

MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	**102009901782347**
Data Deposito	**11/11/2009**
Data Pubblicazione	**11/05/2011**

Classifiche IPC

Titolo

COMPOSIZIONE OFTALMICA

COMPOSIZIONE OFTALMICA

La presente invenzione riguarda una composizione oftalmica per la cura degli stati di sofferenza oculare dovuti a problemi di lacrimazione ed un processo per la sua preparazione.

E' noto che la sindrome da occhio secco è un disturbo caratterizzato da un danno alla superficie dell'occhio causato da una diminuzione di produzione delle lacrime e/o da un'aumentata evaporazione delle lacrime stesse.

Tale disturbo può avere diverse cause. Può essere la conseguenza di alcune abitudini o condizioni ambientali, come per esempio l'uso del pc per lunghi periodi di tempo, l'utilizzo quotidiano delle lenti a contatto, oppure la permanenza in un ambiente secco, polveroso o ventoso, in particolare dove sono in funzione impianti di riscaldamento o di condizionamento. Si verifica nell'ambito del naturale processo di invecchiamento, soprattutto durante la menopausa. Può essere un effetto collaterale di interventi per la correzione della vista con il laser ad eccimeri, o di medicine quali antistaminici, antidepressivi e pillole anticoncezionali, oppure può essere il sintomo di malattie sistemiche come la sindrome di Sjorgen o altri dismetabolismi autoimmuni.

I sintomi più comuni associati a tale disturbo sono la sensazione di sabbia negli occhi, bruciore, secrezione, appannamenti della vista e/o prurito e senso di stanchezza e pesantezza nella regione perioculare.

Indipendentemente dalla causa, i problemi di lacrimazione sono in generale cronici e difficilmente curabili, ma si può intervenire sui sintomi sopra menzionati con una terapia sostitutiva a base di colliri o lacrime artificiali formati da sostanze che possiedano l'azione idratante, lubrificante e disinfettante delle lacrime naturali.

Sono noti numerosi colliri e lacrime artificiali aventi lo scopo di preservare, proteggere e dare nutrimento alla superficie oculare per alleviare i disturbi derivanti da una scarsa o inefficiente lacrimazione. Tra i principi attivi utilizzati in tali colliri e lacrime artificiali possono essere menzionati ad esempio metilcellulosa, idrossipropilcellulosa, alcool polivinilico, acido ialuronico, polietilenglicole, condroitin solfato.

Tuttavia, una delle obiezioni più spesso riportate dai pazienti in terapia con tali

sostituti lacrimali è l'inefficacia o la scarsa efficacia dei prodotti.

Scopo della presente invenzione è pertanto quello di fornire una composizione oftalmica atta ad alleviare i disturbi derivanti da una scarsa o inefficiente lacrimazione, che sia esente da tali inconvenienti, ed un processo per la sua produzione. Detto scopo viene conseguito con una composizione oftamica le cui caratteristiche principali sono specificate nella prima rivendicazione, ed un processo per la preparazione le cui caratteristiche sono specificate nella rivendicazione 11. Altre caratteristiche della composizione secondo la presente invenzione e del processo per la sua produzione sono specificate nelle restanti rivendicazioni.

Si è ora sorprendentemente trovato che gli effetti benefici dell'acido ialuronico risultano decisamente migliorati se tale principio attivo viene somministrato in associazione con un complesso di ioni comprendente anioni bicarbonato e solfato ed il catione calcio. Grazie ad una azione sinergica tra l'acido ialuronico e i suddetti ioni, la composizione oftalmica secondo la presente invenzione fornisce un risultato molto soddisfacente in termini di idratazione, protezione, riepitelializzazione della cornea e della mucosa congiuntivale ed un effetto antinfiammatorio aumentato rispetto a quello ottenuto con i colliri comprendenti solo acido ialuronico.

Ulteriori vantaggi e caratteristiche della composizione oftalmica secondo la presente invenzione risulteranno evidenti agli esperti del ramo dalla seguente descrizione dettagliata e non limitativa di una sua forma realizzativa.

La composizione oftalmica secondo la presente invenzione è a base acquosa e comprende acido ialuronico o un suo sale farmacologicamente accettabile, in associazione ad un complesso di ioni comprendente ioni bicarbonato, ioni solfato e ioni calcio.

