



HU000035185T2

(19) **HU**(11) Lajstromszám: **E 035 185**(13) **T2****MAGYARORSZÁG****Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala**

EURÓPAI SZABADALOM SZÖVEGÉNEK FORDÍTÁSA

(21) Magyar ügyszám: **E 12 721616**(22) A bejelentés napja: **2012. 04. 05.**(51) Int. Cl.: **A61K 9/08** (2006.01)**A61K 47/36** (2006.01)**A61K 47/32** (2006.01)**A61K 31/196** (2006.01)**A61K 47/10** (2006.01)

(96) Az európai bejelentés bejelentési száma:

EP 20120721616

(97) Az európai bejelentés közzétételi adatai:

EP 2704747 A1 **2012. 11. 08.**

(97) Az európai szabadalom megadásának meghirdetési adatai:

EP 2704747 B1 **2017. 09. 13.**

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/IL 12/000157

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 12150583

(30) Elsőbbségi adatok:

21272511**2011. 05. 05.****IL**

(73) Jogosult(ak):

**Resdevco Research and Development Co.
Ltd., 91033 Jerusalem (IL)**

(72) Feltaláló(k):

DIKSTEIN, Shabtay, 96264 Jerusalem (IL)

(74) Képviselő:

Pintz és Társai Kft., Budapest

(54)

Szemcseppek conjunctivochalasis kezelésére

Az európai szabadalom ellen, megadásának az Európai Szabadalmi Közlönyben való meghirdetésétől számított kilenc hónapon belül, felszólalást lehet benyújtani az Európai Szabadalmi Hivatalnál. (Európai Szabadalmi Egyezmény 99. cikk(1))

A fordítást a szabadalmas az 1995. évi XXXIII. törvény 84/H. §-a szerint nyújtotta be. A fordítás tartalmi helyességét a Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala nem vizsgálta.



(11) **EP 2 704 747 B1**

(12) **EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45) Date of publication and mention
of the grant of the patent:
13.09.2017 Bulletin 2017/37

(51) Int Cl.:
A61K 9/08 (2006.01) **A61K 47/10** (2017.01)
A61K 47/32 (2006.01) **A61K 47/36** (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)

(21) Application number: **12721616.6**

(86) International application number:
PCT/IL2012/000157

(22) Date of filing: **05.04.2012**

(87) International publication number:
WO 2012/150583 (08.11.2012 Gazette 2012/45)

(54) **EYE DROPS FOR TREATMENT OF CONJUNCTIVOCHALASIS**

AUGENTROPFEN ZUR BEHANDLUNG VON BINDEHAUTCHALASIS

GOUTTES OPHTALMIQUES POUR LE TRAITEMENT DE LA CONJONCTIVOCHALASIS

(84) Designated Contracting States:
**AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB
GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO
PL PT RO RS SE SI SK SM TR**

(30) Priority: **05.05.2011 IL 21272511**

(43) Date of publication of application:
12.03.2014 Bulletin 2014/11

(73) Proprietor: **Resdevco Research and Development
Co. Ltd.
91033 Jerusalem (IL)**

(72) Inventor: **DIKSTEIN, Shabtay
96264 Jerusalem (IL)**

(74) Representative: **Lecomte & Partners
P.O. Box 1623
1016 Luxembourg (LU)**

(56) References cited:
**EP-A1- 2 078 527 WO-A1-00/01365
WO-A1-2005/067892 WO-A1-2006/119174
WO-A1-2006/123324 US-A- 5 106 615
US-A- 5 795 913 US-A1- 2007 212 420
US-A1- 2010 086 512**

- **DATABASE WPI Section Ch, Week 200442
Thomson Scientific, London, GB; Class B04, AN
2004-441694 XP002682605, GAO E; LIU J; MA F:
"Composition comprising sodium hyaluronate
and glycerin, useful as eye drops", -& CN 1 488
404 A ((LIUJ-I) LIU J) 14 April 2004 (2004-04-14)**

- **SOLOMON ABRAHAM; MERIN SAUL: "The effect
of a new tear substitute containing glycerol and
hyaluronate on keratoconjunctivitis sicca",
JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND
THERAPEUTICS, vol. 14, no. 6, December 1998
(1998-12), pages 497-504, XP002682606,**
- **MELLER DANIEL; TSENG SCHEFFER C G:
"Conjunctivochalasis: Literature review and
possible pathophysiology", SURVEY OF
OPHTHALMOLOGY, vol. 43, no. 3, November
1998 (1998-11), pages 225-232, XP002682607,**
- **DATABASE WPI Section Ch, Week 201124
Thomson Scientific, London, GB; Class B05, AN
2011-C51484 XP002682608, ZHOU A: "Ointment
useful for preventing and/or treating e.g.
pterygium, comprises Aloe gel, aloin, alamyacin,
carbomer, sodium hyaluronate, anthraquinone
compound and free amino acids", -& CN 101 940
701 A ((ZHOU-I) ZHOU A) 12 January 2011
(2011-01-12)**

