

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/14 (2014.01) **A61K 31/19** (2014.01)
A61K 31/195 (2014.01) **A61K 31/352** (2014.01)
A61K 31/473 (2014.01) **A61K 31/49** (2014.01)
A61K 31/5415 (2014.01) **A61K 31/56**
(2014.01)
A61K 31/60 (2014.01) **A61P 27/02** (2014.01)

(22) Data de pedido: **2009.08.27**

(30) Prioridade(s): **2008.08.28 IT RM20080472**

(43) Data de publicação do pedido: **2011.05.25**

(45) Data e BPI da concessão: **2014.02.19**
093/2014

(73) Titular(es):

SOOFT ITALIA S.P.A.
CONTRADA MOLINO, 17 63833 MONTEGIORGIO
(FM) IT

(72) Inventor(es):

GIOVANNI CAVALLO IT
MARCELLO STAGNI IT
EDOARDO STAGNI IT
MASSIMO FILIPPELLO IT
EUGENIO SODO IT

(74) Mandatário:

JOSÉ RAUL DE MAGALHÃES SIMÕES
RUA CASTILHO, 167 - 2.º 1070-050 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DE EDTA+TROMETAMINA OU DE FOTOATIVADORES, ASSOCIADOS A RIBOFLAVINA PARA RETICULAÇÃO DA CÓRNEA NO TRATAMENTO DE CERATOCONE OU DE OUTROS DISTÚRBIOS ECTÁSICOS DA CÓRNEA**

(57) Resumo:

É AQUI DESCRITA A UTILIZAÇÃO DE ATIVADORES COM POSSIVELMENTE RIBOFLAVINA, ASSIM COMO AS COMPOSIÇÕES CORRESPONDENTES PARA O TRATAMENTO DE CERATOCONE OU OUTROS DISTÚRBIOS ECTÁSICOS DA CÓRNEA ATRAVÉS DO MÉTODO DA RETICULAÇÃO DA CÓRNEA.

DESCRIÇÃO

UTILIZAÇÃO DE EDTA+TROMETAMINA OU DE FOTOATIVADORES, ASSOCIADOS A RIBOFLAVINA PARA RETICULAÇÃO DA CÓRNEA NO TRATAMENTO DE CERATOCONE OU DE OUTROS DISTÚRBIOS ECTÁSICOS DA CÓRNEA

A presente invenção refere-se à utilização de ativadores de absorção para a preparação de composições oftálmicas (em particular colírios) possivelmente contendo riboflavina, concebidas para embeber o estroma da córnea sem necessitar de prosseguir, de modo a obter a referida imbibição, para a remoção do epitélio da córnea (desepitelização) na prática do tratamento de ceratocone, ou outros distúrbios ectásicos da córnea, através da reticulação, e também se refere às composições oftálmicas correspondentes para a técnica da reticulação da córnea.

A ceratocone é uma doença grave da córnea na medida em que é uma distrofia não inflamatória progressiva que afeta todos os anos aproximadamente 50 pessoas em cada 100 000, geralmente jovens entre os 10 e os 20 anos de idade. A ceratocone é uma doença genética com uma frequência mais elevada entre as mulheres e por vezes parece estar correlacionada com as disfunções das glândulas endócrinas (hipófise e tiroide). Pode afetar ambos os olhos em aproximadamente 85% dos casos e possui uma evolução que pode variar de indivíduo para indivíduo.

Após o início da doença, surge uma curvatura irregular que modifica o poder de refração da córnea, produzindo

distorções de imagens e uma visão confusa ao perto e ao longe. O doente queixa-se, em qualquer dos casos de uma redução na visão, principalmente na visão ao longe. A visão continua a regredir irreversivelmente, com uma necessidade conseqüente para mudança frequente de óculos, e por esta razão pode primeiro ser confundida com uma miopia associada ao astigmatismo.