Come sale farmacologicamente accettabile dell'acido ialuronico, nella composizione oftalmica secondo la presente invenzione può essere impiegato ad esempio il sale sodico. La concentrazione dell'acido ialuronico o del suo sale possono essere anche molto basse, in virtù dell'effetto sinergico e della conseguente migliorata efficacia della composizione oftalmica secondo la presente invenzione. Tuttavia, trattandosi di una sostanza sostanzialmente priva di effetti collaterali è anche possibile prevedere una composizione oftalmica secondo la presente invenzione ad alta

concentrazione di acido ialuronico. Per esempio, la concentrazione di acido ialuronico o del suo sale nella composizione può essere compresa tra 100 mg/l e 1000 mg/l. Preferibilmente, tale concentrazione è compresa tra 200 mg/l e 600 mg/l.

Oltre all'acido ialuronico o ad un suo sale, la composizione oftalmica secondo la presente invenzione comprende un complesso di ioni, i quali esplicano un'azione sinergica con detto acido ialuronico o suo sale, rafforzandone l'effetto idratante e protettivo. In particolare, la composizione oftalmica secondo la presente invenzione comprende ioni bicarbonato, ioni solfato, ioni calcio e può vantaggiosamente comprendere anche ioni di ferro, sotto forma di ioni ferrosi o ferrici.

Secondo un aspetto della presente invenzione, gli ioni bicarbonato sono presenti nella composizione oftalmica in quantità superiore a 300 mg/l, preferibilmente detti ioni bicarbonato sono presenti in quantità compresa tra 350 mg/l e 450 mg/l, ancora più preferibilmente sono presenti tra 380 mg/l e 400 mg/l.

Secondo un altro aspetto della presente invenzione detti ioni solfato sono presenti nella composizione oftalmica in quantità superiore a 50 mg/l, e preferibilmente la loro quantità è compresa tra 60 mg/l e 140 mg/l, ancora più preferibilmente tra 90 mg/l e 110 mg/l.

Gli ioni calcio possono essere presenti nella composizione oftalmica secondo la presente invenzione in quantità superiore a 50 mg/l, preferibilmente compresa tra 80 mg/l e 180 mg/l, ancora più preferibilmente sono presenti tra 80 mg/l e 100 mg/l.

Come sopra indicato, la composizione oftalmica secondo la presente invenzione può comprendere anche ioni ferro, sotto forma di ioni ferrosi o ferrici, in quantità superiore a 1 mg/l. Preferibilmente, la quantità di ioni ferro è superiore a 3 mg/l, più preferibilmente essa è compresa tra 3 mg/l e 5 mg/l.

Inoltre, la composizione oftalmica secondo la presente invenzione può comprendere anche cloruro di sodio e/o di magnesio. Preferibilmente, la quantità di ioni sodio può essere compresa tra 50 mg/l e 90 mg/l, la quantità di ione magnesio può essere compresa tra 10 mg/l e 40 mg/l e quella di ioni cloruro può essere compresa tra 30 mg/l e 65 mg/l.

La composizione secondo la presente invenzione ha preferibilmente un pH che rispecchia quello delle lacrime naturali. Preferibilmente, il pH della composizione

secondo la presente invenzione è compreso tra 7,0 e 8,0. Più preferibilmente, tale pH è alcalino ed il suo valore è compreso tra 7,6 e 7,8.

La composizione secondo la presente invenzione può inoltre comprendere eccipienti e /o conservanti, come per esempio sodio cloruro, tiomersale, potassio cloruro, disodiofosfato dodecaidrato, sodio fosfato monobasico monoidrato, calcio cloruro biidrato, magnesio cloruro esaidrato, acido borico.

La composizione oftalmica secondo la presente invenzione può essere preparata a partire da acqua sterile depurata, dissolvendo i vari componenti in modo conforme agli attuali protocolli della tecnologia farmaceutica.

Alternativamente, secondo un aspetto particolarmente vantaggioso dell'invenzione, la composizione oftalmica viene preparata a partire da un'acqua termale bicarbonato-solfato-calcica, comprendente gli ioni bicarbonato, solfato e calcio, alla quale viene aggiunto acido ialuronico e gli eventuali ulteriori componenti, come per esempio eccipienti e/o conservanti, in quantità corrispondente a quella dei sopra indicati rapporti peso/volume.

Preferibilmente, come acqua termale può essere utilizzata un'acqua termale bicarbonato-solfato-calcica-ferruginosa avente una durezza totale compresa tra 22 F° e 54 F°, più preferibilmente tra 25 F° e 45 F°, ed un Residuo Fisso a 180°C compreso tra 200 e 800 mg/l, più preferibilmente compreso tra 300 e 600 mg/l.

