

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 475 790**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/7032 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2012 E 12157344 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 2494954**

54 Título: **Composición oftálmica basada en ácido lactobiónico útil para reducir el edema de córnea e inflamación**

30 Prioridad:

03.03.2011 IT RM20110105

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

11.07.2014

73 Titular/es:

**SOOFT ITALIA S.P.A. (100.0%)
Contrada Molino, 17
63833 Montegiorgio (FM), IT**

72 Inventor/es:

**CAVALLO, GIOVANNI;
STAGNI, MARCELLO y
SODO, EUGENIO**

74 Agente/Representante:

TEMIÑO CENICEROS, Ignacio

ES 2 475 790 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 basada en ácido lactobiónico útil para reducir el edema de córnea e inflamación.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de preparaciones oftálmicas tópicas basadas en ácido lactobiónico que pueden aplicarse sobre la superficie de la córnea con el fin de asegurar una reducción significativa y duradera tanto del edema como del daño inflamatorio de la córnea, con buena tolerancia local.

10

Antecedentes de la invención

La córnea es una membrana multicapa no vascularizada con propiedades ópticas- físicas peculiares de transparencia y refracción de la luz.

15

La córnea se compone de 5 capas que de fuera hacia adentro son respectivamente: el epitelio corneal, la membrana de Bowman, estroma corneal, membrana de Descemet y endotelio.

20 La característica principal de la córnea, concretamente su transparencia, es posible por la ausencia absoluta de vasos sanguíneos, por las características estructurales del estroma y algunos mecanismos fisiológicos esenciales que aseguran el intercambio de agua que evita la imbibición.

25 En condiciones fisiológicas la hidratación de la córnea (en particular del estroma) es de alrededor el 78%. Una porción de estroma colocado en agua destilada absorbe agua y se hincha, alcanzando una hidratación del 98%.

30

Como la córnea tiene una notable tendencia a impregnarse de agua y a hincharse, el epitelio y el endotelio tienen una función principal en el mantenimiento de la córnea relativamente deshidratada; de hecho, estas dos capas actúan como membranas semipermeables y selectivas capaces de regular la difusión de electrolitos y el flujo de agua. Además de esta función de barrera pasiva, el endotelio tiene una función de transporte activo hacia fuera del parénquima, y es capaz de contrarrestar la hidrofiliencia normal del tejido corneal. Actúa por un mecanismo tipo "bomba de iones" favoreciendo la excreción de iones (bicarbonatos Na⁺, Ca⁺⁺), la hipertonia de líquidos externos y, en consecuencia, el escape de agua.

35 La alteración de estos procesos fisiológicos que regulan el intercambio de agua y aseguran la deturgescencia, causa una impregnación tisular total o parcial, con un engrosamiento de la córnea consecuente y pérdida transitoria o permanente de transparencia, con un impedimento final con respecto al paso de los rayos de luz y, por lo tanto, la pérdida de una buena agudeza visual.

40 Esta condición da como resultado una situación de edema de córnea, que es bastante frecuente en los ancianos.

45 Los síntomas característicos del edema de córnea comprenden visión borrosa y halos alrededor de las luces. Ya que los primeros síntomas de edema de córnea son similares a los de cataratas, es necesario examinar los ojos para proporcionar un diagnóstico preciso. El aspecto clínico del edema varía según el sitio (epitelial, estromal, endotelial) y el grado de proceso de la enfermedad. En particular, si la disfunción involucra células endoteliales, se producen pequeñas vesículas o burbujas en la córnea, lo que determina la afección patológica llamada queratopatía bullosa.

50 En una córnea saludable, las células endoteliales protegen el tejido de una absorción excesiva de líquidos. Después de un evento traumático, tal como durante la extracción de la catarata, o material distrófico, las células endoteliales pueden sufrir la muerte o daños. Puesto que las células endoteliales corneales normalmente no experimentan división mitótica, una pérdida de células termina inevitablemente en una pérdida permanente de la función. Cuando el número de células endoteliales disminuye demasiado, se pierde la función de deturgescencia corneal y exceso de fluido se desplaza en el estroma anterior y el epitelio causando inflamación de la córnea. La acumulación de líquido entre las células del epitelio basal, determina la formación de burbujas que a veces se rompen dolorosamente liberando su contenido líquido en la superficie. Este proceso genera malformaciones típicas que perturban la visión y
55 causan sensaciones de dolor.

A veces, el edema de córnea puede convertirse en una afección crónica, cuando la situación empeora, las fibras nerviosas se alteran y se exponen, causando un dolor intenso. En los estados más graves puede ser necesario un trasplante de córnea.

Idealmente, el tratamiento del edema de córnea debe orientarse a la recuperación de la visión y la eliminación de las molestias asociadas a la afección. Para alcanzar estos objetivos, los médicos pueden usar diferentes enfoques farmacológicos o quirúrgicos. El enfoque terapéutico para el edema de córnea tiene el objetivo de eliminar las causas del fenómeno. Cuando el edema se determina por una presión ocular alta o por otra patología, la causa primaria tiene que resolverse en primer lugar, por ejemplo, a través de la aplicación de fármacos hipotensores.

Una causa frecuente de edema de córnea es una inflamación grave del segmento anterior, según se invierte, el edema también tiende a desaparecer.

En el campo oftálmico específico, el interés particular se ha centrado en la preparación de las denominadas "lágrimas artificiales", es decir, soluciones acuosas capaces de simular la función del líquido lacrimal usado para mantener y/o restaurar la lubricación fisiológica del ojo. Dichas preparaciones contienen ciertos tipos de polisacáridos que no son capaces de desencadenar la síntesis por los queratinocitos corneales.

