observa tanto en el perfil técnico (manipulación, duración de la cirugía) tanto como en el perfil terapéutico (protección corneal, recuperación visual posoperatoria).

La composición de la presente invención es una composición viscosa, con un comportamiento no newtoniano, y permite crear una superficie de contacto que, al aproximarse la córnea por la óptica láser, forma el primer contacto expulsando las burbujas de aire presentes en la superficie de contacto, obteniendo así una adherencia láser-córnea perfecta y las mejores condiciones para que pase la radiación láser.

Descripción detallada de la invención

La composición de la presente invención es una composición oftálmica que es una composición acuosa que tiene un pH entre 7 y 7,4, osmolaridad entre 280 y 300 mOsm/l, y que comprende uno o más glicosaminoglicanos (GAG) en cantidades que oscilan entre el 0,1 y el 5% p/p, poli(alcohol vinílico) (PVA) en una concentración entre el 0,1 y el 0,5% p/p, glicerol en cantidades que oscilan entre el 0,5 y el 1% p/p, cloruro de sodio entre el 0,01 y el 1% p/p, fosfato de disodio entre el 0,1 y el 1% p/p, en la que dicha composición tiene un ángulo de contacto medido sobre una superficie de Kapton en el intervalo de 50° a 80°, en la que dicho ángulo de contacto se mide como un ángulo de contacto estático por medio del método de la gota sésil con el instrumento Contact Angle System OCAE15, en la que la gota tiene un volumen de 3 µl y la tasa de deposición es de 1 µl/s, en la que el tiempo de medición después de la deposición de la gota es de 50 segundos.

Dicho uno o más glicosaminoglicanos se seleccionan preferiblemente del grupo que comprende: sulfato de condroitina, sulfato de dermatano, sulfato de queratano, heparina, sulfato de heparano, ácido hialurónico.

Preferiblemente, dicha composición tiene una osmolaridad entre 290 y 295 mOsm/l y un ángulo de contacto medio sobre una superficie de Kapton en el intervalo de 55° y 70°. Incluso más preferiblemente, dicho ángulo de contacto está en el intervalo entre aproximadamente 58° y aproximadamente 65°.

En una realización preferida, dicha composición comprende: uno o más GAG en cantidades entre el 0,2% y el 3% p/p, glicerol en cantidades que oscilan entre el 0,7 y el 0,9% p/p, cloruro de sodio en concentraciones entre el 0,1 y el 0,3% p/p, fosfato de disodio en concentraciones entre el 0,2 y el 0,5% p/p; incluso más preferiblemente, dicho uno o más GAG están presentes en una concentración de aproximadamente el 0,25% p/p, dicho glicerol de aproximadamente el 0,8% p/p, cloruro de sodio del 0,18% p/p, fosfato de disodio del 0,3% p/p.

En una realización adicional preferida, dicho GAG es ácido hialurónico (AH).

En una realización incluso más preferida, dicha composición acuosa que tiene un pH entre 7 y 7,4, osmolaridad entre 280 y 300 mOsm/l, y que comprende uno o más glicosaminoglicanos (GAG), en la que dicha composición tiene un ángulo de contacto medido sobre una superficie de Kapton por medio del método de la gota sésil con el instrumento Contact Angle System OCAE15 en el intervalo de aproximadamente 50° y 80°, también comprende poli(alcohol vinílico) en una concentración entre el 0,15 y el 0,5% p/p, incluso más preferiblemente entre el 0,2 y el 0,4% p/p.

Una composición preferida según la presente invención es una composición que consiste en:

	% p/p
Ácido hialurónico (AH)	0,25
Poli(alcohol vinílico) (PVA)	0,25
Glicerol	0,8
NaCl	0,18
Fosfato de disodio	0,3
Agua purificada	según sea necesario hasta 100
pH	7,23
Osmolaridad (mOsm/l)	292

Un aspecto adicional de la presente invención es una composición acuosa tal como se describió anteriormente para su uso en protección epitelial en cirugía ocular asistida por femto.

5 Preferiblemente, dicha cirugía es una cirugía realizada en presencia de cataratas.

También se describe un método de tratamiento ocular, que comprende:

- 10 a) instilar en el ojo de un sujeto que lo necesita la composición acuosa mencionada anteriormente;
b) realizar el acoplamiento;
c) proceder con la cirugía láser.

