

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 922 254**

51 Int. Cl.:

A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/185 (2006.01)
A61K 49/00 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2017** **PCT/IB2017/057935**
87 Fecha y número de publicación internacional: **21.06.2018** **WO18109704**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2017** **E 17829291 (8)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2022** **EP 3554476**

54 Título: **Solución oftalmática de verde de lisamina y su uso en oftalmología**

30 Prioridad:

15.12.2016 IT 201600127037

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.09.2022

73 Titular/es:

OFTALAB SRL (100.0%)
Via Serviliano Lattuada 17
20135 Milano, IT

72 Inventor/es:

BARABINO, STEFANO

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 922 254 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

Solución oftálmica de verde de lisamina y su uso en oftalmología

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una solución oftálmica de verde de lisamina que ha demostrado ser particularmente estable en el tiempo y bien tolerada por el ojo. Por lo tanto, la solución oftálmica encuentra una aplicación ventajosa en el diagnóstico de anomalías de la córnea y la conjuntiva.

10

Estado de la técnica

El verde de lisamina es un colorante ácido orgánico, que se produce sintéticamente; sus propiedades de tinción son muy similares a las que se obtienen mediante el uso del rosa de bengala. Sin embargo, a diferencia del rosa de bengala, el verde de lisamina es indoloro y ofrece un mejor contraste de color para los vasos y el sangrado. El verde de lisamina tiñe de manera selectiva las células enfermas y deshidratadas, lo que garantiza así la observación del epitelio conjuntival y destaca las zonas epiteliales erosionadas o descamadas.

15

El verde de lisamina se usa típicamente, por lo tanto, en la tinción vital de la superficie externa del ojo, no solo para el diagnóstico del síndrome de Sjögrens, que, entre muchos síntomas, también causa sequedad ocular (xeroftalmía) caracterizada por queratoconjuntivitis, sino también para detectar la sequedad ocular debida a factores ambientales o de edad o al uso de lentes de contacto, o para el examen de irritaciones conjuntivales de diversos orígenes.

20

El documento CN 103301478 A describe soluciones acuosas para la tinción vital del ojo, que comprenden una mezcla de fluoresceína sódica y verde de lisamina.

25

En la actualidad, las pruebas de diagnóstico que emplean verde de lisamina se realizan mediante el uso de tiras de cartón en un extremo de las cuales se ha secado la solución de verde de lisamina. En el momento de su uso, el extremo de la tira que contiene el colorante se irriga con una o dos gotas de solución fisiológica, que sirve para disolver de nuevo el verde de lisamina. Luego, la gota se deja caer en el ojo del paciente y tiñe de verde las áreas epiteliales dañadas.

30

Dichas tiras están diseñadas para superar el problema de la solubilidad en agua reducida del verde de lisamina y la consiguiente alta inestabilidad de las soluciones acuosas de verde de lisamina. Las tiras antes mencionadas permiten proporcionar dosis de colorante en forma sólida, el cual luego se vuelve a poner en forma de solución solo en el momento de su uso y solo en el volumen necesario, es decir, una o dos gotas.

35

Sin embargo, estas tiras presentan ciertos inconvenientes de carácter práctico, así como también de carácter técnico.

40

En efecto, dado que la gota de colorante se libera a menudo por el contacto directo entre la tira y la superficie del ojo, desde el punto de vista del paciente, esto genera una gran incomodidad, además de dolor local, especialmente si la superficie del ojo está dañada como consecuencia de cualquiera de las enfermedades mencionadas.

45

Además, precisamente porque el verde de lisamina no es completamente soluble en agua, la adición extemporánea de una o dos gotas del mismo al colorante seco no logra una concentración constante y medible de dicho colorante antes de su uso.

Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es ofrecer una alternativa práctica y efectiva, que también sea bien tolerada por los pacientes, a las tiras actualmente en uso.

50

Resumen de la invención

Dicho objetivo se ha logrado mediante una solución acuosa oftálmica que tiene un pH de 4,8-5,1 y que comprende del 0,01 al 0,3 % p/v de poliglucósidos de alquilo, como agente estabilizante, del 1,4-1,8 % p/v de verde de lisamina, del 1,5-2,5 % p/v de tampón de ácido cítrico-citrato de sodio y agua, en donde las concentraciones de verde de lisamina y agente estabilizante están en una relación de 200:1 a 2:1.

