

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 827 426**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/685** (2006.01)  
**A61K 31/164** (2006.01)  
**A61K 31/4415** (2006.01)  
**A61K 31/51** (2006.01)  
**A61K 31/714** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 47/36** (2006.01)  
**A61P 27/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2016** E 16161188 (4)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.09.2020** EP 3072503

54 Título: **Composición oftálmica para la protección corneal**

30 Prioridad:

**26.03.2015 IT RM20150128**

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

**21.05.2021**

73 Titular/es:

**D.M.G. ITALIA SRL (100.0%)**  
**Via Laurentina Km. 26,700**  
**00071 Pomezia (Rome), IT**

72 Inventor/es:

**MERCURI, LUIGI**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

**ES 2 827 426 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**

Composición oftálmica para la protección corneal

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere al campo farmacéutico aplicado al tratamiento protector de la córnea ocular. La presente invención encuentra aplicación en particular en el campo de la terapia preventiva para la conservación, y en el tratamiento para la recuperación, del buen estado fisiológico y las invenciones del epitelio corneal.

10

**Antecedentes de la invención**

El epitelio corneal es la capa más exterior de las cinco que constituyen en total la córnea, siendo las otras capas la membrana de Bowman, el estroma, la membrana de Descemet y el endotelio: está en contacto con la película lagrimal y es esencial para la integridad de la córnea.

15

Una alteración del epitelio corneal (epiteliopatía corneal) puede provocar dolor y la sensación desagradable de la presencia de un cuerpo extraño, normalmente arena, en el ojo, que aumenta al abrir y cerrar los párpados. El dolor se debe a las discontinuidades creadas en el epitelio, que dejan al descubierto las terminaciones nerviosas que, a su vez, resultan dañadas. La alteración del epitelio corneal también puede provocar visión borrosa. Además, una lesión de la integridad de la córnea hace que la córnea y todo el ojo sean más vulnerables a la infección. Finalmente, el daño de las fibras nerviosas expone la córnea a lesiones neurotróficas que tienden a hacerse crónicas.

20

Las causas de la epiteliopatía corneal son diversas: distrofias corneales adquiridas, inflamación corneal, conjuntivitis alérgica, alteraciones de la película lagrimal, tal como el síndrome de Sjogren. Este último estado afecta a la glándulas lagrimales que reducen la secreción de lágrimas y entonces, el epitelio corneal que ya no está protegido y lubricado de manera óptima, se seca y degenera. Siempre que se establece una lagrimación deficiente y, por tanto, una protección disminuida del epitelio, se producen más fácilmente daños y lesiones provocadas, por ejemplo, por cuerpos extraños en el ojo, el viento, el uso de jabones o champús no neutros, cosméticos, etc. Otros sujetos expuestos a alto riesgo de epiteliopatía corneal son los que usan lentes de contacto, conductores de motocicletas que no usan gafas protectoras, mujeres posmenopáusicas que padecen el síndrome del ojo seco. El uso inapropiado de las lentes de contacto puede provocar daño epitelial: si se usan durante demasiado tiempo pueden provocar suministro de oxígeno reducido (hipoxia), creando un edema epitelial. En caso de alteración del lagrimeo, la lente de contacto puede provocar microtraumatismos en la superficie exterior transparente del ojo.

25

30

35

En todos estos casos, la terapia puede basarse en la simple administración de lágrimas artificiales, antibióticos tópicos y agentes reepitelizantes.

40

45

La alfa-gliceril-fosforil-colina (alfa-GPC), también conocida como alfoscerato de colina, se ha usado durante mucho tiempo en terapia como precursor de acetilcolina y fosfatidilcolina. La razón del uso de la misma es doble: por un lado aumenta el contenido de acetilcolina en el cerebro y los procesos de memoria relacionados, por otro lado promueve la síntesis derivada de fosfatidilcolina y esfingolípidos, mejorando el trofismo de las membranas neuronales y las vainas de mielina. Por tanto, la alfa-GPC se usa como complemento para tratar trastornos cognitivos asociados con la aparición de la enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, ataque cardíaco o demencia. Sin embargo, se cree que la alfa-GPC puede estimular de manera natural la secreción de la hormona del crecimiento y del factor trófico IGF-1, dando como resultado un aumento de la masa y el rendimiento musculares, una mejor capacidad de recuperación y un retraso de la sarcopenia debida al envejecimiento.

50

55

La solicitud de patente internacional WO 2012/073191 (documento US 2012/0135087) divulga el uso de composiciones tópicas que contienen la alfa-GPC para mantener y restablecer la integridad de diversos tipos de membranas mucosas, incluyendo la mucosa ocular, en algunas realizaciones también implica la presencia de hialuronato de sodio. Esta invención se basa en el concepto de "sinergia reológica" entre la GPC y el hialuronato que, cuando se mezclan entre sí, dan como resultado formulaciones con viscosidades que aumentan la permanencia de los compuestos individuales en el ojo y más tarde sus propiedades terapéuticas.