La invención descrita en la solicitud de patente Europea EP 1421974 se refiere más particularmente a la preparación de una solución oftálmica que contiene glucano, capaz de: aumentar la hidratación y la lubricación de la córnea, facilitar los procesos de regeneración, proteger a la córnea de la inflamación y de tener efectos inmunoestimulantes. La composición farmacéutica para uso oftálmico para mejorar la lubricación ocular y para promover el proceso regenerativo de acuerdo con el documento EP 1421974 comprende: Equilibrio de carboxi metil beta-glucano (CMG) al 0,5%, glicinato de N-hidroximetilo al 0,001%, edetato sódico al 0,1% y una solución isotónica (pH 7,2).

La terapia específica para el edema de córnea es la administración de gotas oftálmicas hiperosmóticas capaces de drenar el agua de la córnea a la superficie (osmoterapia).

Los agentes tópicos hiperosmóticos (mOsM>1900) son soluciones oftálmicas o geles diseñados para tratar el edema de córnea de origen diverso. Eliminando el exceso de líquido, causan un brillo de la córnea, especialmente en las primeras fases del edema epitelial. Ésta no es una acción farmacológica real, sino una actividad que normaliza la presión osmótica tisular, que se usa a menudo incluso inmediatamente después de las intervenciones quirúrgicas en el ojo.

Actualmente, se usan dos tipos de dispositivos médicos:

- una solución hipertónica al 5% de cloruro sódico (producida por Alcon y comercializada con el nombre ADSORBONAC), que ejerce un efecto rápido, establecido en pocos minutos, pero de corta duración, aproximadamente 1-2 horas; por lo tanto, tiene que tomarse una administración repetida con frecuencia, o
- una solución al 35% de glucosa, que es un gel espeso, altamente osmótico, útil en casos de un componente edematoso marcado de la conjuntiva y se recomienda para uso nocturno.

Dichas preparaciones hiperosmóticas pueden administrarse típicamente en el saco conjuntival para aumentar la presión osmótica de las lágrimas. Tras la administración de este tipo de preparaciones se establece un gradiente osmótico de tal forma que el líquido extracelular es hipertónico en comparación con uno intracelular y con los otros líquidos extracelulares biológicos que se separan del mismo por una membrana semipermeable (membrana celular).

Las lágrimas hipertónicas drenan el exceso de agua del tejido corneal reduciendo el estado de edema. Después, el agua que sale de la córnea debido al gradiente osmótico se drena a través de los conductos lacrimales.

El efecto máximo se obtiene cuando se administran preparaciones hiperosmóticas a intervalos regulares y cercanos entre sí. Por lo tanto, la reducción del edema de córnea puede aliviar las molestias oculares y la irritación causada por el propio edema.

Sin embargo, el uso de este tipo de preparaciones tópicas hiperosmóticas presenta algunos inconvenientes importantes, que consisten esencialmente en la corta duración del efecto anti-edema y también por algunas molestias marcadas (ardor, irritación temporal, enrojecimiento, visión borrosa) en la instilación. Por otra parte, la actividad de estas preparaciones consiste solamente en una acción deshidratante, que puede ser eficaz sólo si el epitelio, que actúa como una membrana semipermeable imperfecta, está intacto. De hecho, los efectos osmóticos ocurren sólo a través de una membrana intacta que es capaz de excluir al menos uno de los solutos.

Los pacientes que presentan un epitelio no intacto, incluso en presencia de estados inflamatorios graves, son muy frecuentes, en tales casos las preparaciones hiperosmóticas que se han mencionado anteriormente disponibles en el

mercado son poco eficaces.

Esta falta de eficacia de las soluciones salinas hipertónicas, especialmente en casos de edema de córnea y discontinuidades epiteliales, se ha superado a través de la formulación de lágrimas artificiales que contienen 5 polímeros mucomiméticos, es decir, polímeros que imitan la acción natural de la mucina, que a su vez actúa como agente humectante en el ojo y, por lo tanto, fundamental para la estabilidad de la capa lacrimal. Dichos polímeros se han usado como vehículos oftálmicos de cloruro sódico en los niveles hipertónicos. Sin embargo, en estas soluciones poliméricas, la osmolalidad del polímero disuelto en la solución es insignificante baja, así que la adición de polímeros ha constituido una mínima ventaja para la utilidad de la aplicación de soluciones hipertónicas 10 oftálmicas.

El avance de la investigación y el desarrollo en este campo médico-farmacéutico ha permitido el diseño de formulaciones para preparaciones oftálmicas a base de coloides de alto peso molecular de polímeros hidrófilos, tales como dextrano y poliacrilamida, con una concentración suficientemente alta para ejercer una presión osmótica 15 coloidal (presión oncótica) igual o superior a la de una córnea deturgesciente, es decir, entre 40 y 200 milímetros de mercurio, como se describe en las patentes de Estados Unidos 4.271.144 y la patente de Estados Unidos 4.597.965.

Más recientemente, en la publicación de patente de Estados Unidos 2009/0264375 se ha descrito un procedimiento para el tratamiento de edema de córnea por medio de soluciones de irrigación intraocular basadas en el precursor 20 de queratina histidina y, opcionalmente, de glicerofosfato cálcico y/o disulfuro de glutatión.

A pesar de los esfuerzos y las tentativas encaminadas a identificar nuevas soluciones técnicas en el campo de las soluciones oftálmicas para el tratamiento del edema de córnea, aún permanece la necesidad de realizar nuevos productos capaces de ofrecer un mejor rendimiento y ventajas adicionales en comparación con las soluciones 25 hiperosmóticas descritas, especialmente en cuanto a su mayor tolerancia en la instilación y un aumento de la duración del efecto anti-edema inducido.

Sorprendentemente, la presencia innovadora y caracterizante del ácido lactobiónico en las composiciones de acuerdo con la presente invención proporciona soluciones oftálmicas que ofrecen ventajas inesperadas en 30 comparación con las soluciones hiperosmóticas descritas y empleadas en el tratamiento del edema de córnea.

El ácido lactobiónico es el progenitor de los complejos poli-hidroxi ácidos, químicamente también se conoce con el nombre de polisacárido de ácido aldónico, consiste en un poli-hidroxi ácido, ácido glucónico presente en las células como la forma ácida de la gluconolactona, y un azúcar, es decir, galactosa, componente natural de los 35 glicosaminoglicanos que constituye la sustancia primaria de la dermis.