Por conta da fraqueza estrutural congénita do estroma da córnea devido à referida doença, após alguns anos, a córnea tende progressivamente a desgastar-se e a desbastar-se na direção do ápice. Ocorre então uma curvatura irregular da córnea, que perde a sua forma esférica e assume a forma característica de cone (ceratocone).

Utilizando o biomicroscópio pode ser observada uma redução considerável na espessura da córnea no topo do ceratocone. Ao longo do tempo, o topo do ceratocone torna-se opaco devido a uma alteração no nutrimento dessa parte da córnea, que nas formas mais agudas podem apresentar uma curvatura da córnea de mais de 62D e alcançar uma espessura da córnea de mesmo 446 μm .

Se a doença for negligenciada, o topo pode ulcerar com a conseqüente perfuração da córnea; surge dor, lacrimamento e espasmos das pestanas. Estas alterações da córnea, devidas a ceratocone produzem uma alteração na disposição da proteína da córnea, provocando micro-cicatrices que distorcem ainda mais as imagens e em alguns casos impedem a passagem da luz, dando assim origem a uma sensação de deslumbramento perturbante, principalmente nos momentos do

dia em que o Sol está baixo no horizonte (ao nascer e ao pôr do Sol).

Como já mencionado, para corrigir a visão torna-se necessário trocar de óculos frequentemente. Apenas após a utilização dos óculos demonstrar ser insatisfatória, em formas mais moderadas podem ser aplicadas lentes de contacto rígidas.

O problema real surge quando a córnea afetada pela ceratocone sofre um adelgaçamento considerável ou se a cicatrização ocorre após as lacerações da superfície da córnea, tornando necessária mesmo o transplante cirúrgico da córnea (ceratoplastia).

Em 2002 a denominada ceratoplastia lamelar foi introduzida em Itália para o tratamento de ceratocone, em que, na prática, não é substituída a córnea inteira, mas apenas a espessura exterior, *i.e.*, a parte afetada pela doença.

Todavia, já em 1997 na Alemanha, na clínica oftalmológica da Carl Gustaw Carus Universidade de Dresda, foi desenvolvida uma técnica nova mais segura e menos invasiva, referida como "reticulação da córnea", que utiliza em particular riboflavina, ativada por um laser de UV; em 2005 esta técnica foi também testada em Itália e é agora largamente utilizada com sucesso em várias clínicas para os olhos Italianas.

A reticulação da córnea é um método pouco invasivo, que utiliza riboflavina ativada por um laser de UV (366 nm); o referido método é indolor e é realizado num hospital de dia. A reticulação permite o reforço da estrutura da córnea afetada por ceratocone através do entrelaçamento e aumento nas ligações (reticulação) entre as fibras do colagénio da córnea. A partir dos estudos clínicos realizados, este método demonstrou ser capaz de reduzir o astigmatismo associado a ceratocone assim como abrandar ou parar a evolução da ceratocone, evitando desse modo a necessidade de um transplante da córnea. Também outros distúrbios caracterizados pela ectasia da córnea beneficiam do tratamento utilizando o método de reticulação.

A reticulação da córnea é realizada aplicando uma anestesia local da córnea para produzir o desgaste do epitélio da córnea (desepitelização) possuindo um diâmetro de 8-9 mm. Isto é seguido por uma instilação frequente de uma solução oftálmica à base de riboflavina a 0,1% seguida, após 15 minutos, por irradiação com um emissor de ultravioleta (UV-A) durante 5 minutos, e depois por nova instilação e nova irradiação durante um total de 6 ciclos (30 minutos no total).

A riboflavina, em particular fosfato de riboflavina, que é normalmente utilizada na reticulação da córnea, é uma molécula hidrofílica de fotossensibilização e foto-polimerização com uma fraca capacidade para difusão através do epitélio e desse modo alcançando o estroma da córnea. É por isso necessário facilitar a sua absorção e inibir completamente o estroma da córnea antes de começar a

irradiação com UV-A, através da remoção do epitélio da córnea (deseptelização). Este processo pode criar, embora raramente, complicações ao nível da córnea, dor, adicionalmente a ser um método que torna a tarefa do oculista mais difícil.