L'invenzione verrà ora descritta in maggior dettaglio con riferimento al seguente esempio di realizzazione della presente invenzione.

Per l'esecuzione del seguente esempio operativo è stata usata acqua termale batteriologicamente pura della fonte di Battaglino, prelevata nel periodo tra il 23/4/2007 ed il 8/1/2008.

Le concentrazioni ioniche e gli altri parametri caratteristici dell'acqua termale di Battaglino risultano dall'analisi di quattro campioni dell'acqua stessa, prelevati nelle date 23/4/2007, 31/7/2007, 20/11/2007 e 8/1/2008 ed analizzati da Dipartimento di Chimica Analitica dell'Università degli studi di Torino, e sono riportati nella seguente tabella 1:

Tabella 1

	23/4/2007	31/7/2007	20/11/2007	8/1/2008
CO_2 (mg/l)	18,0	17,7	17,7	17,7
R.F. a 180°C (mg/l)	538,4	523,3	544,3	537,7
pH	7,7	7,7	7,7	7,7
Bicarbonato (mg/l)	392,0	391,0	392,0	389,0
Durezza Totale (F°)	33,7	32,7	33,2	33,1
Cloruri (mg/l)	51,1	44,8	52,1	51,6
Solfati (mg/l)	98,4	98,4	99,4	95,7
Calcio (mg/l)	92,0	87,5	88,0	88,4
Magnesio (mg/l)	26,0	26,4	27,6	26,8
Sodio (mg/l)	64,5	65,0	70,8	69,4
Ferro (mg/l)	3,6	4,1	3,8	4,0
Temp. acqua (°C)	20,3	19,6	18,6	17,0
Temp. aria (°C)	19,0	29,0	16,5	16,0

Esempio 1

Venne preparata una composizione oftalmica A comprendente acido ialuronico disciolto in acqua distillata ed avente una concentrazione di acido ialuronico pari a 200 mg/l.

Come composizione oftalmica B venne utilizzata acqua termale pura di Battaglino.

Venne poi preparata una composizione oftalmica C di acido ialuronico in acqua termale di Battaglino, avente una concentrazione di acido ialuronico di 200 mg/l.

60 pazienti con un problema di lacrimazione moderato, aventi cioè un indice di classificazione di dislacrimia OSDI (Ocular Surface Disease Index) compreso tra 23 e 32, vennero suddivisi in tre gruppi.

Ad un primo gruppo di 20 pazienti venne somministrata la composizione oftalmica A, ad un secondo gruppo di 20 pazienti venne somministrata la composizione oftalmica B, ad un terzo gruppo di 20 pazienti venne somministrata la composizione

oftalmica C. Le modalità di sommistrazione per tutti e tre i gruppi consistevano nell'instillare 2 gocce di composizione oftalmica in ciascun occhio, per 4 volte al giorno, per un periodo di 90 giorni.

Al termine di tale periodo, a tutti i pazienti venne chiesto di esprimere il proprio grado di soddisfazione sulla composizione oftalmica loro somministrata, rispondendo ad un questionario riportato nella seguente Tabella 2, ed utilizzando per le risposte una scala da 1 a 10, dove 1 indica una risposta completamente negativa e 10 indica una risposta completamente positiva.

Per ciascun paziente venne poi calcolato il valore medio sulle sei risposte.

In Tabella 3 sono riportati i valori medi sulle sei risposte per ciascun paziente di ciascun gruppo. Nell'ultima riga della Tabella 3, inoltre, sono riportati i valori medi di tutte le risposte di tutti i pazienti di ciascun gruppo.

Dall'analisi di tale tabella si evince che dal punto di vista soggettivo, i pazienti trattati con la composizione oftalmica C secondo la presente invenzione riferivano una sensazione di lubrificazione più duratura, un senso di benessere superiore ed una notevole diminuzione dei fastidi quali bruciore, sensazione di corpo estraneo e fotofobia, rispetto ai pazienti trattati con le composizioni A e B.

