



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 329 161**

51 Int. Cl.:  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 31/4178** (2006.01)  
**A61P 27/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06026169 .0**  
96 Fecha de presentación : **18.12.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1938839**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.07.2008**

54

Título: **Composiciones oftálmicas de estimulantes parasimpáticos y antiinflamatorios para su uso en el tratamiento de la presbicia.**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**23.11.2009**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**23.11.2009**

73

Titular/es: **Jorge Luis Benozzi**  
**Santa Fe 1769, Piso 3 - CP 1060**  
**Buenos Aires, AR**

72

Inventor/es: **Benozzi, Jorge Luis**

74

Agente: **Lazcano Gainza, Jesús**

ES 2 329 161 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composiciones oftámicas de estimulantes parasimpáticos y antiinflamatorios para su uso en el tratamiento de la presbicia.

La presente invención se refiere a composiciones oftálmicas que comprenden estimulantes parasimpáticos y antiinflamatorios no esteroideos para su uso en el tratamiento de la presbicia.

### Técnica anterior

La presbicia, un defecto en la acomodación, se ha tratado tradicionalmente con el uso de lentes correctoras.

En los últimos años, se han sugerido métodos quirúrgicos tales como banda de expansión escleral, esclerotomía ciliar anterior, lentes intraoculares multifocales o ablación con láser de la parte posterior al limbo de la esclerótica (patentes estadounidenses números 6263879 y 6258082) para corregir la presbicia. Sin embargo, todas estas técnicas son controvertidas, ya que no resuelven el problema mecánico de la acomodación (Mathews S., Scleral Expansion Surgery does not Restore Accommodation in Human Presbyopia. *Ophthalmology* 1999; 106: 873-877).

Las publicaciones que se refieren al tratamiento de la presbicia no tienen en cuenta tal mecanismo y tienen como objetivo una corrección quirúrgica de la visión de cerca.

Lin-Kadambi sugiere la estimulación simpática y parasimpática con fármacos adrenérgicos y colinérgicos para ayudar farmacológicamente a la estabilización de los resultados quirúrgicos. El tratamiento farmacológico para tratar la acomodación en el ser humano se ha notificado en artículos anteriores.

Según Rosenfield, el tratamiento con un antagonista alfa-adrenérgico induce un aumento de la amplitud acomodativa de 1,5 D. Sin embargo, dicha acción sólo dura dos horas (Rosenfield M. The influence of Alpha-adrenergic agents on tonic accommodation. *Current Eye Research*, vol. 9, 3, 1990, págs. 267-272).

Según Nyberg, van Alphen *et al.*, el tratamiento con agentes alfa-adrenérgicos no era satisfactorio en pacientes con presbicia.

Nolan (patente estadounidense número 6.273.092) notifica que la aplicación tópica de acetilcolina y fisostigmina a pacientes con presbicia da malos resultados y no soluciona la visión de lejos borrosa.

### Descripción de la invención

La presente invención se refiere al tratamiento farmacológico de la presbicia, sin intervención quirúrgica.

De hecho se ha encontrado que las alteraciones de la acomodación visual pueden tratarse estimulando la inervación simpática que induce la acomodación para la visión de cerca mediante el uso de parasimpaticomiméticos y que dichos resultados pueden mantenerse en el tiempo mediante el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Según la invención, los antiinflamatorios no esteroideos pueden seleccionarse del grupo que consiste en diclofenaco, ketorolaco, bromfenaco, flurbiprofeno, suprofenó, pranoprofeno, oxifenbutazona, bendazaco, indometacina.

Por tanto, la presente invención se refiere a composiciones oftálmicas que comprenden combinaciones de parasimpaticomiméticos y antiinflamatorios no esteroideos para el tratamiento de la presbicia.

Los parasimpaticomiméticos presentes en las combinaciones de la invención actúan sobre la fuerza de contracción/relajación del músculo ciliar manteniendo estable de ese modo los niveles de acomodación, mientras que los AINE conservan tal acción en el tiempo, previniendo las degeneraciones fisiológicas que se producen normalmente con el tiempo en sujetos con presbicia. Las combinaciones de la invención previenen cualquier alteración histológica y física (fibrosis y rigidez) en el complejo de músculo ciliar-zónula.

La presente invención proporciona resultados estables y satisfactorios en pacientes con emetropía e hipermetropía durante al menos cinco años; por otra parte, la invención es insatisfactoria cuando se impide la modificación de la forma del cristalino por su rigidez.