15 Las ventajas que resultan del uso de una composición según la presente invención pueden observarse en el nivel de los parámetros clínicos, físicos y externos. Se observan una considerable reducción en el daño epitelial como consecuencia de la cirugía, así como una lenta evaporación epitelial durante la cirugía en sí. La formación de burbujas de aire entre la córnea y la óptica láser se disminuye significativamente, con la consiguiente reducción en la duración de la cirugía y un cumplimiento terapéutico aumentado del paciente. La sorprendente sinergia mostrada por
20 la combinación de uno o más glicosaminoglicanos con poli(alcohol vinílico) da como resultado la ausencia absoluta de daño epitelial, con una excelente transparencia corneal y una consecuente rápida recuperación posterior a la cirugía de la agudez visual. La evaporación epitelial durante la cirugía no es observable. Las burbujas de aire entre la córnea y la óptica láser están completamente ausentes, con una compensación completa de las irregularidades de curvatura en las que la lámina formada es gruesa y constante. El procedimiento quirúrgico se facilita, minimizando
25 así los tiempos de ejecución y optimizando el cumplimiento terapéutico del paciente.

Una ventaja adicional es la ausencia de tensioactivos de bajo peso molecular en la composición de la presente invención, que son tóxicos para la superficie ocular, en particular al epitelio corneal.

30 Ejemplos

Ejemplo 1. Preparación de las composiciones en las que la composición 1 es según la invención y las composiciones 2 y 3 no son según la invención.

35 Se pesó un osmoprotector en un envase específico y se diluyó en agua.

A la disolución así obtenida, se le añadieron los polímeros según los ejemplos de formulación mostrados en la tabla 1 a temperatura ambiente seguido por otros excipientes. Se mantuvo todo en agitación a 50 rpm hasta disolución completa.

40 A la disolución de polímeros, luego se le añadió fosfato de disodio para ajuste del pH. Luego se mantuvo la disolución en agitación durante al menos 35 minutos.

Tabla 1. Composición de las composiciones 1-3

COMPOSICIÓN	1	2	3
	% p/p	% p/p	% p/p
Ácido hialurónico (AH)	0,25	0,25	-
Poli(alcohol vinílico) (PVA)	0,25	-	0,25
Glicerol	0,8	0,8	0,8
NaCl	0,18	0,18	0,18
Fosfato de disodio	0,3	0,3	0,3
Agua purificada	según sea necesario hasta 100	según sea necesario hasta 100	según sea necesario hasta 100
pH	7,23	7,25	7,21
Osmolaridad (mOsm/l)	292	294	290

45 Ejemplo 2. Medición del ángulo de contacto sobre una superficie de Kapton.

Las superficies de referencia consideradas para los fines de la presente invención fueron: plexiglás (polimetilmetacrilato) y Kapton (poliimida), ambos con la misma tensión superficial, pero la superficie de Kapton

proporcionó un mayor número de heteroátomos y, por tanto, una mayor capacidad para establecer enlaces de hidrógeno.

La tensión superficial de la córnea en presencia de mucosidad es de aproximadamente 40 mN/m. Este resultado está de acuerdo con la tensión superficial obtenida por el método de Zisman en estudios previos sobre la humectabilidad y la tensión superficial corneal (Zisman WA, 1964 "Relation of equilibrium contact angle to liquid and solid constitution". Advances in Chemistry. N.º 43, Washington DC: American Chemical Society, págs. 1-51; Sharma A, 1993 "Energetics of corneal epithelial cell-ocular mucus-tear film interacciones: some surface-chemical pathways of corneal defense". Biophys Chem., julio ;47(1):87-99; Holly FJ, Lemp MA, 1971 "Wettability and wetting of corneal epithelium".Exp Eye Res., marzo;11(2) :239-50).

La tensión superficial de plexiglás y Kapton es de aproximadamente 38-40 mN/m. Dada la similitud con la tensión superficial de la córnea en presencia de mucosidad, dichas dos superficies se seleccionaron como superficies de referencia.

Las mediciones del ángulo de contacto en plexiglás mostraron una ventaja significativa cuando se usa la combinación de glicosaminoglicano + poli(alcohol vinílico). El ángulo de contacto medido en plexiglás es de $70^\circ \pm 4^\circ$ para la composición 2, por tanto, en ausencia de PVA, y $58^\circ \pm 3^\circ$ para la composición 1, por tanto con la combinación de glicosaminoglicano + PVA. Las mediciones se llevaron a cabo usando el dispositivo Contact Angle System OCAE15, con el método de la gota sésil, con un volumen dispensado de 1 μ l.

