

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 886 723**

21 Número de solicitud: 202130717

51 Int. Cl.:

A61K 38/44 (2006.01)

A61K 31/728 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

23.07.2021

43 Fecha de publicación de la solicitud:

20.12.2021

71 Solicitantes:

**FUNDACIÓN PARA EL FOMENTO DE LA
INVESTIGACIÓN SANITARIA Y BIOMÉDICA DE
LA COMUNIDAD VALENCIANA (FISABIO) (33.0%)
Avda. de Catalunya, 21
46020 Valencia (Valencia) ES;
UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA
(22.0%);
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS. CSIC (22.0%);
UNIVERSIDAD CARDENAL HERRERA CEU SAN
PABLO (12.0%) y
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA (11.0%)**

72 Inventor/es:

**ESCOBAR BEDIA, Francisco Javier;
MAYORDOMO FEBRER, Aloma Tadea;
PINAZO DURÁN, María Dolores;
SABATER PICOT, María José y
SANZ GONZÁLEZ, Silvia María**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

54 Título: **COMPOSICIÓN BASADA EN LA ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE DE LA ENZIMA SUPERÓXIDO
DISMUTASA Y SU APLICACIÓN EN ENFERMEDADES OCULARES**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a la composición que contiene una enzima perteneciente al grupo de las superóxido dismutasas (SOD), o bien cualquier mimico de la SOD y similares junto con ácido hialurónico y EDTA. Dicha composición forma parte de una formulación farmacéutica la cual promueve o mantiene la salud ocular a través de la inhibición del daño celular y tisular producido por radicales libres, por lo que es útil en el tratamiento y/o prevención de enfermedades oculares que cursan con estrés oxidativo, o como coadyuvante de otros tratamientos actuales existentes, así como en tratamientos post-operatorios para tratar y/o prevenir reacciones adversas inflamatorias o de estrés oxidativo.

ES 2 886 723 A1

DESCRIPCIÓN

COMPOSICIÓN BASADA EN LA ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE DE LA ENZIMA SUPERÓXIDO DISMUTASA Y SU APLICACIÓN EN ENFERMEDADES OCULARES

SECTOR DE LA TÉCNICA

5

La presente invención se refiere a una composición que contiene una enzima perteneciente al grupo de las superóxido dismutasas (SOD), o bien cualquier mímico de la SOD, junto con ácido hialurónico y EDTA o cualquiera de sus sales. Dicha composición forma parte de una formulación farmacéutica la cual promueve o
10 mantiene la salud ocular a través de la inhibición del daño celular producido por radicales libres, por lo que es útil en el tratamiento o prevención de enfermedades oculares que cursan con estrés oxidativo, o como coadyuvante de otros tratamientos actuales existentes. De igual modo también es útil para uso post-operatorio de cirugía del segmento anterior ocular, y/o tratamiento láser en los que se produce una
15 respuesta inflamatoria y estrés oxidativo.

Por tanto, la presente invención pertenece al campo de la farmacología o química farmacéutica.

20 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Las consultas oftalmológicas atienden diariamente a un elevado número de pacientes que sufren enfermedades potencialmente causantes de discapacidad visual y ceguera, y otras muchas consultas por problemas oculares de muy diversa índole. Hay que
25 destacar aquellas que afectan a los errores refractivos (miopía, hipermetropía astigmatismo, presbicia), a superficie ocular (síndrome de ojo seco, queratocono, distrofias corneales), y las que afectan a la retina o al nervio óptico (retinopatías, accidentes vasculares retinianos, degeneración macular y/o neuropatías ópticas), así como patologías neurodegenerativas (glaucoma, distrofias retinianas hereditarias y
30 síndromes genéticos). Todos ellos, desde los más leves hasta los más graves, tienen en común procesos patogénicos tales como el estrés oxidativo, la inflamación y/o la apoptosis.

El estrés oxidativo surge cuando hay un desequilibrio entre la producción de las
35 especies reactivas del oxígeno (EROs) y la capacidad del sistema biológico de

contrarrestarlos (sistemas antioxidantes) en favor de las primeras. Es decir, el estrés oxidativo se debe al aumento de la actividad pro-oxidante y/o a la reducción de los mecanismos de defensa antioxidantes, o bien al fracaso de los mecanismos reparadores del daño oxidativo a nivel celular y tisular. En condiciones normales el oxígeno (O_2) se reduce tetravalentemente a H_2O . Sin embargo, la reducción incompleta del oxígeno genera EROs, entre ellas el anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$), el cual en presencia de metales (Fe, Cu, Cr, Ni) induce la formación del peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y radical hidroxilo (OH^{\cdot}) siendo estas especies de oxígeno muy nocivas para las células, tejidos, órganos y sistemas (Figura 1).