Seria por isso desejável melhorar a absorção de riboflavina, sem ter que recorrer à deseptelização da córnea, obtendo desse modo uma reticulação da córnea não invasiva com eliminação ou redução da anestesia e consequente cura rápida sem dor ou possíveis complicações.

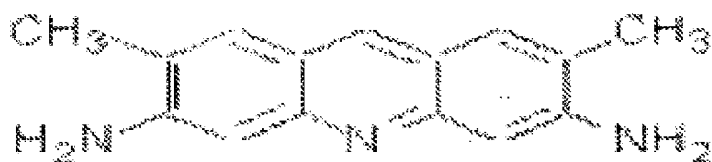
Além disso, seria desejável prever compostos que permitem a facilidade da absorção epitelial mas são fornecidos com atividade igual ou superior à riboflavina na determinação da fotossensibilização e fotopolimerização das fibrilhas do colagénio; os referidos compostos devem ser ativados preferencialmente a intensidades de luz próximas do visível de modo a sobrepor os efeitos prejudiciais de ciclos repetidos de radiação de UV necessários para a ativação da riboflavina.

Verificou-se agora surpreendentemente que pela administração na córnea de composições oftálmicas contendo intensificadores escolhidos entre: bio-ativadores (*i.e.*, substâncias que favorecem a passagem da riboflavina ou de outras substâncias de fotossensibilização e fotopolimerização através do epitélio da córnea, permitindo a absorção pelo próprio estroma da córnea), nomeadamente EDTA associado a trometamina, e/ou foto-ativadores (*i.e.*, substâncias fotossensibilizadoras e de fotopolimerização que

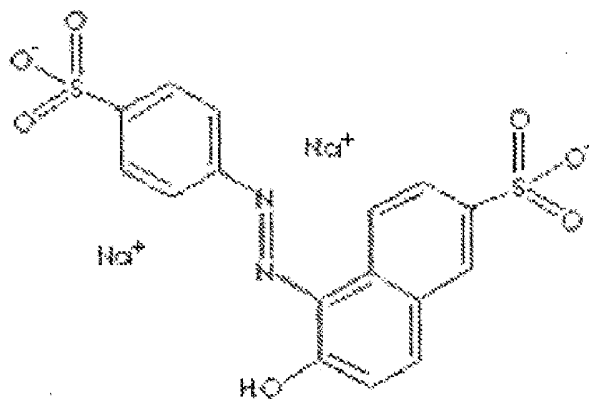
podem ser rapidamente absorvidas pelo epitélio e que, como a riboflavina, também podem ser ativadas pela luz para formar reticulação da córnea), nomeadamente os corantes amarelo de acridina, amarelo de quinidina, azul de metileno, e eritrosina, cujas estruturas são apresentadas abaixo:

amarelo de acridina:

absorção útil: 460 nm

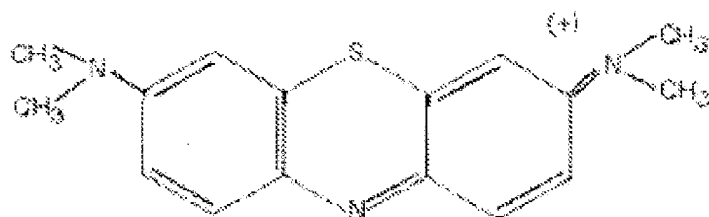


amarelo de quinidina



azul de metileno

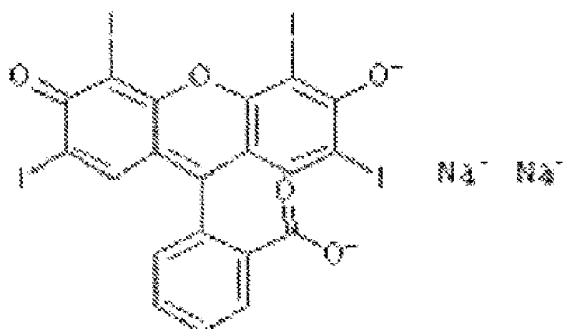
absorção útil: 668 nm



eritrosina B

2',4',5',7'-Tetraiodofluoresceína em sal dissódico

Absorção: 525 nm



Fórmula Molecular: $C_{20}H_6I_4Na_2O_5$

Peso Molecular: 879,86

associada a riboflavina, é obtida uma reticulação da córnea melhorada através de uma irradiação próxima do visível que é menos lesiva, sem qualquer necessidade de desepitelização.

A presente invenção prevê portanto a utilização dos ativadores aqui descritos, seja isoladamente ou misturados em conjunto com variações, com riboflavina, para a preparação de composições oftálmicas para serem utilizadas para reticulação em ceratocone ou noutras ectasias da córnea.

Os ativadores de acordo com a presente invenção podem ser utilizados para aplicação diretamente na córnea para reticulação de ceratocone ou outras ectasias da córnea sem apresentar citotoxicidade.

Formando um outro tema da presente invenção estão as composições oftálmicas que contêm os ativadores mencionados acima, possivelmente associadas a riboflavina; a referida

composição oftálmica pode ser preparada de acordo com técnicas conhecidas e pode conter em particular:

- um ou mais bio-ativadores com um ou mais foto-ativadores e possivelmente riboflavina;
- um ou mais bio-ativadores com possivelmente riboflavina;
- um ou mais foto-ativadores com possivelmente riboflavina.

Após a administração ocular das composições acima descritas contendo apenas um ou mais bio-ativadores ou mesmo um ou mais foto-ativadores, pode ser aplicada diretamente à córnea possivelmente uma solução de uma ou mais substâncias de fotossensibilização e fotopolimerização, em particular riboflavina.

Os bio-ativadores da presente invenção estão presentes em quantidades apropriadas em todas as composições descritas acima escolhidas entre 0,001% em peso e 5% em peso em relação à composição.

Em particular a capacidade de ativação da presente formulação depende principalmente da associação do EDTA e da trometamina uma vez que os dois compostos formam, em conjunto, um par de iões entre o carboxilo não salificado por EDTA e a trometamina que possui uma capacidade de penetração na membrana notável.

Os dados experimentais demonstraram que, se a trometamina está presente preferencialmente entre 0,05% em

peso e 0,5% em peso, e o EDTA está presente preferencialmente entre 0,05% em peso e 0,5% em peso, a absorção da riboflavina é imediata.

As substâncias de fotossensibilização e fotopolimerização (foto-ativadores), entre as quais riboflavina, da presente invenção são utilizadas em quantidades apropriadas selecionadas entre 0,001% em peso e 1% em peso em relação à composição.

Além disso, a riboflavina preferencialmente utilizada na presente invenção é fosfato de riboflavina em quantidades apropriadas em todas as composições descritas acima; em particular está presente preferencialmente entre 0,05% em peso e 0,3% em peso da composição da presente invenção.

As composições oftálmicas da presente invenção podem ser preparadas na forma técnica de colírios, gotas para os olhos, lavagens oculares, pomadas, e em qualquer dos casos em todas as formas da técnica farmacêutica que permitem uma aplicação da córnea de acordo com técnicas conhecidas; são aqui apresentados a baixo exemplos fornecidos a título ilustrativo. As formulações são apresentadas abaixo, a dosagem dos componentes individuais são expressas em percentagem em peso.