55

Para los fines de la presente invención, se entiende por "solución acuosa" una mezcla homogénea de los diversos componentes disueltos en agua.

60

En otro aspecto, la presente invención se refiere a dicha solución acuosa para el uso en la tinción vital de la superficie externa del ojo.

Las características y ventajas de la presente invención resultarán fácilmente evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las modalidades proporcionadas por medio de ejemplos ilustrativos no limitativos, ya que la

65

solución acuosa de acuerdo con la invención ha mostrado sorprendentemente una alta estabilidad en el tiempo y una notable facilidad de uso.

Descripción detallada de la invención

Por lo tanto, la invención se refiere a una solución oftálmica acuosa que tiene un pH de 4,8-5,1 y que comprende 0,01 a 0,3 % p/v de poliglucósidos de alquilo, como agente estabilizante, 1,4-1,8 % p/v de verde de lisamina, 1,5-2,5 % p/v de tampón de ácido cítrico-citrato de sodio y agua, en donde las concentraciones de verde de lisamina y agente estabilizante están en una relación de 200:1 a 2:1.

Para los fines de la presente descripción, la expresión "tensioactivo no iónico oftalmológicamente aceptable" se entiende como un tensioactivo no iónico adecuado para administración oftalmológica, el cual es por lo tanto compatible con los tejidos y fluidos presentes en la superficie del ojo.

Los tensioactivos no iónicos oftalmológicamente aceptables son poliglucósidos de alquilo, glucósido de octilo, maltósido de decilo, alcoholes grasos, alcohol cetílico, alcohol oleílico, cocamida MEA, cocamida DEA, cocamida TEA, etoxilatos de alquilo C10-C22, ésteres de ácidos grasos de polioles, ésteres de óxido de amina de ácidos grasos y sus mezclas. Los alquilos etoxilados C10-C22 (por ejemplo, polioxil 40 estearato, Myrj 52, Brij 30, Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 65, Tween 80, polioxil 40 aceite de ricino hidrogenado) se eligen preferentemente entre etoxilatos, dietoxilatos, trietoxilatos, tetraetoxilatos, pentaetoxilatos o hexaetoxilatos de ácidos grasos C10-C22, amidas de ácidos grasos C10-C22, amidas grasas C10-C22, alcoholes C10-C22, alquilo fenoles C10-C22 y ésteres de polioles de ácidos grasos C10-C22, en donde el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo terminal puede estar, opcionalmente, sustituido por un resto hidrófobo, tal como un grupo bencilo, butilo o metilo, o sus mezclas. Los ésteres de ácidos grasos de polioles (por ejemplo, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán) se eligen preferentemente entre ésteres de ácidos grasos C10-C22 de glicerol, sorbitol, sacarosa, poliglucósido o una de sus mezclas. Los ésteres de óxidos de aminas de ácidos grasos se eligen preferentemente entre ésteres de óxidos de alquildimetilaminas C10-C22, óxidos de alquildietanolamina C10-C22 y sus mezclas.

Para los fines de la presente invención, las composiciones comprenden poliglucósidos de alquilo como tensioactivo no iónico.

Sorprendentemente se ha encontrado que la solución acuosa que tiene las características indicadas anteriormente muestra una notable estabilidad en el tiempo, ya que tanto el título de verde de lisamina como el pH permanecen satisfactorios durante al menos 18 meses. Además, una solución acuosa con una concentración predeterminada ofrece la ventaja adicional de ser administrable en la superficie del ojo exactamente de la misma manera que las gotas para los ojos, lo que supera así los inconvenientes observados con el uso de tiras de cartón.

En efecto, el paciente ya no tendrá las incomodidades atribuibles al contacto del extremo de la tira de cartón con la superficie del ojo, ni existirán más incertidumbres diagnósticas atribuibles a la variabilidad de la concentración de verde de lisamina en las gotas preparadas extemporáneamente sobre los cartones.

Dicho agente estabilizante está en una concentración de 0,01 a 0,3 % en peso del volumen de la solución acuosa.

Para los fines de la presente invención, se entiende por "% en peso del volumen" o "% p/v" como "gramos por 100 ml de solución acuosa".

Con mayor preferencia, dicho agente estabilizante está en una concentración de hasta el 1 % en peso del volumen de la solución acuosa.

El verde de lisamina está en una concentración de 1,4 a 1,8 % en peso del volumen de la solución acuosa.

El pH de la solución acuosa es 4,8-5,1.