60

La invención divulgada en la solicitud de patente internacional WO 2003/049747 se refiere a una composición farmacéutica que contiene al menos pantenol y/o ácido pantoténico, ácido hialurónico y/o hialuronato, y opcionalmente adyuvantes farmacéuticos. La invención se refiere además al uso de la composición farmacéutica para tratar disfunciones oftalmológicas y/o rinológicas.

65

Sin embargo, en el campo de la tecnología relativa, todavía se siente la necesidad de composiciones oculares originales en comparación con las del estado de la técnica para la protección del epitelio corneal.

A este respecto, es interesante observar que según las enseñanzas de la técnica anterior es posible aumentar la síntesis de fosfatidilcolina corneal mediante la administración de sus precursores metabólicos exógenos, tales como GPC y citicolina (CTP-colina). El experto en el campo que desee aumentar la síntesis de fosfatidilcolina mediante

terapias corneales tópicas que permitan rutas metabólicas más eficaces y alternativas, no puede encontrar las divulgaciones apropiadas. Por tanto, el problema que ha de resolverse es identificar formulaciones corneales innovadoras, que puedan actuar por vía tópica sobre vías metabólicas aún no exploradas y que pueden mejorar potencialmente el trofismo corneal.

5

### Descripción de las figuras

La figura 1 es el diagrama que muestra la variación del número de fibras nerviosas tal como se revela en imágenes de IVCM de los dos grupos sometidos a prueba.

10

La figura 2 es el diagrama que muestra la variación del número de formaciones en forma de perla en 1 mm de fibra nerviosa tal como se revela en imágenes de IVCM de los dos grupos sometidos a prueba.

15

La figura 3 muestra el análisis morfológico del epitelio corneal mediante microscopía confocal *in vivo* (IVCM), que muestra en particular la presencia de alteraciones del epitelio superficial con células que tienen un núcleo sobre-reflectante y un edema estromal moderado con queratocitos activados sobre-reflectantes en la zona de incisión.

20

La figura 4 muestra el análisis morfológico del epitelio corneal mediante microscopía confocal *in vivo* (IVCM), que muestra en particular las innervaciones típicas del tejido.

### Descripción detallada de la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar una composición oftálmica según la reivindicación 1, que comprende la asociación de alfa-gliceril-fosforil-colina, factores vitamínicos y provitamínicos del grupo B, y al menos un agente modificador de las propiedades reológicas de la composición, y dicha composición oftálmica para su uso en el tratamiento del epitelio corneal, tal como distrofias corneales adquiridas, inflamaciones corneales, conjuntivitis alérgica, alteraciones de la película lagrimal, reducción de la secreción lagrimal, microtraumatismos, traumatismos por lentes de contacto, traumatismo después de cirugía refractiva, úlceras corneales.

25

30

Los factores vitamínicos y provitamínicos de la composición según la invención son los del grupo B, y son la vitamina B6, la vitamina B12 y el D-pantenol. El D-pantenol presente en la formulación favorece la producción de triglicéridos necesarios para la síntesis de fosfolípidos, mientras que la adición de vitamina B6 impide la acumulación de homocisteína, derivado metabólico citotóxico, permitiendo su transformación en el compuesto protector glutatión.

35

Según la invención, el agente reológico presente en la composición es: un derivado de celulosa, carboximetilcelulosa (CMC), hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, poli(alcohol vinílico) (PVA) y sus derivados, goma xantana, un polímero termogelificante, el copolímero EG56 (copolímero Bis-Metoxi PEG-13, PEG-438/PPG-110 SMDI), ácido hialurónico o una sal del mismo.

40

En una realización particularmente preferida, el agente reológico es ácido hialurónico, o una sal del mismo. La alta viscosidad y la alta capacidad para unirse al agua del ácido hialurónico en la asociación de la composición es capaz de proteger y lubricar la superficie ocular.

45

La composición según la invención tiene una viscosidad que oscila entre 6,2 y 8,2 cSt, preferiblemente la composición tiene una viscosidad de 7,2 cSt.

50

Por tanto, la composición según la invención, por la sinergia de sus componentes, proporciona un producto oftálmico específico capaz de proteger la córnea y ejerce un efecto neurotrófico particularmente significativo. Está indicada en caso de que sea necesaria una acción neurotrófica a nivel del tejido corneal, incluso en presencia de acontecimientos traumáticos. Tal efecto neurotrófico se une a y potencia la acción de las vitaminas y provitaminas B que favorecen el proceso de replicación y reconstrucción de las células epiteliales. Estos efectos complementan sinérgicamente la acción de la alfa-gliceril-fosforil-colina que, como precursor y metabolito natural de los fosfolípidos, facilita la formación de nuevas células y la función de restablecimiento de la piel, restableciendo la estructura química de las membranas celulares.

55

El uso de la composición según la invención permite restablecer el equilibrio natural del epitelio corneal, para corregir y eliminar los efectos de alteración del tejido que tienen que proteger la córnea de agentes externos, y ayuda a impedir las molestias oculares debidas a diversas causas.