Esta molécula es un excelente quelante de hierro y tiene una acción antioxidante muy poderosa, tanta que durante años se ha usado como un componente principal de los líquidos en los que se conservan los órganos que se van a trasplantar. En el campo de la conservación de órganos de donantes, Ingemansson y col., describen el uso de 40 soluciones hiperosmóticas que comprenden ácido lactobiónico para prevenir el edema celular durante el almacenamiento hipotérmico; sin embargo, hasta ahora no ha habido ningún indicio de que estas soluciones puedan aplicarse también a sujetos vivos para tratar el edema de córnea (Ingemansson y col., "Long-term preservation of vascular endothelium and smooth muscle", 1995, The annals of thoracic surgery, Elsevier, 59: 1177-1181).

45 Por otra parte, el ácido lactobiónico posee un fuerte poder higroscópico por la presencia de 8 grupos de hidroxilo. Tiene una fuerte acción de reparadora de curación y mejora la exfoliación y la renovación celular mediante la modulación del proceso de queratinización.

Los resultados experimentales indican que la aplicación tópica del ácido lactobiónico aumenta la turgencia de la piel 50 y corrige los signos histológicos del envejecimiento de la piel con perfiles de irritación y tolerabilidad superpuestos a los de la solución fisiológica. A los muchos beneficios de los poli-hidroxi ácidos debe añadirse el hecho de que estas moléculas han demostrado no causar ningún fenómeno de irritación sensorial y, por lo tanto, son compatibles con la piel clínicamente sensible, incluyendo la rosácea y afecciones atópicas, y pueden usarse después de tratamientos cosméticos. Por ejemplo, la solicitud de patente de Estados Unidos 2005/171194 desvela una formulación tópica, en 55 forma de una emulsión o crema, que comprende ácido lactobiónico al 10%, estrona al 0,2% o estradiol y citrato de trietilo al 20% (pH 3,1) para su uso al reafirmar o aumentar los labios, los párpados o el pecho.

El ácido lactobiónico, así como la mayor parte de los poli-hidroxi ácidos, tiene notables propiedades humectantes e hidratantes, estimula la función de la barrera de la capa córnea y, por lo tanto, estimula la función protectora de la

capa córnea, aumentando la resistencia de la piel a los insultos químicos. La solicitud de patente China CN 101 103 992 desvela gotas oftálmicas antibióticas que comprenden azitromicina al 0,30%, ácido lactobiónico al 0.29% en peso, parabeno al 0,03%, cloruro sódico al 0,22% en peso, hialuronato sódico al 0,05% en peso, glicerina al 3,0% en peso en una solución acuosa de tampón fosfato.

5

En la presente invención se propone por primera vez el uso de ácido lactobiónico en gotas oftálmicas útiles para el cuidado de edema de córnea, también acompañado por fenómenos inflamatorios, que se reducen en gran medida gracias a su potente actividad antioxidante, y en condiciones que requieren una acción cicatrizante.

10 Resumen de la invención

Un objeto de la presente invención son composiciones útiles para el tratamiento de edema de córnea basado en ácido lactobiónico.

15 Otro objeto de la presente invención son composiciones oftálmicas basadas en ácido lactobiónico útiles para el tratamiento de edema córnea en asociación con fenómenos inflamatorios.

Un objeto adicional de la invención es proporcionar composiciones oftálmicas basadas en ácido lactobiónico, caracterizadas por un fuerte poder de cicatrización útil para el tratamiento de edema de córnea en condiciones que

20 requieren una actividad cicatrizante.

Otro objeto de la invención son composiciones oftálmicas descritas en este documento, que comprenden ácido lactobiónico, o su sal sódica o su sal potásica, y que comprenden adicionalmente manitol, y/o cloruro sódico, y/o trehalosa.

25

Descripción detallada de la invención

El componente esencial y característico de la solución oftálmica de acuerdo con la presente invención es el ácido lactobiónico (ácido 4-O-beta-D-galactopiranosil-D-glucónico), o su sal sódica o su sal potásica. El ácido lactobiónico

30

es el polisacárido del ácido aldónico, que consiste en un poli-hidroxi ácido, ácido glucónico, que está presente en las células como la forma de ácido de la gluconolactona, y un azúcar, es decir, galactosa.

La concentración de ácido lactobiónico, o su sal sódica o su sal potásica, en las soluciones de acuerdo con la presente invención varía del 5% p/p al 20% p/p, preferiblemente del 6% p/p a 16% p/p.

35

Las soluciones de la presente invención también incluyen adicionalmente otros agentes hiperosmóticos, tales como manitol, y/o cloruro sódico, y/o trehalosa.

El manitol es una de muchas sustancias que se emplean por su acción osmótica. El manitol es capaz de ejercer un efecto anti-edema que favorece la eliminación del exceso de fluido en los espacios intersticiales del cuerpo, en tejidos y células externamente hacia los vasos sanguíneos.

40

El manitol (o D-(-)-manitol), a menudo denominado manita, es un alditol quiral, con seis grupos hidroxilo en la cadena alifática de seis átomos de carbono. Se encuentra en abundancia de forma natural en algas y hongos.

45

A temperatura ambiente, el manitol es un sólido de color blanco inodoro, altamente soluble en agua, pero prácticamente insoluble en disolventes orgánicos.

En la industria alimentaria, el manitol se usa ampliamente como estabilizador, espesante, agente gelificante y emulsionante. Además, se usa principalmente como un edulcorante. Los principales problemas que surgen de una ingesta excesiva de manitol se producen por el aparato gastrointestinal (efecto laxante), de manera que en Australia está prohibido en los alimentos infantiles. La tasa ingesta diaria aceptable es aproximadamente 50 mg/kg, aunque, aparte de los efectos secundarios no deseados, no es peligroso para la salud, puesto que es un carbohidrato, fácilmente metabolizado por el cuerpo humano.