Remarks:

The file contains technical information submitted after
the application was filed and not included in this
specification

Note: Within nine months of the publication of the mention of the grant of the European patent in the European Patent Bulletin, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to that patent, in accordance with the Implementing Regulations. Notice of opposition shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

Description

FIELD OF THE INVENTION

- 5 **[0001]** This invention relates to non-surgical methods for treatment of conjunctivochalasis. In particular, it relates to eyedrops comprising a solution of glycerol useful for treatment of conjunctivochalasis.

BACKGROUND OF THE INVENTION

- 10 **[0002]** Conjunctivochalasis, a condition characterized by excess folds of the conjunctiva, is of relatively common occurrence, especially in the elderly and in contact lens wearers. It can be a serious condition and in extreme cases requires surgical intervention. While various diseases of the eye can be treated by the application of liquid preparations administered to contact the eye, no recognized treatment of conjunctivochalasis by eye drops alone is known.
- 15 **[0003]** A 1998 literature review discussing treatment of conjunctivochalasis (Meller, D.; Tseng, S. C. G., "Conjunctivochalasis: Literature Review and Possible Pathophysiology"; Surv. Ophthalmol. 1998, 43, 225 - 232) concludes that while eye drops can be used to relieve dry eye syndrome, one of the symptoms of conjunctivochalasis, the only effective treatment for the disease itself is surgery.

SUMMARY OF THE INVENTION

- 20 **[0004]** The present invention provides eye drops useful in the treatment of or alleviation of symptoms of conjunctivochalasis which may spare surgical intervention. The eye drops are based on the use of glycerol, preferably in isotonic or nearly isotonic solution. These isotonic solutions can further comprise additional ophthalmologic medications. Glycerol is itself a humectant, i.e. is capable of holding water.
- 25 **[0005]** The present invention relates to an ophthalmic preparation for use in non-surgical treatment of conjunctivochalasis in accordance with appended independent claim 1 and appended dependent claims 2-15.

DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

- 30 **[0006]** In the following description, various aspects of the invention will be described. For the purposes of explanation, specific details are set forth in order to provide a thorough understanding of the invention. It will be apparent to one skilled in the art that there are other embodiments of the invention that differ in details without affecting the essential nature thereof. Therefore the invention is not limited by that which is described in the specification, but only as indicated in the accompanying claims, with the proper scope determined only by the broadest interpretation of said claims.
- 35 **[0007]** The invention comprises a solution of glycerol in water. In preferred embodiments of the invention, 2.5 g of glycerol are present in each 100 ml of the prepared solution. In some embodiments of the invention, in the solution the salt concentration is less than 2 mM. In preferred embodiments of the invention, the glycerol solution is isotonic. In preferred embodiments of the invention, the viscosity of the solution is controlled by addition of a quantity of high molecular weight polymer (MW > 10⁴ Dalton) such as hyaluronate or carbomer sufficient to bring the solution to the desired viscosity.
- 40 All ingredients are of purity sufficient for use in eye drops.
- [0008]** The solutions are then transferred to a container appropriate for dispensing it as eye drops.
- [0009]** In other embodiments of the invention, the solution additionally comprises a pharmaceutically effective concentration at least one pharmacologically active agent. If necessary, any stabilizer, preservative, antioxidant, buffer or combination thereof appropriate for use with the pharmacologically active agent may be added to the solution in any
- 45 concentration suitable for use in eye drops.
- [0010]** A typical protocol for use of the resulting eye drops to treat or to alleviate the symptoms of conjunctivochalasis is to place drops in the affected eye 3 times daily until the severity of the symptoms is reduced to an acceptable level. In particularly severe cases, more frequent applications may be necessary, and in less severe cases, a single daily dose may be sufficient.

EXAMPLE 1

- 50 **[0011]** A solution was prepared containing:

55	Glycerol	2.5 g
	Sodium hyaluronate	0.1 g
	Water	sufficient to bring to 100 ml

[0012] The solution was buffered to pH of 7.2.

EXAMPLE 2

[0013] A solution was prepared containing:

Glycerol	2.5 g
Sodium hyaluronate	0.015 g
Carbomer 481	0.015 g
Water	sufficient to bring to 100 ml

[0014] The solution was adjusted to about pH of 7.