60

Las propiedades protectoras de la composición según la invención se deben al efecto sinérgico del ácido hialurónico, alfa-gliceril-fosforil-colina, vitamina B6, B12 y D-pantenol.

65

Cien gramos de la composición oftálmica según la invención comprenden ácido hialurónico, o una sal del mismo, en una cantidad variable de entre 0,01 y 1 g, preferiblemente 100 g de composición comprenden 0,15 g de ácido hialurónico, o una sal del mismo.

La cantidad de D-pantenol presente en 100 g de composición oftálmica varía entre 0,1 y 2,0 g, preferiblemente 100 g de la composición comprenden una cantidad de D-pantenol igual a 1,0 g.

5 La cantidad de alfa-gliceril-fosforil-colina presente en 100 g de composición oftálmica varía entre 0,01 y 1,0 g, preferiblemente 100 g de composición comprenden una cantidad de alfa-gliceril-fosforil-colina igual a 0,2 g.

10 Cien gramos de la composición oftálmica según la invención comprenden vitamina B6 y vitamina B12, cada una en una cantidad variable de desde 0,001 hasta 0,01 g, preferiblemente la vitamina B6 y la vitamina B12 están presentes en 100 g de composición en una cantidad de 0,002 g cada una.

15 Los principios activos que constituyen la mezcla usada en la presente invención, en particular el ácido hialurónico, o sus sales, y la alfa-gliceril-fosforil-colina, ya se conocen por sus capacidades individuales de aporte de viscosidad, lubricantes y de restablecimiento de la piel, sin embargo la enseñanza innovadora según la invención es que la combinación de tales principios activos, y en particular la contribución de las vitaminas del grupo B, dota al producto final de una eficacia superior a la esperada. Esto se ha demostrado experimentalmente, en particular con respecto a sujetos para los que los tratamientos llevados a cabo con los principios activos individuales han demostrado ser insatisfactorios.

20 Además de la asociación de ácido hialurónico, alfa-gliceril-fosforil-colina, vitamina B6, B12 y pantenol, la composición oftálmica para la protección de la córnea según la invención comprende además, según una realización de tal composición oftálmica, al menos uno o más excipientes, disolventes, conservantes, reguladores de la acidez, agentes quelantes, agentes osmóticos y estabilizadores del pH farmacéuticamente aceptados.

25 Según la invención, puede usarse cualquier sistema tamponante conocido por el experto útil para estabilizar el valor del pH en la composición final, preferiblemente se usa el sistema fosfato de sodio monobásico/dibásico.

La composición oftálmica según la invención tiene un valor de pH de entre 7,0 y 7,5, preferiblemente es una composición tamponada isotónica que tiene un pH de 7,20.

30 La composición oftálmica según la invención tiene una densidad de entre 1,000 y 1,05 g/ml, preferiblemente tiene una densidad de 1,015 g/ml.

35 La osmolalidad de la composición según la invención está oscilando entre 250 y 350 mOsm/Kg, preferiblemente la composición tiene una osmolalidad de 300 mOsm/Kg. La composición según la invención está en una forma adecuada para aplicarse por vía tópica en el ojo, teniendo en forma líquida diversos niveles de viscosidad, tal como disolución, gotas, gel, pomada, crema, pasta.

40 Ahora se ilustrará la invención con referencia a ejemplos de formulación y ensayos experimentales no limitativos descritos a continuación.

Ejemplo 1 – Disolución oftálmica

En una realización particularmente preferida de la invención, 100 g de composición tienen la siguiente formulación:

Componente:	Cantidad (g)
Sal de sodio de ácido hialurónico	0,15
D-pantenol	1,00
Vitamina B6 (clorhidrato de piridoxina)	0,002
Vitamina B12 (cianocobalamina)	0,002
Alfa-gliceril-fosforil-colina	0,2
Microglicina-50	0,004
Sal de sodio de EDTA	0,10
Hidróxido de potasio	0,006
Fosfato de sodio monobásico	0,15
Fosfato de sodio dibásico	0,40
Cloruro de sodio	0,48
Agua destilada	97,506

45

Ejemplo 2 – Estabilidad

50 Se evaluó la estabilidad de la composición según la invención que tiene la formulación expuesta en el ejemplo 1 en condiciones experimentales de envejecimiento acelerado durante un periodo de seis meses, a intervalos de 30 días, observando los parámetros fisicoquímicos y microbiológicos indicados en la tabla a continuación.

Tiempo	Aspecto	pH	Viscosidad a 25°C	Densidad a 20°C	Osmolalidad (mOsm/Kg)
--------	---------	----	-------------------	-----------------	-----------------------

			(cSt)	(g/ml)	
T <sub>0</sub>	disolución transparente, viscosa, de color rosa e inodora	7,20	7,68	1,010	302
T <sub>30</sub>	disolución transparente, viscosa, de color rosa e inodora	7,18	7,55	1,011	307
T <sub>60</sub>	disolución transparente, viscosa, de color rosa e inodora	7,23	7,10	1,011	311
T <sub>90</sub>	disolución transparente, viscosa, de color rosa e inodora	7,17	7,06	1,010	317
T <sub>120</sub>	disolución transparente, viscosa, de color rosa e inodora	7,17	6,40	1,010	322
T <sub>180</sub>	disolución transparente, viscosa, de color rosa e inodora	7,16	6,76	1,010	328

Ejemplo 3 – Microscopía confocal *in vivo* corneal de la córnea humana después de la administración de la composición en pacientes que se someten a cirugía de cataratas.