50

Debido a sus propiedades osmóticas, el manitol se usa ampliamente en la industria farmacéutica. Pertenece a la clase de diuréticos osmóticos. Las inyecciones parenterales de manitol aumentan la presión osmótica del plasma mediante la eliminación de agua de los tejidos del cuerpo. En particular, se inyectan por vía intravenosa soluciones que contienen manitol en una cantidad que varía entre el 15 y el 25% a pacientes que padecen edema cerebral

55

(Bhardwaj A. 2007. Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 7, 513-521), fallo renal agudo (Karajala V. y col. 2009. Minerva Anesthesiol. 75, 251-257), glaucoma agudo o para reducir la presión intraocular antes de una cirugía oftálmica (Weiss D.I. y col. 1963. Arch Ophthalmol. 69, 154-158). Se administran por vía intravenosa soluciones de manitol similares para forzar la diuresis después de un envenenamiento (Schreiner G.E. y col., 1971, Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 17, 513-544), y para preparar el intestino para la cirugía o procedimientos de diagnóstico debido a sus propiedades laxantes (Muller S. y col. 2007. Arq. Gastroenterol. 44, 244-249).

Hay disponibles en la bibliografía muy pocas descripciones de composiciones farmacéuticas basadas en manitol para aplicación tópica. El documento de patente Japonesa publicada JP 9183718 describe una composición aplicable externamente muy útil en cuidados de belleza y cuidados médicos mediante la combinación de un ácido fítico con un agente medicinalmente activo específico. Dicho agente medicinalmente activo se selecciona entre el grupo de un eliminador de oxígeno activo, un antioxidante, un activador celular, un antiinflamatorio y un agente hidratante. El eliminador de oxígeno activo y el antioxidante son preferiblemente manitol, betacaroteno y similares en una cantidad del 0,00001-5% en peso.

En cualquier realización de la invención presente, el cloruro sódico se ha reemplazado parcial, o totalmente, por trehalosa, dejando inalterado el carácter hipertónico de la composición, esto permite proporcionar una composición menos agresiva para el ojo.

Las soluciones de acuerdo con la presente invención comprenden adicionalmente un sistema de tampón para mantener el valor de pH en el intervalo entre 6,9 y 7.2. Se conocen por los expertos en la técnica varios sistemas de tampón que podrían usarse en algunas realizaciones de acuerdo con la presente invención. Sin embargo, en algunas realizaciones preferidas de la presente invención, el sistema de tampón constituido por fosfato sódico monobásico/dibásico proporciona una capacidad tamponante adecuada tal como para mantener el valor del pH en el intervalo deseado.

Las formulaciones de la presente invención se preparan mezclando todos los ingredientes y agitándolos hasta que todos los componentes se disuelven por completo. Para conseguir una solubilización adecuada del ácido lactobiónico, debe salificarse adecuadamente mediante la adición de una base, tal como NaOH, KOH, Tris, tetraborato u otros compuestos básicos que son fácilmente identificables por los expertos del campo técnico relevante.

Además, con el fin de realizar la presente invención, es posible usar ácido lactobiónico salificado en forma de sal sódica y/o sal potásica que están disponibles en el mercado.

Después, la solución obtenida se esteriliza por filtración (0,2 micrómetros) o por tratamiento térmico a 121 °C durante 20 min a una 1 atmósfera de presión. Sin embargo, las condiciones de esterilización pueden variarse y optimizarse por los expertos en la técnica.

Cabe mencionar que la estabilidad del producto se ha ensayado a 4 °C y a 40 °C. Ambas soluciones esterilizadas por filtración o tratamiento térmico como anteriormente han resultado ser estables durante nueve meses incluso a 40 °C, este resultado permite que tenga una semivida de al menos 18 meses a temperatura ambiente.

Por lo tanto, en un aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones oftálmicas que comprenden ácido lactobiónico, o su sal sódica o su sal potásica, como agente activo, hidroximetilglicinato sódico y sistema de tampón fosfato sódico.

En otro aspecto de la presente invención, las composiciones oftálmicas pueden incluir adicionalmente manitol y/o cloruro sódico y/o trehalosa.

En algunas realizaciones, dichas composiciones pueden comprender uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre el grupo que comprende factores de crecimiento, agentes antiinflamatorios, vitaminas, ácido hialurónico, fibronectina, colágeno, aminoácidos y sustancias vehículo farmacológicamente aceptables.

La expresión "sustancias vehículos farmacológicamente aceptables" se refieren a disolventes, diluyentes, dispersantes o medios que favorecen la suspensión, agentes isotónicos, agentes espesantes y emulsionantes, conservantes, lubricantes y similares, según sea adecuado para la dosificación particular y las formas deseadas de acuerdo con el criterio del formulador. Algunos ejemplos de sustancias que actúan como "sustancias vehículos farmacológicamente aceptables" incluyen, pero sin limitación, azúcares, almidones, celulosa y sus derivados,

particularmente preferido en la composiciones de acuerdo con la invención es el uso de 2-hidroxietil celulosa como agente espesante.

Otros compuestos de alto peso molecular que pueden incluirse en las formulaciones de acuerdo con la invención son: polivinilpirrolidona K12 (CAS: 9003-39-8), polioxietileno 200, copolímero no iónico de etileno y óxido de propileno (CAS: 9003-11-6) (comercializado con el nombre comercial Pluronic® F68).

La composición oftálmica de acuerdo con la presente invención puede prepararse en cualquier forma farmacéutica que permita la aplicación en la córnea, tal como gotas oftálmicas, colirio, geles, pomadas, pero preferiblemente, se prepara en forma de gotas oftálmicas, en las que cada gota constituye una forma de unidades de dosificación de tal manera que permite una fácil administración y la uniformidad de la dosificación.

Las gotas oculares de acuerdo con la presente invención tienen una osmolalidad que varía de un valor mínimo de 1500-1700 mOsM/kg y a veces puede exceder de 1900 mOsM/kg.