EXAMPLE 3

[0015] A solution was prepared containing:

Glycerol	2.5 g
Diclofenac sodium	0.1 g
Water	sufficient to bring to 100 ml

[0016] The solution was buffered to pH of about 7.

EXAMPLE 4

[0017] A solution, containing less than 2 mM salt, was prepared as described in Example 2 above. The solution was then administered on average 3 times daily to a group of patients. The severity of the conjunctivochalasis was measured according to the LIPCOF (Lid Parallel Conjunctival Folds) scale, in which 0 represents the least severe level and 3 is very severe. Determinations of the severity of the conjunctivochalasis were made prior to treatment, one month after the start of treatment, and 6 months after the start of treatment. The results are summarized in the table below. The changes from the first LIPCOF determination to the second, and from the first to the third, are statistically significant at the $p < 0.01$ level.

LIPCOF Grade	Prior to treatment		1 month		6 months	
	N	%	N	%	N	%
0	13	24.1	14	26.9	12	31.6
1	25	46.3	27	51.9	22	57.9
2	15	27.8	11	21.2	4	10.5
3	1	1.9	0	0.0	0	0.0

Claims

1. An ophthalmic preparation for use in non-surgical treatment of conjunctivochalasis; **characterized in that** said ophthalmic preparation comprises an aqueous solution of glycerol.
2. The ophthalmic preparation for use according to claim 1, wherein said solution is essentially isotonic.
3. The ophthalmic preparation for use according to either one of claim 1 or claim 2, wherein said solution has a pH of 7.
4. The ophthalmic preparation for use according to either one of claim 1 or claim 2, wherein said ophthalmic preparation is **characterized by** a salt concentration of less than 2 mM.
5. The ophthalmic preparation for use according to either one of claim 1 or claim 2, further comprising a polymer of

molecular weight of at least 10,000 Dalton.

6. The ophthalmic preparation for use according to claim 5, wherein the concentration of said polymer is chosen to bring said solution to a predetermined viscosity.
7. The ophthalmic preparation for use according to claim 5, wherein said polymer is anionic.
8. The ophthalmic preparation for use according to claim 7, wherein said polymer is chosen from the group consisting of hyaluronate and carbomer.
9. The ophthalmic preparation for use according to either one of claim 1 or claim 2, further comprising a pharmaceutically effective amount of a pharmacologically active agent.
10. The ophthalmic preparation for use according to claim 9, wherein said pharmacologically active agent is diclofenac.
11. The ophthalmic preparation for use according to claim 9, further comprising at least one substance chosen from the group consisting of stabilizers, preservatives, antioxidants, and buffers.
12. The ophthalmic preparation according to any one of claims 1 - 11, for use in a non-surgical treatment for reducing severity of conjunctivochalasis as measured by a Lid Parallel Conjunctival Folds, LIPCOF, scale by application of said ophthalmic preparation from one to five times daily.
13. The ophthalmic preparation for use according to claim 12, wherein said treatment comprises application of said preparation three times daily.
14. The ophthalmic preparation according to claim 13, for use in a non-surgical treatment for reducing severity of conjunctivochalasis that produces a statistically significant reduction in a score according to said LIPCOF scale within 6 months after the initiation of the application.
15. The ophthalmic preparation according to claim 13, for use in a non-surgical treatment for reducing severity of conjunctivochalasis that produces a statistically significant reduction in a score according to said LIPCOF scale within 1 month after the initiation of the application.

Patentansprüche

1. Ophthalmologische Zubereitung zur Anwendung in nichtchirurgischer Behandlung von Bindehautchalasis; **dadurch gekennzeichnet, dass** die ophthalmologische Zubereitung eine wässrige Lösung von Glycerol umfasst.
2. Ophthalmologische Zubereitung zur Anwendung nach Anspruch 1, wobei die Lösung im Wesentlichen isotonisch ist.
3. Ophthalmologische Zubereitung zur Anwendung nach einem von Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei die Lösung einen pH-Wert von 7 hat.
4. Ophthalmologische Zubereitung zur Anwendung nach einem von Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei die ophthalmologische Zubereitung durch eine Salzkonzentration von weniger als 2 mM gekennzeichnet ist.
5. Ophthalmologische Zubereitung zur Anwendung nach einem von Anspruch 1 oder Anspruch 2, weiter ein Polymer mit einer Molmasse von mindestens 10.000 Dalton umfassend.
6. Ophthalmologische Zubereitung zur Anwendung nach Anspruch 5, wobei die Konzentration des Polymers dazu ausgewählt ist, die Lösung auf eine vorgegebene Viskosität zu bringen.
7. Ophthalmologische Zubereitung zur Anwendung nach Anspruch 5, wobei das Polymer anionisch ist.
8. Ophthalmologische Zubereitung zur Anwendung nach Anspruch 7, wobei das Polymer aus der aus Hyaluronat und Carbomer bestehenden Gruppe ausgewählt ist.