## 5 Fundamento

La cirugía de cataratas puede dar como resultado molestias oculares determinadas por una multiplicidad de factores tales como traumatismo quirúrgico, terapias locales preexistentes y problemas no reconocidos de la superficie ocular. Las incisiones quirúrgicas son sin duda una de las causas de las alteraciones de la superficie ocular relacionadas con discontinuidades del componente nervioso corneal y la alteración epitelial (1). La microscopía confocal *in vivo* (IVCM) es un procedimiento diagnóstico que permite evaluar trastornos de la córnea y la conjuntiva, ya que proporciona detalles de las estructuras oculares a nivel celular (2). Representa una técnica de investigación útil para evaluar los procesos que acompañan a los cambios posoperatorios que se producen en las incisiones corneales.

El fin del estudio es describir mediante IVCM los efectos de la composición tópica que comprende alfa-gliceril-fosforil-colina y D-pantenol como en el ejemplo 1 sobre la morfología del tejido corneal adyacente a la incisión en pacientes que se someten a cirugía de cataratas.

## 20 Métodos

Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado y ciego en 40 ojos de 40 pacientes que se sometieron a facoemulsificación convencional con implantación intraocular de lente plegable (LIO) en el saco capsular en el Departamento de Oftalmología Quirúrgica de la Universidad de Siena. Todos los pacientes incluidos dieron su consentimiento para el estudio.

Todos los pacientes recibieron como tratamiento profiláctico para endoftalmitis un antibiótico tópico de quinolona de tercera generación comenzando el tratamiento tres días antes de la cirugía y durante una semana después de la cirugía; para la profilaxis del edema macular cistoide, todos los pacientes recibieron colirio de AINE comenzando 3 días antes de la cirugía y durante 20 días después de la cirugía. Además, se usó una asociación tópica de antibiótico-esteroide durante 20 días después de la cirugía.

Para llevar a cabo el estudio, se incluyeron pacientes que se sometieron a facoemulsificación con implantación de LIO en el saco capsular mediante inyector.

Del estudio se excluyeron los pacientes que recibieron intervenciones con incisiones mayores de 2,2 mm o con complicaciones intraoperatorias, los pacientes con distrofia corneal, con enfermedades de la superficie ocular, con historia clínica de uveítis, diabetes, inflamación posoperatoria, glaucoma o hipertensión ocular mayor de 21 mm Hg, los pacientes con terapia antiglaucomatosa tópica, y que usaban lentes de contacto; también se excluyeron los pacientes que al final de la intervención recibieron una sutura en el sitio de incisión.

Los pacientes incluidos se dividieron en 2 grupos de 20 pacientes cada uno.

El grupo 1 recibió el tratamiento tópico con la composición que comprende alfa-gliceril-fosforil-colina y D-pantenol que tiene la formulación según el ejemplo 1, 3 veces al día a partir del primer día después de la cirugía y continuó con el tratamiento durante 1 mes.

El grupo 2 recibió la terapia tópica posoperatoria basándose en la administración de un colirio de hialuronato de sodio 3 veces al día durante 1 mes.

Se evaluó cada paciente el día antes de la implantación quirúrgica de la LIO (nivel inicial), el día después de la implantación, y en los días 30°, 60° y 90° posoperatorios, el examen clínico del paciente se realizó mediante lámpara de hendidura, prueba de Schirmer, tiempo de ruptura (BUT) e IVCM (HRTII, módulo corneal Rostock, Heidelberg Eng.,

Alemania). Por tanto, todos los ojos de los pacientes se analizaron mediante microscopio confocal de barrido láser (HRT II, módulo corneal Rostock, Heidelberg Engineering, Alemania), usando una fuente de diodo láser a una longitud de onda de 670 nm. Las imágenes digitales resultantes miden 400  $\mu\text{m}$  x 400  $\mu\text{m}$ .

5 Todas las pruebas de IVCM las realizó el mismo operario con el fin de examinar la córnea periférica en un momento pre y posoperatorio. El examen se llevó a cabo bajo anestesia tópica usando oxibuprocaina y un colirio en gel (Recugel, B&L) instilado entre la cápsula de poli(metacrilato de metilo) y el objetivo del microscopio confocal en el fondo del saco conjuntival inferior. Durante el examen, se invitó a todos los pacientes a establecer un punto de fijación nasal para  
10 visualizar mejor la incisión y minimizar las distorsiones ópticas en la zona de incisión. Para cada ojo examinado se obtuvieron al menos 20 imágenes del epitelio corneal, el plexo nervioso subbasal y el estroma. Se evaluaron las imágenes más representativas. Se consideraron los siguientes parámetros:

- Densidad de los nervios de las fibras nerviosas temporales, definida como la suma de las fibras nerviosas presentes en una imagen.