En la solución acuosa de acuerdo con la invención, el tampón sirve para mantener el pH elegido.

El tampón está en una concentración de 1,5-2,5 % en peso del volumen de la solución acuosa.

El tampón es ácido cítrico-citrato de sodio.

En modalidades particularmente preferidas, el verde de lisamina es el único ingrediente activo para la tinción vital de la superficie externa del ojo que está presente en la solución acuosa. En otras modalidades particularmente preferidas de la solución acuosa de acuerdo con la invención, el agua es el único solvente presente en la misma.

En aún otras modalidades particularmente preferidas, la solución acuosa de acuerdo con la invención no comprende conservantes u otros colorantes además del verde de lisamina.

El verde de lisamina está en una concentración más alta que el agente estabilizante.

Las concentraciones de verde de lisamina y agente estabilizante están en una relación de 200:1 a 2:1, con mayor preferencia de 50:1 a 5:1 y aún con mayor preferencia de 30:1 a 10:1.

En otras modalidades, la solución acuosa de acuerdo con la invención está en forma de dosis unitaria.

Preferentemente, dicha dosis unitaria comprende 0,1-2,0 ml de solución acuosa como se describió anteriormente. En modalidades particularmente preferidas, dicha dosis unitaria comprende 0,2-1,0 ml de solución acuosa como se describió anteriormente.

Debe entenderse que los aspectos preferidos especificados para los componentes individuales de la solución acuosa, deben igualmente considerarse como preferidos en las modalidades de dosis unitaria indicadas anteriormente.

La solución acuosa de acuerdo con la invención, también en forma de una dosis unitaria, puede comprender además excipientes oftalmológicamente aceptables. El término "excipiente oftalmológicamente aceptable" debe entenderse como un compuesto o mezcla que es adecuado para el uso en una formulación para administración en la superficie externa del ojo. Por ejemplo, un excipiente de este tipo generalmente no debería causar una respuesta adversa en un paciente, ni debería inhibir significativamente la acción del verde de lisamina en la superficie del ojo.

Los excipientes adecuados son antioxidantes, agentes gelificantes, secuestrantes, aglutinantes, lubricantes, agente espesante, reguladores de la tonicidad, sustancias filmógenas y sus mezclas. Así, los antioxidantes adecuados son metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, ácido ascórbico, ascorbato de sodio, glucosa, cisteína y sus mezclas.

Los secuestrantes adecuados son EDTA y sales monosódicas, disódicas y potásicas del mismo, ácido dietilentriaminopentametileno-fosfónico, ácido hexametilendiaminotetrametileno-fosfónico, ácido etilendiaminotetrametileno-fosfónico, aminotrimetileno-fosfonatos y sus mezclas.

Preferentemente, los secuestrantes son EDTA, sales monosódicas, disódicas y potásicas de los mismos, y sus mezclas.

Los agentes espesantes adecuados son polisacárido TS, PVP, polímeros de carboxivinilo, goma de xantana, hialuronato de sodio, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polietilenglicol, mucopolisacáridos, celulosa y sus ésteres, gomas naturales y sus ésteres, pectinas, poliácridatos y sus mezclas. Preferentemente, los agentes espesantes son polisacárido TS, mucopolisacáridos y sus mezclas.

Los reguladores de la tonicidad son sales inorgánicas, tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio y cloruro de calcio, o polioles o azúcares, tales como glicerol, propilenglicol, eritritol, manitol, sorbitol y trehalosa, o aminoácidos, tales como carnitina y betaina.

La solución acuosa de acuerdo con la invención tiene un pH de 4,8-5,1 y comprende:

- 0,01 a 0,3 % p/v de poliglucósidos de alquilo,
- 1,4-1,8 % p/v de verde de lisamina,
- 1,5-2,5 % p/v de tampón de ácido cítrico-citrato de sodio, y
- agua.

En modalidades preferidas, la solución acuosa de acuerdo con la invención tiene un pH de 4,8-5,1 y comprende:

- 0,01 a 0,3 % p/v de poliglucósidos de alquilo,
- 1,4-1,8 % p/v de verde de lisamina,
- 1,5-2,5 % p/v de tampón de ácido cítrico-citrato de sodio,
- 0,01-0,5 % p/v de metabisulfito de sodio,
- 0,01-0,2 % p/v de EDTA,
- 0,01-0,3 % p/v de polisacárido TS, y
- agua.