Más particularmente, la presente invención se refiere a composiciones oftálmicas de pilocarpina y un AINE para su uso en el tratamiento de la presbicia.

Según un aspecto preferido de la invención, la pilocarpina está en forma de su clorhidrato y el AINE es diclofenaco sódico.

Las composiciones de la invención contendrán el agente parasimpaticomimético en cantidades que oscilan desde el 0,5% hasta el 4% y el AINE en cantidades que oscilan desde 0,01 mg hasta 0,1 mg.

## ES 2 329 161 T3

Según un aspecto preferido de la invención, las composiciones contendrán pilocarpina clorhidrato en concentraciones que oscilan desde el 1% hasta el 2% y diclofenaco sódico en cantidades que oscilan desde el 0,1% hasta el 0,5%.

5 Las composiciones oftálmicas se formularán de manera adecuada para la administración tópica, según las técnicas y el procedimiento bien conocidos, tales como los descritos en "Remington's Pharmaceutical Handbook", 18ª edición (junio de 1995), Mack Publishing Co., N.Y., EE.UU., usando aditivos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica. Ejemplos de dichos aditivos son agentes isotónicos, tales como propilenglicol, cloruro de sodio, cloruro de potasio, glicerina, sorbitol, manitol y similares; tampones, tales como ácidos bórico, fosfórico, acético, carbónico, cítrico y similares; estabilizadores, tales como ácidos etilendiamintetraacéticos, hidrogenosulfito de sodio y similares; agentes de pH, tales como ácidos cítrico, fosfórico, clorhídrico, acético, hidróxido de sodio o potasio, carbonato o bicarbonato de sodio y similares; agentes de solubilización, tales como polisorbato, polietilenglicol, propilenglicol, macrogol 4000 y similares; agentes espesantes y dispersantes, tales como derivados de celulosa, alginato de sodio, poli(alcohol vinílico), polímero de carboxivinilo, polivinilpirrolidona y similares.

15 A continuación se notifican los resultados de la experimentación farmacológica con las composiciones de la invención.

### 20 *Materiales y métodos*

Se trataron 100 pacientes con presbicia de ambos sexos, de 40 a 65 años de edad, con las composiciones de la invención. Los criterios de exclusión se refirieron a pacientes con miopía o astigmatismo superior a 1 dioptría, e hipermetropía mayor de 3 dioptrías así como aquéllos con opacidades de la córnea, el cristalino y el vítreo y patologías generales crónicas.

Se diferenciaron 4 grupos diferentes de población con presbicia:

Grupo 1: Pacientes sólo con presbicia

Grupo 2: Pacientes con presbicia e hipermetropía

Grupo 3: Pacientes con presbicia y forias

Grupo 4: Pacientes con presbicia y glaucoma

Se trataron los pacientes de todos los grupos con colirios de diferentes concentraciones y combinaciones de medicamentos que actúan sobre la inervación simpática ocular.

Se trataron por vía tópica los pacientes sólo con presbicia (grupo 1) con pilocarpina clorhidrato al 1% + diclofenaco sódico al 0,5%, a intervalos de 6 h durante las horas diurnas; se suspendió el tratamiento por la noche.

Se trataron por vía tópica los pacientes con presbicia e hipermetropía (grupo 2) con pilocarpina clorhidrato al 2% + diclofenaco sódico al 0,5%, a intervalos de 6 h durante las horas diurnas.

Se trataron por vía tópica los pacientes con presbicia y forias (grupo 3) con pilocarpina clorhidrato al 1% a intervalos de 6 h durante las horas diurnas, junto con un tratamiento ortóptico dirigido a estimular la convergencia de acomodación y fusión. Este tratamiento ortóptico se realizó entrenando al paciente en el uso de un software de ejercicio, que entonces el paciente usó sin la necesidad de ayuda profesional. Se llevaron a cabo sesiones de 3 minutos diariamente durante un periodo de 15 días y se repitieron anualmente.

Se trataron por vía tópica los pacientes con presbicia y glaucoma (grupo 4) con pilocarpina clorhidrato al 2% + diclofenaco sódico al 0,5% a intervalos de 6 h durante las 24 horas, es decir, incluyendo el periodo nocturno. Se mantuvo la medicación hipotensora regular usada por los pacientes.