15 - Número de formaciones en forma de perla a lo largo de 1 mm de fibra nerviosa.

También se realizó un análisis cualitativo de las alteraciones morfológicas de la capa epitelial, estromal y endotelial en la zona de incisión. Todas las intervenciones quirúrgicas las realizó el mismo cirujano: bajo anestesia tópica se creó un túnel corneal transparente temporal sin suturas de 2,2 mm; se tuvo un cuidado especial con la incisión. Se realizó una facoemulsificación convencional con implantación de LIO (SN60WF) en el saco capsular usando el sistema de inyección Monarch II con un cartucho con formato en C (Alcon, Texas, EE.UU.). Después de la cirugía, se realizó una hidratación estromal de las incisiones principal y lateral con una evaluación de la ausencia de fuga. Los resultados obtenidos por los dos grupos presentados como media y desviación estándar se sometieron a análisis estadístico a través del uso de la prueba de la t para datos no independiente con  $p < 0,05$ .

### Resultados

30 Después de la cirugía, se observó en ambos grupos un empeoramiento de la estabilidad de la superficie ocular, tal como se puso de manifiesto mediante las pruebas de BUT y Schirmer. En ambos grupos, durante el periodo de seguimiento, mejoraron progresivamente todos los parámetros, pero el uso de la composición según la invención que comprende alfa-gliceril-fosforil-colina y D-pantenol se asoció con una recuperación más rápida de la intervención caracterizada por una mejora más rápida de los signos y síntomas de la alteración de la superficie ocular.

35 La figura 1 muestra que después de la cirugía de cataratas, especialmente en el primer mes después de la cirugía, se produce una reducción significativa de la densidad de fibras nerviosas. En comparación con los valores preoperatorios en ambos grupos, es evidente una densidad de fibras nerviosas reducida. Sin embargo, el uso de la composición se asocia con una densidad de fibras nerviosas mayor a los 1 y 3 meses en comparación con el grupo de control (figura 1). En el grupo de control (grupo 2), el número de formaciones en forma de perla es mayor un mes después de la  
40 operación (figura 2). Treinta días después de la cirugía, el análisis morfológico de la incisión corneal ha resaltado la presencia de alteraciones del epitelio superficial mostrando células que tienen núcleo sobre-reflectante y un moderado, pero reducido, edema estromal todavía con queratocitos activados sobre-reflectantes en la zona de incisión, especialmente en el grupo 1 (figura 3). En el sitio de incisión se encuentran células endoteliales con morfología normal. El plexo nervioso subbasal presenta fibras serpenteantes, sobre-reflectantes y de número reducido (figura 4).

### Discusión

50 En los últimos años, la IVCM se ha usado cada vez más para estudiar los cambios morfológicos de la superficie ocular, ya que permite el análisis *in vivo* microestructural y no invasivo de la córnea humana y como consecuencia de sus alteraciones (4-5). La córnea es un tejido densamente innervado que recibe fibras nerviosas sensoriales y autónomas (simpáticas y parasimpáticas). Los procedimientos quirúrgicos del segmento anterior inducen daño iatrogénico a las estructuras nerviosas corneales asociado con alteraciones de la superficie ocular (3). Aunque el procedimiento quirúrgico de cataratas está muy normalizado, la experiencia del cirujano es un factor importante en la construcción del grabado. En el estudio, todas las incisiones las realizó el mismo cirujano en la parte temporal del ojo.

55 El objetivo de este estudio es comparar mediante IVCM los desenlaces clínicos y morfológicos en pacientes que se someten a cirugía de cataratas tratados mediante administración tópica de la composición según la invención y en un grupo de control de pacientes tratados con hialuronato de sodio. El estudio ha demostrado la eficacia de la composición en el sitio de incisión corneal, proporcionando también una evaluación sistemática y objetiva de la córnea basándose en parámetros que pueden analizarse cuantitativa y cualitativamente mediante imágenes. La cirugía de cataratas en el sitio de incisión implica una degeneración de las fibras nerviosas con reducción consiguiente de la densidad de los nervios (6). Un reciente estudio mostró una reducción significativa de las fibras nerviosas un mes después de la cirugía y un retorno a los valores preoperatorios 8 meses después de la cirugía (7). Se ha demostrado que la cirugía reduce a la mitad la densidad de las fibras nerviosas temporales y reduce en un 25-35% las centrales. El estudio ha demostrado que en la cirugía de cataratas las incisiones corneales producen alteraciones en la capa de fibras  
65 nerviosas y, por tanto, pueden ser responsables de los síntomas que a menudo acompañan a la evolución

5 posoperatoria. Además, se ha demostrado que el uso de una composición tópica que comprende alfa-gliceril-fosforil-colina y D-pantenol acelera la recuperación posoperatoria. Los cambios en la densidad de las fibras nerviosas resaltados por IVCM satisfacen los resultados clínicos obtenidos. Mediante la administración tópica de la composición según la invención pueden reducirse los síntomas mejorando el trofismo corneal y acelerando los mecanismos de reparación.