A continuación, se dan algunos ejemplos de formulación con fines ilustrativos, sin limitar, sin embargo, la invención.

Composición 1	% p/p
Ácido lactobiónico	16
Hidróxido sódico al 10%	hasta la solubilización completa del ácido
Fosfato sódico dibásico	0,6
Fosfato sódico monobásico	0,05
Hidroximetilglicinato sódico al 1%	0,4 ml (que corresponde a 40 ppm)
Agua destilada	hasta 100 g
Características de la composición: pH = 7,0; osmolalidad = 1900 mOsM/kg.	

Composición 2	% p/p
Cloruro sódico	2
Ácido lactobiónico	13
Hidróxido sódico al 10%	hasta la solubilización completa del ácido
Fosfato sódico dibásico	0,6
Fosfato sódico monobásico	0,05
Hidroximetilglicinato sódico al 1%	0,4 ml (que corresponde a 40 ppm)
Agua destilada	hasta 100 g
Características de la composición: pH = 7,0; osmolalidad = 1900 mOsM/kg.	

Composición 3	% p/p
Manitol	6
Ácido lactobiónico	6
Hidróxido sódico al 10%	hasta la solubilización completa del ácido
Fosfato sódico dibásico	0,6
Fosfato sódico monobásico	0,05
Hidroximetilglicinato sódico al 1%	0,4 ml (que corresponde a 40 ppm)
Agua destilada	hasta 100 g
Características de la composición: pH = 7,11; osmolalidad = 1900 mOsM/kg.	

Composición 4	% p/p
Cloruro sódico	2
Manitol	6
Ácido lactobiónico	6
Hidróxido sódico al 5%	hasta la solubilización completa del ácido
Fosfato sódico dibásico	0,6
Fosfato sódico monobásico	0,05
Hidroximetilglicinato sódico al 1%	0,4 ml (que corresponde a 40 ppm)
Agua destilada	hasta 100 g
Características de la composición: pH = 7,1; osmolalidad = 1850 mOsM/kg.	

ES 2 475 790 T3

Composición 5	% p/p
Ácido lactobiónico	10
Hidróxido sódico al 10%	hasta la solubilización completa del ácido
Fosfato sódico dibásico	0,6
Fosfato sódico monobásico	0,05
Hidroximetilglicinato sódico al 1%	0,4 ml (que corresponde a 40 ppm)
Polivinilpirrolidona K12	1,670
2-Hidroxietilcelulosa	0,450
Copolímero no iónico de óxido de etileno y propileno	0,02
Polioxietileno 200	0,5
Agua destilada	Hasta 100 g
Características de la composición: pH = 7,0; osmolalidad = 1900 mOsM/kg.	

Composición 6	% p/p
Cloruro sódico	2
Ácido lactobiónico	13
Hidróxido sódico al 10%	hasta la solubilización completa del ácido
Fosfato sódico dibásico	0,6
Fosfato sódico monobásico	0,05
Hidroximetilglicinato sódico al 1%	0,4 ml (que corresponde a 40 ppm)
Polivinilpirrolidona K12	1,670
2-Hidroxietilcelulosa	0,450
Copolímero no iónico de óxido de etileno y propileno	0,02
Polioxietileno 200	0,5
Agua destilada	Hasta 100 g
Características de la composición: pH = 7,0; osmolalidad = 1900 mOsM/kg.	

Composición 7	% p/p
Manitol	6
Ácido lactobiónico	6
Hidróxido sódico al 5%	hasta la solubilización completa del ácido
Fosfato sódico dibásico	0,6
Fosfato sódico monobásico	0,05
Hidroximetilglicinato sódico al 1%	0,4 ml (que corresponde a 40 ppm)
Polivinilpirrolidona K12	1,670
2-Hidroxietilcelulosa	0,450
Copolímero no iónico de óxido de etileno y propileno	0,02
Polioxietileno 200	0,5
Agua destilada	hasta 100 g
Características de la composición: pH = 7,11; osmolalidad = 1900 mOsM/kg.	

Composición 8	% p/p
Cloruro sódico	2
Manitol	6
Ácido lactobiónico	6
Hidróxido sódico al 10%	hasta la solubilización completa del ácido
Fosfato sódico dibásico	0,6
Fosfato sódico monobásico	0,05
Hidroximetilglicinato sódico al 1%	0,4 ml (que corresponde a 40 ppm)
Polivinilpirrolidona K12	1,670
2-Hidroxietilcelulosa	0,450
Copolímero no iónico de óxido de etileno y propileno	0,02
Polioxietileno 200	0,5
Agua destilada	Hasta 100 g
Características de la composición: pH = 7,0; osmolalidad = 1900 mOsM/kg.	

Composición 9	% p/p
Cloruro sódico	1,5
Trehalosa	5,89
Sal sódica del ácido lactobiónico	13,79
Fosfato sódico dibásico hidratado	0,95
Fosfato sódico monobásico hidratado	0,225
Hidroximetilglicinato sódico al 1%	0,4 ml (que corresponde a 40 ppm)
Polivinilpirrolidona K12	1,670
2-Hidroxietilcelulosa	0,450
Copolímero no iónico de óxido de etileno y propileno	0,02
Polioxietileno 200	0,5
Agua destilada	Hasta 100 g
Características de la composición: pH = 7,1; osmolalidad = 1700 mOsM/kg.	

Composición 10	% p/p
Cloruro sódico	1,0
Trehalosa	11,79
Sal sódica del ácido lactobiónico	13,79
Fosfato sódico dibásico hidratado	0,95
Fosfato sódico monobásico hidratado	0,225
Hidroximetilglicinato sódico al 1%	0,4 ml (que corresponde a 40 ppm)
Polivinilpirrolidona K12	1,670
2-Hidroxietilcelulosa	0,450
Copolímero no iónico de óxido de etileno y propileno	0,02
Polioxietileno 200	0,5
Agua destilada	Hasta 100 g
Características de la composición: pH = 7,1; osmolalidad = 1700 mOsM/kg.	