Se monitorizaron todos los pacientes tras una semana de tratamiento y mensualmente durante los tres primeros meses para evaluar la dosificación y los efectos secundarios.

Controles incluidos:

Nitidez visual de cerca y de lejos

Miosis

Conjuntiva

Tensión ocular

## ES 2 329 161 T3

Astenopía

Tolerancia

- 5
- Cuando no se deseaba nitidez visual, se cambiaron las dosificaciones y se comprobó la acomodación.
  - Cuando no se toleraba la miosis, se llevó a cabo la iridoplastia con láser de argón disparando puntos en 360° en el músculo constrictor del iris. La intensidad del láser y el tamaño del punto se adaptaron a la intensidad de la pigmentación del iris.
- 10
- Se modificó el tratamiento tópico en el caso de inflamación de la conjuntiva.
  - Cuando la tensión ocular no era ideal, se modificó la medicación hipotensora antes del tratamiento de la presbicia.
- 15
- Se corrigió el tratamiento ortóptico en el caso de astenopía del paciente.
  - Se suspendió el tratamiento en el caso de intolerancia a la medicación.

20

### *Resultados y conclusiones*

Se trataron 100 pacientes: 2 pacientes mostraron intolerancia a pilocarpina clorhidrato (diarrea y dispepsia), 2 pacientes (pacientes con presbicia e hipermetropía) no obtuvieron la mejora deseada en la nitidez visual.

25

10 pacientes han estado en tratamiento durante 6 años

20 pacientes han estado en tratamiento durante 5 años

30

30 pacientes han estado en tratamiento durante 4 años

40 pacientes han estado en tratamiento durante 3 años

35

80 pacientes han estado en tratamiento durante 2 años

96 pacientes han estado en tratamiento durante 1 año.

40

### *Resultados*

Grupo 1: el 100% de los pacientes experimentaron una corrección de la presbicia.

45

Grupo 2: el 48% de los pacientes abandonaron el uso de gafas, el 44% sólo usa gafas para la visión de cerca con de 2 a 3 dioptrías menos que las requeridas antes del tratamiento, según su hipermetropía original, y el 8% de los pacientes abandonaron el tratamiento.

Grupo 3: el 89,47% de los pacientes abandonaron las gafas y tienen buena visión de cerca, el 10,53% no experimentó mejoras en su visión de cerca.

50

Grupo 4: el 100% de los pacientes tenía buena visión de cerca sin gafas y mantenían su hipertensión ocular bajo control.

55

Los pacientes que no continuaron con el tratamiento experimentaron una regresión de la nitidez visual hasta la de antes del tratamiento. No se observó ningún empeoramiento de la presbicia, a la inversa en algunos pacientes la acomodación era mejor que antes de comenzar el tratamiento.

60

65

# ES 2 329 161 T3

## REIVINDICACIONES

5 1. Composiciones oftálmicas para el tratamiento de la presbicia, que comprenden combinaciones de parasimpaticomiméticos y antiinflamatorios no esteroideos.

2. Composiciones según la reivindicación 1, en las que el agente parasimpaticomimético es pilocarpina o sus sales.

10 3. Composiciones según la reivindicación 1, en las que el agente antiinflamatorio no esteroideo se selecciona del grupo que consiste en diclofenaco, ketorolaco, bromfenaco, flurbiprofeno, suprofeno, pranoprofeno, oxifenbutazona, bendazaco, indometacina.

4. Composiciones según la reivindicación 3, en las que el agente antiinflamatorio no esteroideo es diclofenaco o sus sales.

15 5. Composiciones según las reivindicaciones 1-3, que contienen pilocarpina clorhidrato en concentraciones que oscilan desde el 1% hasta el 2% y diclofenaco sódico en cantidades que oscilan desde el 0,1% hasta el 0,5%.

20 6. Uso combinado de parasimpaticomiméticos y antiinflamatorios no esteroideos para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la presbicia.

7. Uso según la reivindicación 6, en el que el agente parasimpaticomimético es pilocarpina o sus sales.

25 8. Uso según la reivindicación 6, en el que el agente antiinflamatorio no esteroideo se selecciona del grupo que consiste en diclofenaco, ketorolaco, bromfenaco, flurbiprofeno, suprofeno, pranoprofeno, oxifenbutazona, bendazaco, indometacina.

9. Uso según la reivindicación 8, en el que el agente antiinflamatorio no esteroideo es diclofenaco o sus sales.

30

35

40

45

50

55

60

65