10

En este contexto, la enzima superóxido dismutasa SOD es la primera barrera de defensa frente a la agresión oxidativa, ya que ejerce un papel protector contra el estrés oxidativo catalizando la dismutación del radical altamente tóxico denominado anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$) en O_2 y H_2O_2 , el cual finalmente se transforma en un compuesto totalmente inocuo como el agua. Dado que se ha demostrado que el radical $O_2^{\cdot-}$ es un importante mediador del daño tisular y de la disfunción orgánica en diferentes procesos (i.e. inflamación, apoptosis, citotoxicidad/excitotoxicidad, angiogénesis), y puesto que la enzima SOD es un potente antioxidante capaz de bloquear la formación de radical $O_2^{\cdot-}$ se ha buscado elaborar una terapia para normalizar la actividad del sistema de detoxificación celular y disminuir los niveles de EROs a nivel ocular, basada en la actividad redox de la enzima SOD (S. Di Meo, T. Reed, P. Venditti, V. M. Victor, Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions, *Oxid. Med. Cell Longev.*, 2016, 2016: 1245049).

El uso de la enzima SOD para el tratamiento de enfermedades asociadas al estrés oxidativo es conocido en el estado del arte. De hecho, en antiguas invenciones se describe el uso de composiciones farmacéuticas conteniendo enzima SOD para administración tópica con objeto de prevenir y tratar enfermedades oculares (US2003/0228299). Además, en otras invenciones como la descrita en WO03/082081 se describe el uso de un compuesto (i.e. SOD) en administración tópica, intravítrea, y sistémica para reducir la cantidad de metabolitos de EROs y tratar así el daño intraocular.

Por otra parte, la administración de SOD por vía oral ha estado limitada debido a la

degradación de la enzima a través del tracto digestivo. Se sabe que la ruta de administración es un factor crítico en cualquier intervención terapéutica. Para superar este problema se ha descrito el uso de gliadina de trigo (un biopolímero o proteína que se encuentra en la harina de trigo) para proteger la enzima SOD de la degradación digestiva (GliSODinR (Isocell)). De hecho, se ha demostrado que la actividad catalítica de SOD es preservada por este biopolímero durante la administración oral, permitiendo su administración a través de esta vía (I. Vouldoukis, D. Lacan, C. Kamate, P. Coste, A. Calenda, D. Mazier, M. Conti, B. Dugas, *Journal of Ethnopharmacology*, 2004,94(1), 67-75).

5
10

En paralelo a la protección de tipo enzimático contra el estrés oxidativo también existen productos no enzimáticos, como los exógenos que se ingieren con la alimentación, entre los que destacan las vitaminas (A, C, E), los metales como Zn, Se, Mn, los carotenoides (luteína, zeaxantina), flavonoides (catequinas, quercetinas, antocianidinas), y los ácidos grasos omega 3, o como los endógenos entre los que destacan el glutatión y la coenzima Q10. Todos ellos se suelen emplear también como antioxidantes. En los documentos US2005/0032914, US2010/0159029 y WO2009/129859, se describen composiciones para administración oral de luteína, zeaxantina en combinación con otros productos antioxidantes los cuales protegen la visión, disminuyen la sintomatología de diversas enfermedades oculares y enlentecen el curso de la degeneración macular seca o atrófica, y promueven la salud ocular en general.

15
20

Por otra parte, en el documento CN101243875 se describe un preparado que contiene luteína y beta-caroteno para incrementar la actividad de la SOD protegida por gliadina. Aparentemente la luteína sola es menos eficiente para incrementar la actividad de la enzima SOD que en combinación con b-caroteno, destacando este efecto sinérgico. Otra invención más reciente describe la preparación de un preparado para ser administrado por vía oral conteniendo un extracto vegetal de la enzima SOD protegida con un polímero en asociación con luteína y zeaxantina (US 2013/0195985).

25
30

EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

Los inventores han desarrollado una solución isotónica estable que incorpora SOD, ácido hialurónico y EDTA o sus sales que distingue a este preparado de otros que se

35

comercializan en la actualidad, ya que además de las propiedades humectantes, lubricantes, regeneradoras y protectoras de la superficie ocular que aporta el ácido hialurónico, la sal EDTA actúa como agente quelante de cationes metálicos libres (i.e. cobre, hierro, manganeso,...) que pueden catalizar reacciones de oxidación, por lo que
5 ejerce un efecto sinérgico potenciador de la actividad antioxidante de la enzima SOD. Por otra parte, con la formulación de todos estos componentes en un mismo preparado se consigue una solución de la enzima estable a largo plazo (2 meses).