Composición 11	% p/p
Cloruro sódico	0,5
Trehalosa	17,68
Sal sódica del ácido lactobiónico	13,79
Fosfato sódico dibásico hidratado	0,95
Fosfato sódico monobásico hidratado	0,225
Hidroximetilglicinato sódico al 1%	0,4 ml (que corresponde a 40 ppm)
Polivinilpirrolidona K12	1,670
2-Hidroxietilcelulosa	0,450
Copolímero no iónico de óxido de etileno y propileno	0,02
Polioxietileno 200	0,5
Agua destilada	Hasta 100 g
Características de la composición: pH = 7,1; osmolaridad = 1700 mOsM/kg.	

Composición 12	% p/p
Trehalosa	23,6
Sal sódica del ácido lactobiónico	13,79
Fosfato sódico dibásico hidratado	0,95
Fosfato sódico monobásico hidratado	0,225
Hidroximetilglicinato sódico al 1%	0,4 ml (que corresponde a 40 ppm)
Polivinilpirrolidona K12	1,670
2-Hidroxietilcelulosa	0,450
Copolímero no iónico de óxido de etileno y propileno	0,02
Polioxietileno 200	0,5
Agua destilada	Hasta 100 g
Características de la composición: pH = 7,1; osmolalidad = 1700 mOsM/kg.	

5 En algunas realizaciones de la presente invención, las composiciones oftálmicas anteriores comprenden

adicionalmente fosfolípidos hidrogenados (HPL) estructurados como liposomas. Las formulaciones así obtenidas que contienen complejos de fosfolípidos (en forma de liposomas) con sal sódica del ácido lactobiónico se caracterizan por un aumento de la capacidad de administrar el principio activo; debido a la tensión superficial reducida y la capacidad conocida de los liposomas de interactuar con superficies oculares, además la estabilidad de la formulación aumenta con la consecuente mejora de la administración y la biodisponibilidad del principio activo.

A continuación se proporcionan algunas formulaciones ejemplares y no limitantes para las composiciones oftálmicas que comprenden adicionalmente fosfolípidos hidrogenados (HPL) estructurados como liposomas.

Composición 13	% p/p
Fosfolípidos	1,0
Cloruro sódico	1,5
Trehalosa	5,89
Sal sódica del ácido lactobiónico	13,79
Fosfato sódico dibásico hidratado	0,95
Fosfato sódico monobásico hidratado	0,225
Hidroximetilglicinato sódico al 1%	0,4 ml (que corresponde a 40 ppm)
Copolímero no iónico de óxido de etileno y propileno	0,02
Polioxietileno 200	0,5
Agua destilada	Hasta 100 g

10

Composición 14	% p/p
Fosfolípidos	1,0
Cloruro sódico	1,0
Trehalosa	11,79
Sal sódica del ácido lactobiónico	13,79
Fosfato sódico dibásico hidratado	0,95
Fosfato sódico monobásico hidratado	0,225
Hidroximetilglicinato sódico al 1%	0,4 ml (que corresponde a 40 ppm)
Copolímero no iónico de óxido de etileno y propileno	0,02
Polioxietileno 200	0,5
Agua destilada	Hasta 100 g

Composición 15	% p/p
Fosfolípidos	1,0
Cloruro sódico	0,5
Trehalosa	17,68
Sal sódica del ácido lactobiónico	13,79
Fosfato sódico dibásico hidratado	0,95
Fosfato sódico monobásico hidratado	0,225
Hidroximetilglicinato sódico al 1%	0,4 ml (que corresponde a 40 ppm)
Copolímero no iónico de óxido de etileno y propileno	0,02
Polioxietileno 200	0,5
Agua destilada	Hasta 100 g

Composición 16	% p/p
Fosfolípidos	1,0
Trehalosa	23,6
Sal sódica del ácido lactobiónico	13,79
Fosfato sódico dibásico hidratado	0,95
Fosfato sódico monobásico hidratado	0,225
Hidroximetilglicinato sódico al 1%	0,4 ml (que corresponde a 40 ppm)
Copolímero no iónico de óxido de etileno y propileno	0,02
Polioxietileno 200	0,5
Agua destilada	Hasta 100 g

De acuerdo con la presente invención, las composiciones descritas son útiles en el tratamiento de la afección de

edema de córnea mediante aplicación tópica de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende ácido lactobiónico como agente terapéutico, y opcionalmente manitol y/o cloruro sódico y/o trehalosa a un sujeto que padece edema de córnea durante un tiempo tal como para inducir el efecto deseado. Sin embargo, la fuerte acción anti-edema de las composiciones de acuerdo con la invención puede aplicarse también a afecciones de edema de otras partes del cuerpo, tal como las cavidades nasales. Están en curso experimentos destinados a demostrar la eficacia terapéutica para dichas afecciones patológicas y similares.

En algunas realizaciones de la presente invención, la cantidad terapéutica eficaz es la cantidad capaz de extraer el exceso de agua del tejido corneal. Por lo tanto, de acuerdo con la invención, las composiciones se administran en cualquier cantidad y cualquier ruta de administración adecuada a través del ojo. La dosis exacta será elegida por el médico de acuerdo con el estado del paciente. La dosis y la administración se adaptarán para proporcionar suficientes niveles del principio activo o para mantener el efecto deseado. Factores adicionales que podrían tenerse en cuenta incluyen la gravedad de la afección, el transcurso de la enfermedad, la edad, el peso y el sexo del paciente, la duración y la frecuencia de administración, la dieta, la asociación con otros fármacos, las sensibilidades de reacción, la tolerancia y la respuesta a la terapia.

El uso de las composiciones de acuerdo con la presente invención para el tratamiento del edema de córnea no se limita a seres humanos, sino que su uso también puede extenderse a todos los mamíferos.