En algunas modalidades, la solución acuosa de acuerdo con la invención tiene un pH de 4,8-5,1 y consiste esencialmente en verde de lisamina, tampón de ácido cítrico-citrato de sodio, tampón, agua y un agente estabilizante, dicho agente estabilizante es poliglucósidos de alquilo. La expresión "que consiste esencialmente en" significa que la lisamina es el único ingrediente activo para la tinción vital de la superficie externa del ojo que está presente en la solución acuosa de acuerdo con la invención, mientras que otros componentes o excipientes no interfieren con la acción del verde de lisamina y son solubles y miscibles en agua.

En otras modalidades, la solución acuosa de acuerdo con la invención tiene un pH de 4,8-5,1 y consiste en verde de lisamina, tampón de ácido cítrico-citrato de sodio, agua y un agente estabilizante, dicho agente estabilizante es poliglucósidos de alquilo, y excipientes oftalmológicamente aceptables.

5 La solución acuosa de acuerdo con la presente invención se puede preparar mediante el uso de métodos conocidos. En efecto, para la administración en la superficie externa del ojo, los componentes pueden, por ejemplo, mezclarse tal cual o con uno o más excipientes, agregarse uno tras otro, con agitación.

10 Típicamente, las soluciones acuosas de la presente invención se esterilizan antes de su uso de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo, mediante un tratamiento con rayos gamma.

15 En otro aspecto, la presente invención se refiere a la solución acuosa descrita anteriormente para el uso en la tinción vital de la superficie externa del ojo. Como ya se ha mencionado, en efecto, la solución acuosa de acuerdo con la invención ha superado sorprendentemente los inconvenientes asociados con el uso de tiras de cartón que contienen verde de lisamina seco.

20 Por lo tanto, la solución acuosa de acuerdo con la invención se puede usar en el campo oftálmico ya que es bien tolerada por el ojo y por lo tanto encuentra una aplicación ventajosa en el diagnóstico de anomalías de la córnea y la conjuntiva.

Preferentemente, la solución acuosa de acuerdo con la invención se administra a la superficie externa del ojo en una cantidad de 0,005-0,050 ml, preferentemente 0,010-0,015 ml.

25 Debe entenderse que todas las combinaciones posibles de los aspectos preferidos de los componentes de la solución acuosa, las dosis unitarias, la preparación y los usos de dicha solución acuosa se describen en la presente descripción y por lo tanto también se prefieren.

30 También debe entenderse que todos los aspectos identificados como favorables y ventajosos para la solución acuosa y los componentes de la misma, deben considerarse igualmente preferibles y ventajosos también para la preparación y los usos de dicha solución acuosa.

Más abajo se proporcionan ejemplos de trabajo de la presente invención con fines ilustrativos.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se preparó la siguiente solución acuosa con un pH de 4,9:

40		% p/v
	Verde de lisamina	1,65 %
	Citrato de sodio tribásico	1,36 %
45	Ácido cítrico	0,50 %
	TRITON™ CG-50 (*)	0,10 %
	Agua destilada	completar al 100 %
50	(*) tensioactivo no iónico de poliglucósido de alquilo (Dow Chemical Company)	

Ejemplo de referencia 2

Se prepararon dos soluciones acuosas para comparación:

55		A	B
		% p/v	% p/v
60	Verde de lisamina	1,50 %	1,50 %
	Citrato de sodio tribásico	0,50 %	0,50 %
	Ácido cítrico	0,03 %	0,03 %
65	Agua destilada	completar al 100 %	completar al 100 %

ES 2 922 254 T3

	A	B
	% p/v	% p/v
pH	5,5	6,5

Ejemplo 3

Se preparó la siguiente solución acuosa con un pH de 4,9:

	% p/v
Verde de lisamina	1,65 %
Citrato de sodio tribásico	1,36 %
Ácido cítrico	0,50 %
Metabisulfito sódico	0,20 %
EDTA	0,05 %
TRITON™ CG-50	0,10 %
Polisacárido TS	0,10 %
Agua destilada	completar al 100 %

Ejemplo de referencia 4

Se preparó la siguiente solución acuosa con un pH de 5,0:

	% p/v
Verde de lisamina	1,50 %
Citrato de sodio tribásico	0,50 %
Ácido cítrico	0,04 %
Cloruro de sodio	0,40 %
Metabisulfito sódico	0,20 %
EDTA	0,05 %
TRITON™ CG-50	0,10 %
Polisacárido TS	0,1 %
Agua destilada	completar al 100 %