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición que
10 comprende:

- enzima superóxido dismutasa (SOD), en una concentración de entre 0,002 U/ml a 30.000 U/ml.
- ácido hialurónico o cualquiera de sus sales, en una concentración de entre 0,0001 y 10% en peso por volumen respecto a la composición total,
- 15 - ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o cualquiera de sus sales, en una concentración de entre 0,0001 a 10% en peso por volumen respecto a la composición total, y
- un tamponador de pH que se selecciona de entre citrato, fosfato, ascorbato, borato.

20

La enzima SOD se refiere a cualquiera de las 4 proteínas isomorfas conocidas de esta enzima, por lo que, preferiblemente, la SOD de la composición de la invención se selecciona entre Cu/Zn-SOD, Mn-SOD, Ni-SOD y Fe-SOD. Más preferiblemente, dicha SOD es Cu/Zn-SOD.

25

La enzima SOD de la composición de la invención se refiere a enzima SOD de origen natural (origen vegetal, animal o humano) o de origen sintético, preferiblemente de origen animal.

30 En el caso de enzima SOD de origen natural, no procede de ningún organismo modificado genéticamente (OMG). En la más preferible de las realizaciones, se trata de una enzima SOD (Cu/Zn-SOD) de origen animal procedente de células de mamífero (eritrocitos de bovino).

35 En el caso de enzima SOD de origen sintético, se refiere a SOD recombinante, tanto

de origen vegetal como animal. Por ejemplo, una secuencia de enzima SOD de origen humano clonada y producida en un sistema procariota, tal como por ejemplo una bacteria. O bien, una secuencia de enzima SOD de origen humano clonada y producida en un sistema eucariota, tal como por ejemplo un hongo o una célula de un mamífero (i.e. células CHO). O bien, una secuencia de enzima SOD de origen humano clonada y producida en un sistema vírico, tal como por ejemplo un baculovirus.

También se consideran para la composición de la invención cualquier mímico de la SOD, que se entienden como análogos funcionales de esta enzima de bajo peso molecular; entre ellos cabe destacar complejos metálicos que actúen como agentes farmacológicos bloqueando la producción de radicales, especialmente el anión radical superóxido, entre otros. También moléculas orgánicas, inorgánicas y metaloorgánicas que actúen como análogos funcionales bloqueando la formación de radicales.

Preferiblemente, la SOD de la composición de la invención está en una concentración de entre 0,2 a 20.000U/ml, más preferiblemente entre 1 y 500 U/ml y aún más preferiblemente entre 10 a 250 U/ml. 1 mg de SOD puede estimarse aproximadamente como 3.000 U y estas unidades en la presente invención son referidas a los ml totales de la composición aquí descrita.

Preferiblemente, el ácido hialurónico de la composición está una concentración de entre 0,05 a 5% de peso por volumen respecto a la composición total y aún más preferiblemente 0,1% de peso por volumen respecto a la composición total.

Preferiblemente, el EDTA de la composición está una concentración de entre 0,05 a 5% de peso por volumen respecto a la composición total y más preferiblemente 0,1% de peso por volumen respecto a la composición total.

Preferiblemente, el EDTA de la composición de la invención está en forma sal sódica.

Preferiblemente, los posibles tamponadores arriba mencionados están en forma de sal sódica. Preferiblemente, el tamponador de la composición de la invención es borato sódico.

Preferiblemente, la composición de la invención comprende además una sal que se

selecciona de entre NaCl, KCl, MgCl₂, CaCl₂. Más preferiblemente, la sal es NaCl.

Preferiblemente, la composición de la invención está caracterizada por tener un pH de entre 7 a 7,5. Más preferiblemente, caracterizada por tener un pH de 7,3.

5

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la composición según se ha descrito anteriormente y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Preferiblemente, esta composición farmacéutica está formulada en forma de colirio, solución de lágrimas artificiales, solución inyectable, espray, gel, ungüento o crema.

Otro aspecto de la invención se refiere a la composición según se ha descrito anteriormente para su uso como medicamento.

15

Otro aspecto de la invención se refiere a la composición según se ha descrito anteriormente para uso en el tratamiento o prevención de enfermedades oculares.

20 Preferiblemente, la enfermedad ocular se selecciona de entre síndrome de ojo seco, conjuntivitis con componente inflamatorio, blefaritis crónicas, queratitis no infecciosas, queratocono, uveítis no infecciosas y/o glaucoma.

25 Preferiblemente, la composición de la invención también se puede usar en el tratamiento y/o prevención de la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo producidos en post-operatorio de cirugía ocular, particularmente del segmento anterior ocular y/o tratamientos con láser.