EXEMPLO 1

SOLUÇÃO DE PERMEABILIZAÇÃO Dextrano T500 EDTA 0,1% Polisorbato 80 1% Trometamina 0,1%	3
Ingredientes	% p/p
Dextrano T500	15
EDTA de Sódio	0,1
Polisorbato 80 1%	1
Trometamina	0,1
Fosfato de sódio monobásico di-hidratado	0,067
Fosfato de sódio dibásico di-hidratado	0,285
NaCl	0,00
Água destilada	Até 100 g
Isotonicidade: hipotónico	142 MOs
PH	7,2
Esterilizado por filtração	Sim

EXEMPLO 2

SOLUÇÃO DE PERMEABILIZAÇÃO Dextrano T500 EDTA 0,1% Trometamina 0,1%	4
Ingredientes	% p/p
Fosfato de riboflavina di-hidratado em sal de sódio	0,147
Dextrano T500	15
EDTA de Sódio	0,1
Trometamina	0,1
Fosfato de sódio monobásico di-hidratado	0,067

Fosfato de sódio dibásico di-hidratado	0,285
NaCl	0,00
Água destilada	Até 100 g
Isotonicidade: hipotónico	142 MOs
PH	7,2
Esterilizado por filtração	Sim

EXEMPLO 3

SOLUÇÃO DE PERMEABILIZAÇÃO	5
Dextrano T500	
EDTA 0,1% Trometamina 0,1%	
Ingredientes	% p/p
Dextrano T500	15
EDTA de Sódio	0,2
Trometamina	0,2
Fosfato de sódio monobásico di-hidratado	0,067
Fosfato de sódio dibásico di-hidratado	0,285
NaCl	0,00
Água destilada	Até 100 g
Isotonicidade: hipotónico	142 MOs
PH	7,2
Esterilizado por filtração	Sim

Note-se que, quando a concentração de trometamina é aumentada, é necessário aumentar o NaH_2PO_4 suficientemente de modo a garantir um pH de 7-7,2.

EXEMPLO 4

Preparação FOSFATO DE RIBOFLAVINA 0,147 p/p Dextrano T500 Amarelo de Quinolina 0,050%	E
Ingredientes	% p/p
Fosfato de riboflavina di-hidratado em sal de sódio	0,147
Dextrano T500	20
Amarelo de quinolina	0,050
Fosfato de sódio monobásico di-hidratado	0,067
Fosfato de sódio dibásico di-hidratado	0,285
NaCl	0,00
Água destilada	Até 100 g
Isotonicidade: hipotónico	139 mMOs
PH	7,2
Esterilizado por filtração	Sim

EXEMPLO 5

Preparação HIPOTÓNICA FOSFATO DE RIBOFLAVINA 0,147 p/p Dextrano T500 Amarelo de Acridina 0,050%	F
Ingredientes	% p/p
Fosfato de riboflavina em sal de sódio di-hidratado	0,147
Dextrano T500	20
Amarelo de acridina	0,050
Fosfato de sódio monobásico di-hidratado	0,067
Fosfato de sódio dibásico di-hidratado	0,285

NaCl	0,00
Água destilada	Até 100 g
Isotonicidade: hipotónico	139 mMOs
PH	7,1
Esterilizado por filtração	Sim

EXEMPLO 6

Preparação HIPOTÓNICA FOSFATO DE RIBOFLAVINA 0,147 p/p Dextrano T500 Eritrosina B 0,050%	G
Ingredientes	% p/p
Fosfato de riboflavina em sal de sódio di-hidratado	0,147
Dextrano T500	20
Eritrosina B	0,050
Fosfato de sódio monobásico di-hidratado	0,067
Fosfato de sódio dibásico di-hidratado	0,285
NaCl	0,00
Água destilada	Até 100 g
Isotonicidade: hipotónico	139 mMOs
PH	7,1
Esterilizado por filtração	Sim

EXEMPLO 7

Preparação HIPOTÓNICA FOSFATO DE RIBOFLAVINA 0,147 p/p Dextrano T500 Azul de metileno 0,050%	H
Ingredientes	% p/p
Fosfato de riboflavina em sal de sódio di-hidratado	0,147
Dextrano T500	20
Azul de metileno	0,050
Fosfato de sódio monobásico di-hidratado	0,067
Fosfato de sódio dibásico di-hidratado	0,285
NaCl	0,00
Água destilada	Até 100 g
Isotonicidade: hipotónico	139 mMOs
PH	7,1
Esterilizado por filtração	Sim

Deve salientar-se que as formulações 1-7 também podem ser isotónicas ou mesmo hipertónicas com a adição de cloreto de sódio suficiente (ou outro osmolito) para alcançar esse objetivo.