10 Los datos de IVCM se correlacionan y se conforman mediante signos y síntomas clínicos. Inmediatamente después de la cirugía, la sensibilidad corneal central se reduce en aproximadamente el 10% y la superficie ocular empeora tal como se demuestra mediante las pruebas de Schirmer y BUT (8). En el estudio, los resultados clínicos, incluyendo la prueba de BUT, han demostrado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con la composición según la invención y el grupo de control.

15 Un gran número de formaciones en forma de perla en las fibras nerviosas puede estar relacionada en cambio con la alta actividad metabólica en la reparación del daño epitelial. Por ejemplo, el gran número de estas formaciones observadas en el ojo seco podrían ser un intento por aumentar y compensar el tropismo epitelial alterado (5).

20 Los datos clínicos y la morfología, tal como se resalta en el estudio mediante IVCM, muestran un mejor patrón en el grupo tratado con la composición que comprende alfa-gliceril-fosforil-colina y D-pantenol en comparación con el grupo no tratado. En conclusión, el tratamiento tópico basado en la composición según la invención ha demostrado tolerarse bien, favoreciendo y estabilizando el proceso de reepitelización y capaz de acelerar y modular la reparación de la inervación corneal.

### Bibliografía

- 25 1. Paton D., Ryan S. Present Trends in Incision and Closure of the Cataract Wound. Miami: Highlights of Ophthalmology; 1973: 3-10.
- 30 2. Cavanagh H.D., *et al.* Clinical and diagnostic use of *in vivo* confocal microscopy in patients with corneal disease. Ophthalmology 1993; 100: 1444-54.
- 3 3. Oliveira-Soto L., Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. Cornea. 2001; 20: 374-384.
- 35 4. Grupcheva C. N., *et al.* Assessing the sub-basal nerve plexus of the living healthy human cornea by *in vivo* confocal microscopy. Clin Exp Ophthalmol. 2002; 30: 187-190.
- 5 5. Benitez del Castillo J. M., *et al.* An *in vivo* confocal masked study on corneal epithelium and subbasal nerves in patients with dry eye. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004; 45: 3030-3035.
- 40 6. Kohnen T., Koch D.D. Experimental and clinical evaluation of incision size and shape following forceps and injector implantation of a three-piece high refractive index silicone intraocular lens. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1998; 236: 922-928.
- 45 7. DeCilla S., *et al.* Corneal involvement in uneventful cataract surgery: an *in vivo* confocal microscopy study. Ophthalmologica 2014; 231:103-10.
8. Kelman C.D. Preface. En: Alio JL, Rodriguez Prats JL, Galal A, eds. MICS Micro-incision Cataract Surgery. Miami: Highlights of Ophthalmology; 2004.

## REIVINDICACIONES

1. Composición oftálmica que comprende una asociación de alfa-gliceril-fosforil-colina, factores vitamínicos y provitamínicos pertenecientes al grupo B y un agente reológico usado comúnmente en composiciones oftálmicas; en la que los factores vitamínicos y provitamínicos pertenecientes al grupo B son vitamina B6, vitamina B12 y D-pantenol; y
- 5
- en la que el agente reológico es: un derivado de celulosa, carboximetilcelulosa (CMC), hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, poli(alcohol vinílico) (PVA) y sus derivados, goma xantana, un polímero termogelificante, Bis-Metoxi PEG-13, copolímero de PEG-438/SMDI PPG-110, ácido hialurónico o una sal del mismo.
- 10
2. Composición oftálmica según la reivindicación 1, que comprende una asociación de alfa-gliceril-fosforil-colina, vitamina B6, vitamina B12, D-pantenol y ácido hialurónico o una sal del mismo.
- 15
3. Composición oftálmica según la reivindicación 1, en la que en 100 g de composición, la cantidad de agente reológico varía entre 0,01 y 1 g, la cantidad de D-pantenol varía entre 0,1 y 2,0 g, la alfa-gliceril-fosforil-colina está presente en una cantidad que oscila entre 0,01 y 1,0 g, y la cantidad de vitamina B6 y vitamina B12 oscila entre 0,001 y 0,01 g.
- 20
4. Composición oftálmica según la reivindicación 3, en la que en 100 g de la composición, la cantidad de agente reológico es de 0,15 g, la cantidad de D-pantenol es de 1,0 g, la alfa-gliceril-fosforil-colina está presente en una cantidad igual a 0,2 g, y cada vitamina está presente en una cantidad de 0,002 g.
- 25
5. Composición oftálmica según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque comprende además disolventes, conservantes, reguladores de la acidez, agentes quelantes, agentes osmóticos y estabilizadores del pH.
- 30
6. Composición oftálmica según la reivindicación 1 a 5, caracterizada porque tiene un valor de pH que oscila entre 7,0 y 7,5, una densidad que oscila entre 1,0 y 1,05 g/ml, osmolalidad que oscila entre 250 y 350 mOsm/Kg.
7. Composición oftálmica según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque tiene la siguiente formulación:
- 35
- |   |          |
|---|----------|
| Sal de sodio de ácido hialurónico       | 0,15 g   |
| D-pantenol                              | 1,00 g   |
| Vitamina B6 (clorhidrato de piridoxina) | 0,002 g  |
| 40 Vitamina B12 (cianocobalamina)       | 0,002 g  |
| Alfa-gliceril-fosforil-colina           | 0,2 g    |
| 45 Microglicina-50                      | 0,004 g  |
| Sal de sodio de EDTA                    | 0,10 g   |
| Hidróxido de potasio                    | 0,006 g  |
| 50 Fosfato de sodio monobásico          | 0,15 g   |
| Fosfato de sodio dibásico               | 0,40 g   |
| 55 Cloruro de sodio                     | 0,48 g   |
| Agua destilada                          | 97,506 g |
- 60
8. Composición oftálmica según las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque está en forma líquida adecuada para administración tópica en el ojo, con una viscosidad que oscila entre 6,2 y 8,2 cSt.
9. Composición oftálmica según las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en el tratamiento de trastornos del epitelio corneal.
- 65
10. Composición oftálmica para su uso según la reivindicación 9, en la que los trastornos del epitelio corneal son: distrofias corneales adquiridas, inflamación corneal, conjuntivitis alérgica, alteraciones de la película lagrimal,