9. Ophthalmologische Zubereitung zur Anwendung nach einem von Anspruch 1 oder Anspruch 2, weiter eine pharmazeutisch wirksame Menge eines pharmakologisch wirksamen Stoffs umfassend.
- 5 10. Ophthalmologische Zubereitung zur Anwendung nach Anspruch 9, wobei der pharmakologisch wirksame Stoff Diclofenac ist.
11. Ophthalmologische Zubereitung zur Anwendung nach Anspruch 9, weiter mindestens eine Substanz umfassend, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus Stabilisatoren, Konservierungsstoffen, Antioxidantien und Puffern.
- 10 12. Ophthalmologische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1-11, zur Anwendung in einer nicht-chirurgischen Behandlung zur Verringerung der Schwere von Bindehautchalasis, gemessen durch eine lidkantenparallele konjunktivale Falten-Skala (LIPCOF-Skala), durch Anwendung der ophthalmologischen Zubereitung zwischen ein und fünf Mal täglich.
- 15 13. Ophthalmologische Zubereitung zur Anwendung nach Anspruch 12, wobei die Behandlung die Anwendung der Zubereitung dreimal täglich umfasst.
14. Ophthalmologische Zubereitung nach Anspruch 13, zur Anwendung in einer nicht-chirurgischen Behandlung zur Verringerung der Schwere von Bindehautchalasis, die zu einer statistisch signifikanten Verringerung in einer Wertung
20 gemäß besagter LIPCOF-Skala innerhalb von 6 Monaten nach Beginn der Anwendung führt.
15. Ophthalmologische Zubereitung nach Anspruch 13, zur Anwendung in einer nicht-chirurgischen Behandlung zur Verringerung der Schwere von Bindehautchalasis, die zu einer statistisch signifikanten Verringerung in einer Wertung
25 gemäß besagter LIPCOF-Skala innerhalb von 1 Monat nach Beginn der Anwendung führt.

Revendications

- 30 1. Préparation ophtalmique pour son utilisation dans le traitement non chirurgical d'une conjunctivochalasis, **caractérisée en ce que** ladite préparation ophtalmique comprend une solution aqueuse de glycérol.
2. Préparation ophtalmique pour son utilisation selon la revendication 1, dans laquelle ladite solution est essentiellement isotonique.
- 35 3. Préparation ophtalmique pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, dans laquelle ladite solution possède un pH égal à 7.
4. Préparation ophtalmique pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, dans laquelle ladite préparation ophtalmique se **caractérise par** une concentration de sel inférieure à 2 mM.
40
5. Préparation ophtalmique pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, comprenant en outre un polymère dont le poids moléculaire s'élève à au moins 10.000 Daltons.
- 45 6. Préparation ophtalmique pour son utilisation selon la revendication 5, dans laquelle la concentration dudit polymère est sélectionnée pour amener ladite solution à une viscosité prédéterminée.
7. Préparation ophtalmique pour son utilisation selon la revendication 5, dans laquelle ledit polymère est anionique.
8. Préparation ophtalmique pour son utilisation selon la revendication 7, dans laquelle ledit polymère est choisi parmi
50 le groupe constitué par un hyaluronate et un carbomère.
9. Préparation ophtalmique pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, comprenant en outre une quantité pharmaceutiquement efficace d'un agent actif du point de vue pharmacologique.
- 55 10. Préparation ophtalmique pour son utilisation selon la revendication 9, dans laquelle ledit agent actif du point de vue pharmacologique est le diclofenac.
11. Préparation ophtalmique pour son utilisation selon la revendication 9, comprenant en outre au moins une substance

EP 2 704 747 B1

choisie parmi le groupe constitué par des stabilisateurs, des conservateurs, des antioxydants et des tampons.

5 **12.** Préparation ophtalmique selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, pour son utilisation dans un traitement non chirurgical destiné à réduire la gravité d'une conjunctivochalasis comme mesurée par une échelle LIPCOF, pli conjonctival parallèle au bord palpébral, via l'application de ladite préparation ophtalmique à raison de un à cinq fois par jour.

10 **13.** Préparation ophtalmique pour son utilisation selon la revendication 12, dans laquelle ledit traitement comprend une application de ladite préparation à raison de trois fois par jour.