Las gotas oculares de acuerdo con la presente invención han demostrado ser altamente tolerables por los pacientes, todos los pacientes reclutados declararon haber obtenido una sensación de bienestar a través del uso del producto.

Para demostrar la efectividad de la composición de acuerdo con la presente invención, las gotas oftálmicas se instilaron en pacientes sometidos a cirugía del segmento anterior desde el día después de la cirugía, y en pacientes que padecen edema de córnea debido a la descompensación endotelial; la administración se realizó en ambos ojos, el tratado y el contralateral.

La instilación de gotas oculares no causó ningún malestar subjetivo: la ausencia de quemaduras de los ojos, sensación de cuerpo extraño e hiperemia conjuntival se han referido por todos los pacientes, con excelente tolerabilidad.

El examen biomicroscópico de la córnea 15 y 30 después del tratamiento, no reveló ningún sufrimiento del epitelio corneal, destacando así la ausencia de efectos tóxicos para el epitelio.

El uso de gotas oftálmicas ha dado como resultado una reducción significativa del edema de córnea con excelente tolerabilidad y cumplimiento por parte del paciente tanto en corto como largo plazo y ausencia de cualquier efecto secundario.

La eficacia terapéutica de las composiciones de acuerdo con la invención, la baja toxicidad y el efecto antiinflamatorio causado en la conjuntiva se determinaron mediante procedimientos farmacológicos convencionales realizados en cultivos celulares o en animales de experimentación, por ejemplo DE50 (dosis terapéutica eficaz en el 50% de las muestras ensayadas) y DL50 (dosis letal en el 50% de las muestras ensayadas). Los datos así obtenidos se usaron para determinar los intervalos de dosificación óptimos de las formulaciones anteriores para el uso de la composición de los seres humanos.

45

REIVINDICACIONES

1. Composición oftálmica para su uso en el tratamiento de edema de córnea que comprende ácido lactobiónico, o su sal sódica o su sal potásica que varía del 5 al 20% en peso, preferiblemente del 6 al 16% en peso, 5 hidroximetilglicinato sódico y un sistema de tampón adaptado para mantener el valor del pH entre 6,9 y 7,2.
2. Composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente manitol, y/o cloruro sódico, y/o trehalosa.
- 10 3. Composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el sistema de tampón está constituido por sales de fosfato sódico.
4. Composición oftálmica de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende adicionalmente uno o más agentes terapéuticos seleccionado entre el grupo que comprende factores de crecimiento, 15 agentes antiinflamatorios, vitaminas, ácido hialurónico, fibronectina, colágeno y aminoácidos.
5. Composición oftálmica de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende adicionalmente vehículos y excipientes farmacéuticos aceptables.
- 20 6. Composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque se prepara en cualquier forma farmacéutica adecuada para administración corneal, tales como gotas oculares, colirio, gel, pomada, preferiblemente en forma de gotas oculares.
7. Composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente formulación:
25

Ácido lactobiónico	16% p/p
Hidróxido sódico al 10% hasta la solubilización completa del ácido	
Fosfato sódico dibásico	0,6% p/p
Fosfato sódico monobásico	0,05% p/p
Hidroximetilglicinato sódico	40 ppm
Agua destilada	hasta 100 g.
8. Composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente formulación:

Cloruro sódico	2% p/p
Ácido lactobiónico	13% p/p
Hidróxido sódico al 10% hasta la solubilización	
Fosfato sódico dibásico	0,6% p/p
Fosfato sódico monobásico	0,05% p/p
Hidroximetilglicinato sódico	40 ppm
Agua destilada	hasta 100 g.
- 30 9. Composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente formulación:

Manitol	6% p/p
Ácido lactobiónico	6% p/p
Hidróxido sódico al 5% hasta la solubilización completa del ácido	
Fosfato sódico dibásico	0,6% p/p
Fosfato sódico monobásico	0,05% p/p
Hidroximetilglicinato sódico	40 ppm
Agua destilada	hasta 100 g.
10. Composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente formulación:

Cloruro sódico	2% p/p
Manitol	6% p/p
Ácido lactobiónico	6% p/p
Hidróxido sódico al 5% hasta la solubilización completa del ácido	
Fosfato sódico dibásico	0,6% p/p
Fosfato sódico monobásico	0,05% p/p
Hidroximetilglicinato sódico	40 ppm
Agua destilada	hasta 100 g.

11. Composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente formulación:

Ácido lactobiónico	16% p/p
Hidróxido sódico al 10% hasta la solubilización completa del ácido	
Fosfato sódico dibásico	0,6% p/p
Fosfato sódico monobásico	0,05% p/p
Hidroximetilglicinato sódico	40 ppm
Polivinilpirrolidona K12	1,670% p/p
2-Hidroxietilcelulosa	0,450% p/p
Copolímero no iónico de óxido de etileno y propileno	0,020% p/p
Polioxietileno 200	0,5% p/p
Agua destilada	hasta 100 g.

5

12. Composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente formulación:

Cloruro sódico	2% p/p
Ácido lactobiónico	13% p/p
Hidróxido sódico al 10% hasta la solubilización completa del ácido	
Fosfato sódico dibásico	0,6% p/p
Fosfato sódico monobásico	0,05% p/p
Hidroximetilglicinato sódico	40 ppm
Polivinilpirrolidona K12	1,670% p/p
2-Hidroxietilcelulosa	0,450% p/p
Copolímero no iónico de óxido de etileno y propileno	0,020% p/p
Polioxietileno 200	0,5% p/p
Agua destilada	hasta 100 g.

10

13. Composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente formulación:

Manitol	6% p/p
Ácido lactobiónico	6% p/p
Hidróxido sódico al 5% hasta la solubilización completa del ácido	
Fosfato sódico dibásico	0,6% p/p
Fosfato sódico monobásico	0,05% p/p
Polivinilpirrolidona K12	1,670% p/p
2-Hidroxietilcelulosa	0,450% p/p
Copolímero no iónico de óxido de etileno y propileno	0,020% p/p
Polioxietileno 200	0,5% p/p
Hidroximetilglicinato sódico	40 ppm
Agua destilada	hasta 100 g.

14. Composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente formulación:

Cloruro sódico	2% p/p
Manitol	6% p/p
Ácido lactobiónico	6% p/p
Hidróxido sódico al 5% hasta la solubilización completa del ácido	
Fosfato sódico dibásico	0,6% p/p
Fosfato sódico monobásico	0,05% p/p
Polivinilpirrolidona K12	1,670% p/p
2-Hidroxiethylcelulosa	0,450% p/p
Copolímero no iónico de óxido de etileno y propileno	0,020% p/p
Polioxietileno 200	0,5% p/p
Hidroximetilglicinato sódico	40 ppm
Agua destilada	hasta 100 g.

5 15. Composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente formulación:

Cloruro sódico	1,5% p/p
Trehalosa	5,89% p/p
Sal sódica del ácido lactobiónico	13,79% p/p
Fosfato sódico dibásico hidratado	0,95% p/p
Fosfato sódico monobásico hidratado	0,225% p/p
Hidroximetilglicinato sódico	40 ppm
Polivinilpirrolidona K12	1,670% p/p
2-Hidroxiethylcelulosa	0,450% p/p
Copolímero no iónico de óxido de etileno y propileno	0,02% p/p
Polioxietileno 200	0,5% p/p
Agua destilada	Hasta 100 g.

16. Composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente formulación:

Cloruro sódico	1,0% p/p
Trehalosa	11,79% p/p
Sal sódica del ácido lactobiónico	13,79% p/p
Fosfato sódico dibásico hidratado	0,95% p/p
Fosfato sódico monobásico hidratado	0,225% p/p
Hidroximetilglicinato sódico	40 ppm
Polivinilpirrolidona K12	1,670% p/p
2-Hidroxiethylcelulosa	0,450% p/p
Copolímero no iónico de óxido de etileno y propileno	0,02% p/p
Polioxietileno 200	0,5% p/p
Agua destilada	Hasta 100 g.

10

17. Composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente formulación:

Cloruro sódico	0,5% p/p
Trehalosa	17,68% p/p
Sal sódica del ácido lactobiónico	13,79% p/p
Fosfato sódico dibásico hidratado	0,95% p/p
Fosfato sódico monobásico hidratado	0,225% p/p
Hidroximetilglicinato sódico	40 ppm
Polivinilpirrolidona K12	1,670% p/p
2-Hidroxiethylcelulosa	0,450% p/p
Copolímero no iónico de óxido de etileno y propileno	0,02% p/p
Polioxietileno 200	0,5% p/p

Agua destilada Hasta 100 g

18. Composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente formulación:

Trehalosa	23,6% p/p
Sal sódica del ácido lactobiónico	13,79% p/p
Fosfato sódico dibásico hidratado	0,95% p/p
Fosfato sódico monobásico hidratado	0,225% p/p
Hidroximetilglicinato sódico	40 ppm
Polivinilpirrolidona K12	1,670% p/p
2-Hidroxietilcelulosa	0,450% p/p
Copolímero no iónico de óxido de etileno y propileno	0,02% p/p
Polioxietileno 200	0,5% p/p
Agua destilada	Hasta 100 g

5 19. Composición oftálmica de acuerdo con las reivindicaciones 8-18, que comprende adicionalmente fosfolípidos hidrogenados.

20. Composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente formulación:

Fosfolípidos	1,0% p/p
Cloruro sódico	1,5% p/p
Trehalosa	5,89% p/p
Sal sódica del ácido lactobiónico	13,79% p/p
Fosfato sódico dibásico hidratado	0,95% p/p
Fosfato sódico monobásico hidratado	0,225% p/p
Hidroximetilglicinato sódico	40 ppm
Copolímero no iónico de óxido de etileno y propileno	0,02% p/p
Polioxietileno 200	0,5% p/p
Agua destilada	Hasta 100 g

10

21. Composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente formulación:

Fosfolípidos	1,0% p/p
Cloruro sódico	1,0% p/p
Trehalosa	11,79% p/p
Sal sódica del ácido lactobiónico	13,79% p/p
Fosfato sódico dibásico hidratado	0,95% p/p
Fosfato sódico monobásico hidratado	0,225% p/p
Hidroximetilglicinato sódico	40 ppm
Copolímero no iónico de óxido de etileno y propileno	0,02% p/p
Polioxietileno 200	0,5% p/p
Agua destilada	Hasta 100 g

22. Composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente formulación:

15

Fosfolípidos	1,0% p/p
Cloruro sódico	0,5% p/p
Trehalosa	17,68% p/p
Sal sódica del ácido lactobiónico	13,79% p/p
Fosfato sódico dibásico hidratado	0,95% p/p
Fosfato sódico monobásico hidratado	0,225% p/p
Hidroximetilglicinato sódico	40 ppm
Copolímero no iónico de óxido de etileno y propileno	0,02% p/p
Polioxietileno 200	0,5% p/p
Agua destilada	Hasta 100 g.

23. Composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente formulación:

Fosfolípidos	1,0% p/p
Trehalosa	23,6% p/p
Sal sódica del ácido lactobiónico	13,79% p/p
Fosfato sódico dibásico hidratado	0,95% p/p
Fosfato sódico monobásico hidratado	0,225% p/p
Hidroximetilglicinato sódico	40 ppm
Copolímero no iónico de óxido de etileno y propileno	0,02% p/p
Polioxietileno 200	0,5% p/p
Agua destilada	Hasta 100 g.

24. Composición oftálmica de acuerdo con cualquier reivindicación anterior para su uso en el tratamiento
5 de edema de córnea en asociación con fenómenos de inflamación.

25. Composición oftálmica de acuerdo con cualquier reivindicación anterior para su uso en el tratamiento
de edema de córnea en condiciones que requieren una acción de cicatrización.