reducción de la secreción lagrimal, microtraumatismos, traumatismos por lentes de contacto, traumatismo después de cirugía refractiva, úlceras corneales.

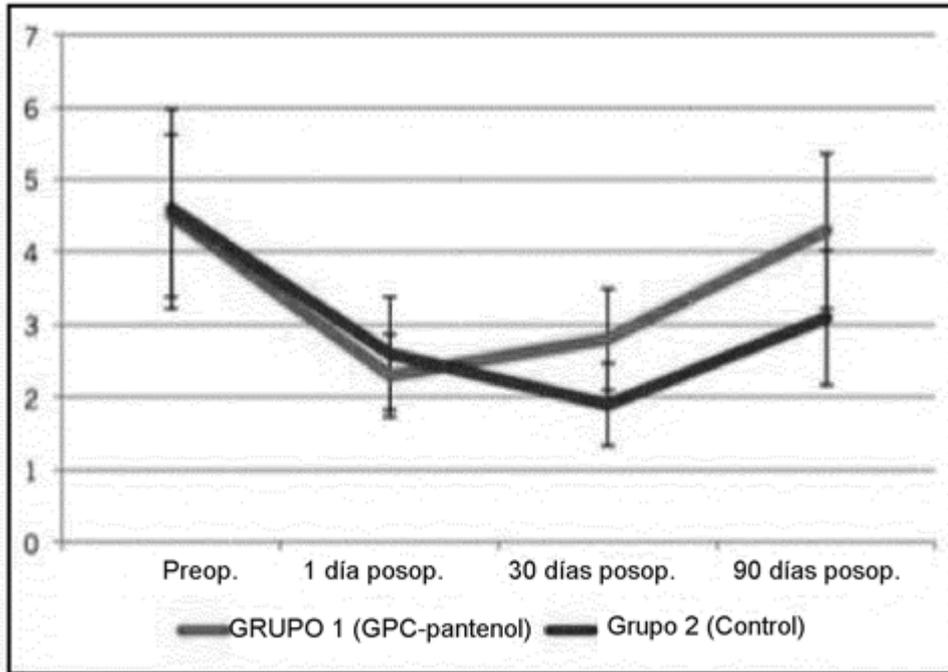