Las mediciones tienen una gran validez desde un punto de vista comparativo y, sin duda, la diferencia es indicativa de una ventaja sobre la humectabilidad de la córnea. Teniendo en cuenta que los valores de tensión superficial determinados de manera experimental mediante el método de Zisman tienen en cuenta principalmente el componente no polar de la tensión superficial y excluyen el componente polar que también afecta la humectabilidad, también se evaluó una segunda superficie hidrófoba (el Kapton).

La tabla 2 muestra los resultados medios obtenidos para cada una de las composiciones 1 a 3 sometidas a prueba, tras cinco mediciones independientes del ángulo de contacto, mediciones que se llevaron a cabo dos segundos después de la deposición de la gota sobre la superficie de Kapton. Las mediciones se llevaron a cabo usando el dispositivo Contact Angle System OCAE15, con el método de la gota sésil, con un volumen dispensado de 1 μ l.

Tabla 2. Ángulo de contacto sobre Kapton

Solución salina	Composición 1	Composición 2	Composición 3
Kapton	Kapton	Kapton	Kapton
$85^\circ \pm 4$	$60^\circ \pm 3$	$80^\circ \pm 4$	$50^\circ \pm 3$

Como resulta evidente a partir de la tabla 2, el ángulo de contacto promedio de la composición 1 (que contiene AH y PVA) tiene un valor menor que el de la composición 2 (que contiene AH) pero mayor que el de la composición 3 (que contiene PVA solo). La solución salina proporciona el mayor ángulo de contacto, es decir, desfavorable.

Ejemplo 3. Evaluación clínica del efecto de las composiciones 1-3 en pacientes que se someten a cirugía ocular de catarata asistida por femto.

Participaron 40 pacientes, divididos en cuatro grupos: A, B, C y D. Se instiló al grupo A con una solución salina equilibrada antes del acoplamiento entre la córnea y el láser. La solución salina usada consiste en una disolución acuosa que contiene el 0,18% p/p de NaCl. En cambio, los grupos B, C y D se instilaron con las composiciones 1, 2 y 3, respectivamente, descritas en el ejemplo 1. Los parámetros medidos fueron de tipo clínico: daño epitelial, hemorragia subconjuntival, agudez visual posterior a la cirugía, evaporación epitelial, transparencia corneal; de tipo físico: grosor de la lámina líquida, formación de burbujas de aire, compensación para irregularidades de curvatura, visibilidad intraoperatoria; y de tipo externo: cumplimiento terapéutico del paciente, facilidad de ejecución para el cirujano, duración del procedimiento. Los resultados de la evaluación llevada a cabo se resumen en la tabla 3.

Tabla 3. Resultados de la evaluación clínica en pacientes que se somete a cirugía de catarata ocular asistida con femto con el uso de: solución salina (grupo A), composición 1 (grupo B), composición 2 (grupo C), composición 3 (grupo D)

	Solución salina (A)	Composición 1 (B)	Composición 2 (C)	Composición 3 (D)
Parámetros clínicos				
Daño epitelial	Dañado	No dañado	Poco dañado	Poco dañado
Hemorragia subconjuntival	Frecuente y extendida	Pequeña y circunscrita	Frecuente y extendida	Frecuente y extendida

Evaporación epitelial	Rápida	No observable	Observable	Observable
Transparencia corneal	Comprometida	Excelente	Comprometida	Comprometida
Agudez visual posterior a la cirugía	Recuperación tardía	Rápida	Recuperación tardía	Recuperación tardía
Parámetros físicos				
Grosor de la lámina líquida	Fina e irregular	Gruesa y constante	Fina e irregular	Fina e irregular
Formación de burbujas de aire	Frecuente	Ausente	Presente	Presente
Compensación de la irregularidad de la curvatura	Casi ausente	Siempre	Casi ausente	Casi ausente
Visibilidad intraoperatoria	Comprometida	Excelente	Comprometida	Comprometida
Parámetros externos				
Colaboración del paciente	Muy baja	Excelente	Pequeña	Pequeña
Facilidad de ejecución para el cirujano	Difícil	Fácil	Difícil	Difícil
Duración de la cirugía	Larga	Media	Media	Larga

Sorprendentemente, la composición 1, que comprende una combinación de ácido hialurónico y poli(alcohol vinílico), parece ser la más eficaz, no sólo con respecto a la solución salina de la técnica anterior, sino también con respecto a la composición 2 que no contiene PVA y 3, que no contiene ácido hialurónico, mostrando así un claro efecto sinérgico de combinación de ácido hialurónico y poli(alcohol vinílico).