Tabella 2

Questionario di soddisfazione del paziente	Risposta (a 1 a 10)
Mi trovo bene con questo collirio	
Questo collirio mi da una sensazione di confort durante tutto il giorno	
Questo collirio mi riduce il fastidio di "occhio secco"	
Dopo l'uso di questo collirio sento l'occhio meno stanco	
Questo collirio è migliore del prodotto che usavo prima	
Da quando uso questo collirio mi sento meglio	

Tabella 3

Pazienti	Primo gruppo (composizione oftalmica A)	Secondo gruppo (composizione oftalmica B)	Terzo gruppo (composizione oftalmica C)
1	7,5	7,8	7,9
2	7,0	7,1	7,7
3	6,7	6,3	7,6
4	6,5	7,0	7,5
5	7,4	7,2	7,7
6	7,6	7,5	7,6
7	7,7	6,8	7,8
8	6,8	7,3	7,5
9	6,4	6,6	7,0
10	6,3	6,1	6,9
11	7,8	7,1	7,7
12	6,7	7,7	7,8
13	6,2	6,4	7,2
14	7,1	6,8	7,5
15	7,7	7,2	7,8
16	6,9	7,0	7,6
17	6,2	6,9	7,4
18	7,9	7,4	8,1
19	7,5	7,2	7,6
20	6,8	6,5	7,0
Valori medi	7,035	6,995	7,545

Dal punto di vista oggettivo, tutti i pazienti vennero visitati e sottoposti a valutazione oftalmoscopica dopo un mese e dopo tre mesi dal termine del trattamento. I risultati delle visite possono essere riassunti come segue.

Nel 100% dei pazienti trattati con la composizione oftalmica C si evidenziò un

significativo miglioramento del BUT (dal termine inglese Break-up time) e nel 90% dei pazienti trattati con la composizione oftalmica C si osservò un miglioramento della regolarità della superficie corneale (valutata mediante topografia corneale) e della condizione della mucosa congiuntivale che risultava più rosea e con minori segni di flogosi rispetto allo stato iniziale del trattamento.

Nel caso dei pazienti trattati con la composizione oftalmica A, si osservò un miglioramento significativo del BUT nel 80% dei casi, un miglioramento della regolarità della superficie corneale e della condizione della mucosa congiuntivale nel 60 % dei casi.

Nel caso dei pazienti trattati con la composizione oftalmica B, si osservò un miglioramento significativo del BUT nel 65 % dei casi, un miglioramento della regolarità della superficie corneale e della condizione della mucosa congiuntivale nel 70 % dei casi.

Eventuali varianti e/o aggiunte possono essere apportate dagli esperti del ramo alla forma realizzativa dell'invenzione qui descritta ed illustrata restando nell'ambito delle seguenti rivendicazioni.

RIVENDICAZIONI

1. Composizione oftalmica a base acquosa, caratterizzata dal fatto di comprendere acido ialuronico o un suo sale, ed un complesso di ioni comprendente ioni bicarbonato, ioni solfato e ioni calcio.

2. Composizione oftalmica secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che detti ioni bicarbonato sono presenti in quantità superiore a 300 mg/l.

3. Composizione oftalmica secondo la rivendicazione precedente, caratterizzata dal fatto che detti ioni bicarbonato sono presenti in quantità compresa tra 350 mg/l e 450 mg/l.

4. Composizione oftalmica secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che detti ioni solfato sono presenti in quantità superiore a 50 mg/l.

5. Composizione oftalmica secondo la rivendicazione precedente, caratterizzata dal fatto che detti ioni solfato sono presenti in quantità compresa tra 60 mg/l e 140 mg/l.

6. Composizione oftalmica secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che detti ioni calcio sono presenti in quantità superiore a 50 mg/l.

7. Composizione oftalmica secondo la rivendicazione precedente, caratterizzata dal fatto che detti ioni calcio sono presenti in quantità compresa tra 80 mg/l e 180 mg/l.

8. Composizione oftalmica secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto di comprendere ioni ferro in quantità superiore a 1 mg/l.

9. Composizione oftalmica secondo la rivendicazione precedente, caratterizzato dal fatto di comprendere ioni ferro in quantità superiore a 3 mg/l.

10. Composizione oftalmica secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto di comprendere acido ialuronico in quantità da 200 mg/l a 1000 mg/l.

11. Processo per la produzione di una composizione oftalmica secondo una delle precedenti rivendicazioni, caratterizzato dal fatto di miscelare in acqua acido ialuronico o un suo sale, con un complesso di ioni comprendente ioni bicarbonato, ioni solfato e ioni calcio.

12. Processo per la produzione di una composizione oftalmica secondo una

delle rivendicazioni da 1 a 10, caratterizzato dal fatto di miscelare acido ialuronico o un suo sale in acqua termale bicarbonato-solfato-calcica.

13. Processo secondo la rivendicazione precedente, caratterizzato dal fatto che detta acqua termale è un'acqua bicarbonato-solfato-calcico-ferruginosa.