14. Préparation ophtalmique selon la revendication 13, pour son utilisation dans un traitement non chirurgical destiné à réduire la gravité d'une conjunctivochalasis, qui procure une réduction statistiquement significative dans un score conforme à ladite échelle LIPCOF dans un laps de temps de 6 mois après le déclenchement de l'application.

15 **15.** Préparation ophtalmique selon la revendication 13, pour son utilisation dans un traitement non chirurgical destiné à réduire la gravité d'une conjunctivochalasis, qui procure une réduction statistiquement significative dans un score conforme à ladite échelle LIPCOF dans un laps de temps de 1 mois après le déclenchement de l'application.

20

25

30

35

40

45

50

55

REFERENCES CITED IN THE DESCRIPTION

This list of references cited by the applicant is for the reader's convenience only. It does not form part of the European patent document. Even though great care has been taken in compiling the references, errors or omissions cannot be excluded and the EPO disclaims all liability in this regard.

Non-patent literature cited in the description

- **MELLER, D. ; TSENG, S. C. G.** Conjunctivochalasis:
Literature Review and Possible Pathophysiology.
Surv. Ophthalmol., 1998, vol. 43, 225-232 **[0003]**

**SZEMCSEPPEK CONJUNCTIVOCHALASIS KEZELÉSÉRE
SZABADALMI IGÉNYPONTOK**

1. Szemészeti (ophthalmic) készítmény alkalmazásra conjunctivochalasis (kötőhártya-betegség) nem-sebészeti kezelésére, **azzal jellemezve, hogy az említett szemészeti készítmény tartalmazza glicerín vizes oldatát.**
2. Az 1. igénypont szerinti szemészeti készítmény alkalmazásra, ahol az említett oldat lényegében izotóniás.
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti szemészeti készítmény alkalmazásra, ahol az említett oldat pH 7 értékkel bír.
4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti szemészeti készítmény alkalmazásra, ahol a nevezeti szemészeti készítményt olyan sókoncentráció jellemzi, amely kisebb, mint 2 mM.
5. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti szemészeti készítmény alkalmazásra, amely tartalmaz továbbá egy olyan polimert, amelynek molekulatömege legalább 10000 Dalton.
6. Az 5. igénypont szerinti szemészeti készítmény alkalmazásra, ahol az említett polimer koncentrációja úgy van kiválasztva, hogy az említett oldatot egy előre meghatározott viszkozitásra vigye.
7. Az 5. igénypont szerinti szemészeti készítmény alkalmazásra, ahol az említett polimer anionos.
8. A 7. igénypont szerinti szemészeti készítmény alkalmazásra, ahol az említett polimer a következők közül választható ki: hialuronát és karbomer.
9. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti szemészeti készítmény alkalmazásra, amely tartalmaz továbbá egy gyógyászatiilag aktív szert gyógyászatiilag hatékony mennyiségben.
10. A 9. igénypont szerinti szemészeti készítmény alkalmazásra, ahol az említett gyógyászatiilag aktív szer diklofenak (diclofenac).
11. A 9. igénypont szerinti szemészeti készítmény alkalmazásra, amely tartalmaz továbbá legalább egy anyagot (substance) a következők közül kiválasztva: stabilizálószer (stabiliser), tartósítószer (preservative), antioxidánsok és pufferek.
12. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti szemészeti készítmény alkalmazásra nem-sebészeti kezelésben conjunctivochalasis súlyosságának csökkentésére, ahogyan ez LIPCOP skálában (Lid Parallel Conjunctival Folds (szemhéjszélei párhuzamos kötőhártyaredők)) van mérve, amikor az említett szemészeti készítmény naponta egy-öttször van alkalmazva.
13. A 12. igénypont szerinti szemészeti készítmény alkalmazásra, amikor az említett kezelés tartalmazza az említett készítmény alkalmazását naponta háromszor.
14. A 13. igénypont szerinti szemészeti készítmény alkalmazásra nem-sebészeti kezelésben a conjunctivochalasis súlyosságának csökkentésére, amely statisztikailag szignifikáns csökkenést idéz elő a pontszámban (score) az említett LIPCOP skálában 6 hónappal az alkalmazás beindítása után.
15. A 13. igénypont szerinti szemészeti készítmény alkalmazásra nem-sebészeti kezelésben a conjunctivochalasis súlyosságának csökkentésére, amely statisztikailag szignifikáns csökkenést idéz elő a pontszámban (score) az említett LIPCOP skálában 1 hónappal az alkalmazás beindítása után.



SZTNH-100094583