5

10

15

20

En particular, en pacientes que pertenecen al grupo A, para los que el cirujano ha usado la composición 1 de la presente invención, durante la cirugía asistida con femto, se indica que dicha formulación puede: proteger el epitelio corneal, reducir la hemorragia subendotelial que cuando está presente está circunscrita, asegurar una excelente transparencia corneal y permitir la rápida recuperación posterior a la cirugía de la agudez visual. Además, se encuentra que la composición 1 tiene las mejores características físicas durante la cirugía, porque: la lámina líquida sobre la córnea es más gruesa y permanece constante, la formación de burbujas de aire está ausente, pueden compensar las irregularidades de la curvatura corneal y proporciona una excelente visibilidad intraoperatoria. La composición 1 puede influir sorprendentemente de manera clara en los parámetros que no cambian en presencia de sólo uno de los dos componentes, ácido hialurónico o poli(alcohol vinílico). De hecho, es sólo la sinergia entre el ácido hialurónico y el poli(alcohol vinílico) lo que puede contribuir a una disminución significativa en comparación con la aparición observada de hemorragia subconjuntival, al deterioro de la transparencia corneal, y lo que permite una rápida recuperación posterior a la cirugía de la agudez visual. Y de nuevo, es sólo la sinergia la que permite la formación de una lámina líquida gruesa y constante, que puede compensar de nuevo las irregularidades de curvatura, y lo que permite una buena visibilidad intraoperatoria, con la consecuente facilidad de ejecución para el cirujano.

REIVINDICACIONES

1. Composición oftálmica que es una composición acuosa que tiene un pH entre 7 y 7,4, osmolaridad entre 280 y 300 mOsm/l, y que comprende uno o más glicosaminoglicanos (GAG) en cantidades que oscilan entre el 0,1 y el 5% p/p, poli(alcohol vinílico) (PVA) en una concentración entre el 0,1 y el 0,5% p/p, glicerol en cantidades que oscilan entre el 0,5 y el 1% p/p, cloruro de sodio entre el 0,01 y el 1% p/p, fosfato de disodio entre el 0,1 y el 1% p/p, en la que dicha composición tiene un ángulo de contacto medido sobre una superficie de Kapton en el intervalo de 50° a 80°, en la que dicho ángulo de contacto se mide como un ángulo de contacto estático por medio del método de la gota sésil con el instrumento Contact Angle System OCAE15, en la que la gota tiene un volumen de 3 μ l y la tasa de deposición es de 1 μ l/s, en la que el tiempo de medición después de la deposición de la gota es de 50 segundos.
2. Composición según la reivindicación 1, en la que dicha osmolaridad está en el intervalo entre 290 y 295 mOsm/l y dicho ángulo de contacto está en el intervalo entre 55° y 70°, preferiblemente entre 58° y 65°.
3. Composición según una de las reivindicaciones 1 ó 2, que comprende: uno o más GAG entre el 0,2% y el 3% p/p, glicerol entre el 0,7 y el 0,9% p/p, cloruro de sodio entre 0,1 y 0,30 p/p, fosfato de disodio en concentraciones entre el 0,2 y el 0,5% p/p; preferiblemente, dicho uno o más GAG están presentes en una concentración del 0,25% p/p, dicho glicerol del 0,8% p/p, cloruro de sodio del 0,18% p/p, fosfato de disodio del 0,3% p/p.
4. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicho GAG es ácido hialurónico.
5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicho PVA está en una concentración entre el 0,15 y el 0,5% p/p, incluso más preferiblemente entre el 0,2 y el 0,4% p/p.
6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que consiste en: el 0,25% p/p de ácido hialurónico, el 0,25% p/p de poli(alcohol vinílico), el 0,8% p/p de glicerol, el 0,18% p/p de cloruro de sodio, el 0,3% p/p de fosfato de disodio, y agua purificada según sea necesario hasta el 100% p/p, que tiene un pH de 7,23 y osmolaridad de 292 mOsm/l.
7. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en protección epitelial en cirugía ocular asistida por femto.
8. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en cirugía ocular de catarata asistida por femto.