Ejemplo de referencia 5

Se preparó la siguiente solución acuosa con un pH de 5,0:

	% p/v
verde de lisamina	1,5 %
Citrato de sodio tribásico	0,5 %
Ácido cítrico	0,04 %
Cloruro de sodio	0,3 %
Metabisulfito sódico	0,2 %
EDTA	0,05 %
Tritón	0,1 %
Trehalosa	1,0 %
PVP	3,0 %

	% p/v
Agua destilada	completar al 100 %

5 Ejemplo 6

Prueba de estabilidad en el tiempo

10 Las soluciones acuosas A y B usadas para la comparación en el Ejemplo de referencia 2 se ensayaron con la misma composición pero con pH diferentes.

Las muestras de ambas soluciones se sometieron a dos estudios de estabilidad separados:

- 15
- el primer conjunto de muestras de las soluciones A y B se almacenó a 25 °C (HR 60 %),
 - el segundo juego de muestras de las soluciones A y B se almacenó a 40 °C (HR 74 %).

20 Después de seis meses en las condiciones indicadas anteriormente, todas las muestras mostraron una fuerte disminución del título de lisamina verde, acompañada de una acidificación progresiva y las soluciones, que originalmente eran de un color azul intenso, tendieron al verde.

Se sometieron muestras de la solución acuosa del Ejemplo 1 a un estudio de estabilidad durante un total de nueve meses a 25 °C (HR 60 %).

25 Después de los primeros dos meses, durante los cuales se observó una disminución de aproximadamente 10-12 % en el título de verde de lisamina, dicho título permaneció casi estable hasta el final del período de observación.

El pH también mostró una tendencia similar, con una disminución de aproximadamente un 6 % en valor absoluto durante los dos primeros meses, seguido de un nivel estable hasta el final del período de observación.

30

REIVINDICACIONES

1. Una solución acuosa oftálmica que tiene un pH de 4,8-5,1 y que comprende:
5 - 0,01 a 0,3 % p/v de poliglucósidos de alquilo, como agente estabilizante,
 - 1,4-1,8 % p/v de verde de lisamina,
 - 1,5-2,5 % p/v de tampón de ácido cítrico-citrato de sodio, y
 - agua,
10 en donde las concentraciones de verde de lisamina y agente estabilizante están en una relación de 200:1 a 2:1.
2. La solución acuosa de conformidad con la reivindicación 1, en donde el verde de lisamina es el único ingrediente activo para la tinción vital de la superficie externa del ojo que está presente en la solución acuosa.
15 3. La solución acuosa de conformidad con la reivindicación 1 o 2, donde el agua es el único solvente presente en la misma.
4. La solución acuosa de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicha solución acuosa no comprende conservantes u otros colorantes además del verde de lisamina.
20 5. La solución acuosa de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde las concentraciones de verde de lisamina y agente estabilizante están en una relación de 50:1 a 5:1, preferentemente de 30:1 a 10:1.
25 6. La solución acuosa de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que está en forma de dosis unitaria que comprende 0,1-2,0 ml de la solución acuosa.
7. La solución acuosa de conformidad con la reivindicación 6, en donde dicha dosis unitaria comprende 0,2-1,0 ml de solución acuosa.
30 8. La solución acuosa de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que tiene un pH de 4,8-5,1 y que comprende:
 - 0,01 a 0,3 % p/v de poliglucósidos de alquilo,
35 - 1,4-1,8 % p/v de verde de lisamina,
 - 1,5-2,5 % p/v de tampón de ácido cítrico-citrato de sodio,
 - 0,01-0,5 % p/v de metabisulfito de sodio,
 - 0,01-0,2 % p/v de EDTA,
 - 0,01-0,3 % p/v de polisacárido TS, y
 - agua.
40 9. La solución acuosa de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende además excipientes oftalmológicamente aceptables seleccionados entre antioxidantes, agentes gelificantes, secuestrantes, aglutinantes, lubricantes, agente espesante, reguladores de la tonicidad, sustancias filmógenas y sus mezclas.
45 10. La solución acuosa de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para el uso en la tinción vital de la superficie externa del ojo.
11. La solución acuosa para el uso de la reivindicación 10, para administrar a la superficie externa del ojo en una cantidad de 0,005-0,050 ml, preferentemente 0,010-0,015 ml.
50