Lisboa, 6 de Maio de 2014

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de EDTA associado a trometamina, e/ou um ou mais fotoativadores escolhidos entre: amarelo de acridina, amarelo de quinidina, azul de metileno, eritrosina, para a preparação de composições oftálmicas para o método de reticulação da córnea no tratamento do ceratocone ou de outros distúrbios ectásicos da córnea, em que a composição compreende riboflavina ou fosfato de riboflavina.

2. Utilização de acordo com a reivindicação 1 em que os bio-ativadores estão presentes numa quantidade escolhida entre 0,0001-5% em peso, em relação à composição, em particular o EDTA está entre 0,001 e 1% em peso, a trometamina está entre 0,001 e 2% em peso.

3. Utilização de acordo com a reivindicação 2, em que o EDTA está presente numa quantidade entre 0,05 e 0,5% em peso e a trometamina numa quantidade entre 0,05 e 0,5% em peso.

4. Utilização de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, em que os foto-ativadores estão presentes numa quantidade entre 0,001 e 1% em peso, e o fosfato de riboflavina está presente numa quantidade entre 0,05 e 0,3% em peso.

5. Utilização de acordo com qualquer das Reivindicações 1 a 4, em que o fosfato de riboflavina está presente numa quantidade entre 0,05 e 0,3% em peso.

6. Composição oftálmica que compreende EDTA associado a trometamina, e/ou um ou mais fotoativadores selecionados de

entre: amarelo de acridina, amarelo de quinidina, azul de metileno, eritrosina, para utilização no método de reticulação da córnea no tratamento do ceratocone ou de outros distúrbios ectásicos da córnea, em que o EDTA associado a trometamina está presente com um ou mais foto-ativadores e riboflavina, ou em que o EDTA associado a trometamina está presente com riboflavina, ou em que um ou mais foto-ativadores estão presentes com riboflavina.

7. Composição para utilização de acordo com a Reivindicação 6 em que os bio-ativadores estão presentes numa quantidade selecionada entre 0,0001-5% em peso em relação à composição, em particular o EDTA está entre 0,001 e 1% em peso, a trometamina está entre 0,001 e 2% em peso.

8. Composição para utilização de acordo com a Reivindicação 7, em que o EDTA está presente numa quantidade entre 0,05 e 0,5% em peso e a trometamina numa quantidade entre 0,05 e 0,5% em peso.

9. Composição para utilização de acordo com qualquer uma das Reivindicações 6 a 8, em que os foto-ativadores estão presentes numa quantidade entre 0,001 e 1% em peso, e o fosfato de riboflavina está presente numa quantidade entre 0,05 e 0,3% em peso.

10. Composição para utilização de acordo com qualquer uma das Reivindicações 7 a 9, em que o fosfato de riboflavina está presente numa quantidade entre 0,05 e 0,3% em peso.

11. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5, em que a composição oftálmica é um colírio.

12. Composição para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 6-10, em que a composição é um colírio.

Lisboa, 6 de Maio de 2014

RESUMO

**UTILIZAÇÃO DE EDTA+TROMETAMINA OU DE FOTOATIVADORES,
ASSOCIADOS A RIBOFLAVINA PARA RETICULAÇÃO DA CÓRNEA NO
TRATAMENTO DE CERATOCONE OU DE OUTROS DISTÚRBIOS ECTÁSICOS
DA CÓRNEA**

É aqui descrita a utilização de ativadores com possivelmente riboflavina, assim como as composições correspondentes para o tratamento de ceratocone ou outros distúrbios ectásicos da córnea através do método da reticulação da córnea.