Figura 1

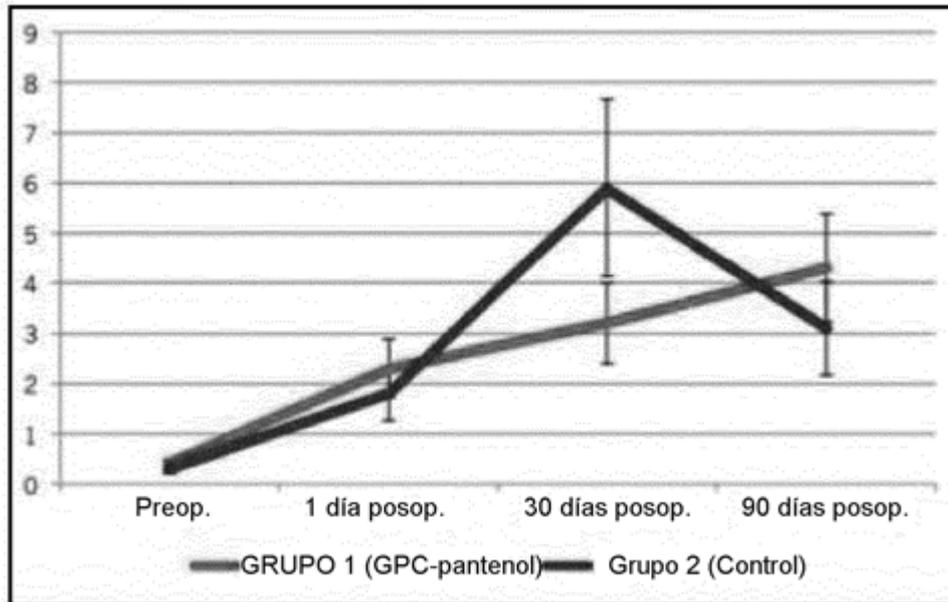


Figura 2

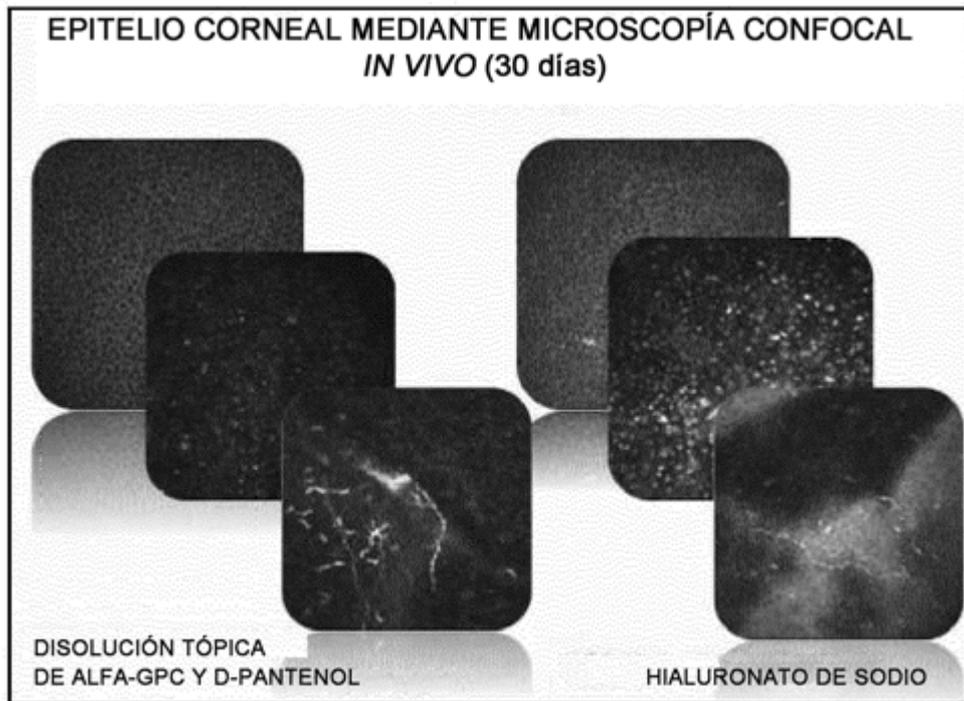


Figura 3

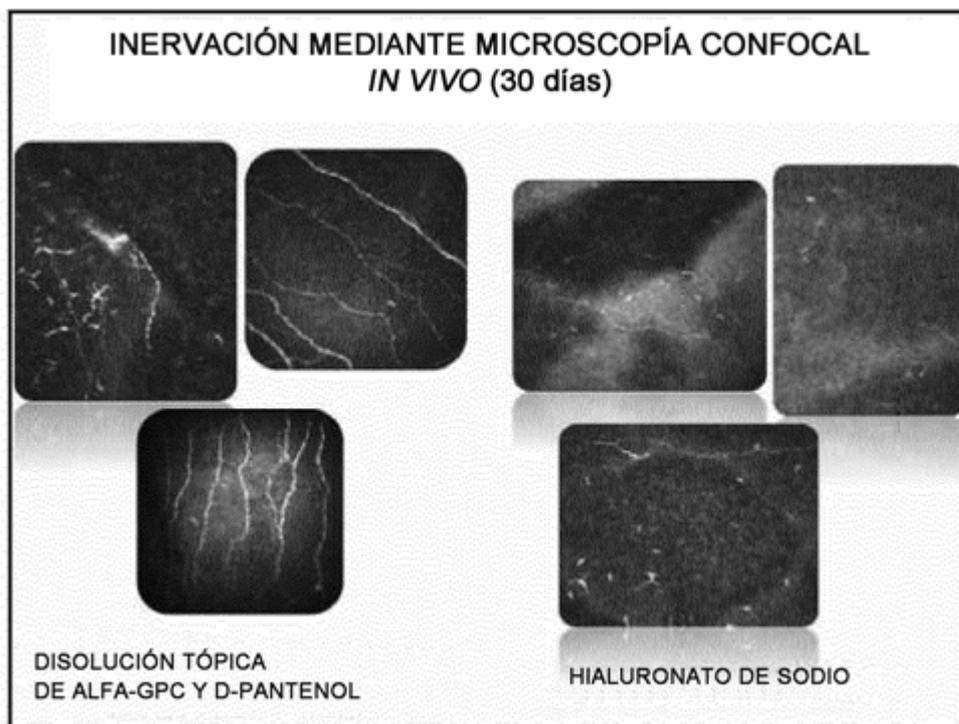


Figura 4