30 Los ejemplos de la vía de administración de la composición de la invención incluyen administración sistémica (por ejemplo, administración oral o inyección), administración tópica (por ejemplo, instilación ocular, ungüento para los ojos, lágrimas artificiales), administración periocular (por ejemplo, administración de cápsulas sub-Tenon), administración conjuntiva, administración intraocular, administración subretiniana, administración supracoroidea, administración retrobulbar y similares. La vía de administración de la composición de la presente invención puede determinarse
35 apropiadamente según si la aplicación a una enfermedad oftálmica asociada a estrés

oxidativo tiene como objetivo la profilaxis o el tratamiento y similares. La vía de administración preferida es una administración tópica oftálmica.

5 La composición de la presente invención se administra preferiblemente a un sujeto particularmente humano, bien sea después del diagnóstico del riesgo de enfermedad oftálmica, antes de iniciar un posible tratamiento de la misma (es decir como tratamiento profiláctico) o bien después del inicio de una enfermedad oftálmica diagnosticada (como tratamiento terapéutico). El plan de tratamiento puede determinarse apropiadamente de acuerdo con el tipo de ingrediente activo a usar,
10 dosis, vía de administración, causa y, cuando sea necesario, el nivel de síntomas subjetivos de una enfermedad oftálmica.

La dosificación (dosis) de la composición de la presente invención para un sujeto particularmente un ser humano, será una cantidad suficiente para proporcionar una
15 respuesta deseada en este último, por lo que la administración tendrá lugar por un período de tiempo razonable. La dosis se determina apropiadamente de acuerdo con varios factores que incluyen la concentración del ingrediente activo a usar, la edad, la especie, los síntomas, el estado de la enfermedad, el peso corporal y la gravedad de la enfermedad del sujeto de administración, la vía, el momento y la frecuencia de la
20 administración y similares. La dosis también se puede controlar de manera apropiada de acuerdo con la ruta, el momento y la frecuencia de la administración y similares. Dependiendo del síntoma o estado de la enfermedad, puede ser necesario un tratamiento a largo plazo que implique la administración de varias dosis al día.

25 La composición de la presente invención contiene preferiblemente un "vehículo farmacéuticamente aceptable" y, como ingrediente activo, SOD en una cantidad suficiente para tratar profilácticamente o terapéuticamente una enfermedad oftálmica como por ejemplo las mencionadas anteriormente. El vehículo puede ser cualquiera siempre que incorpore el medicamento y no esté particularmente limitado excepto
30 cuando lo sea por elementos fisicoquímicos a considerar (por ejemplo, solubilidad y falta de reactividad con el compuesto o influencia sobre la estructura de la SOD) y vía de administración.

La forma de administración (forma de dosificación) de la composición de la presente
35 invención no está particularmente limitada y se puede administrar en varias formas para lograr una acción terapéutica o profiláctica deseada.

La composición de la presente invención puede contener otro compuesto farmacéuticamente activo siempre que no inhiba el efecto de la SOD.

5 La composición de la presente invención se puede administrar simultáneamente con otro compuesto farmacéuticamente activo siempre que no se altere el efecto de la presente invención. La "administración simultánea" significa la administración de otro compuesto farmacéuticamente activo simultáneamente (por ejemplo, en la misma preparación o en una preparación diferente) por la misma o diferente vía de
10 administración antes o después de la administración de la composición de la presente invención.

Además, la presente invención proporciona un método para tratar enfermedades oftálmicas que comprende un paso de administrar, a un sujeto que necesita el
15 tratamiento, la composición de la invención en una cantidad suficiente para tratar al sujeto de la enfermedad y/o prevenir el desarrollo de posibles patologías oftálmicas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

20 **Figura 1.** Transformación de O₂ en EROs.

Figura 2. Representación gráfica (en diagrama de barras y grafica de puntos) de la actividad (CI%) de la enzima SOD con el tiempo en solución de lágrimas artificiales a tres concentraciones distintas: Composición A: Color gris claro: 20,3 U/ml;
25 Composición B: Color gris oscuro 56,4 U/mL; Composición C: Color negro 169,2 U/mL, determinada a -21°C, +4°C y +25°C.

Figura 3. Representación del peso corporal semanal para los tres grupos de estudio. A) Ratones tratados con 20.3U/mL SOD, B) Ratones tratados con 56.4U/mL SOD y C)
30 Ratones tratados con 169.2U/mL SOD.

Figura 4. Prueba de tinción con fluoresceína. A) Ambos ojos antes de retirar el exceso. B) Ojo derecho y C) Ojo izquierdo. Ambos ojos dan un resultado negativo, indicativo de ausencia de úlceras en la córnea.

35

Figura 5. Presiones intraoculares determinadas semanalmente en los tres grupos de ratones bajo estudio. En los ojos derechos se instila tampón de lágrima como control (barras rayadas) y en el ojo izquierdo se instila tampón lágrima+ SOD (barras sólidas). Las dosis de SOD son: A) 20.3U/ml, B) 56.4U/ml y C) 169.2U/ml.

5

REALIZACIÓN PREFERENTE DE LA INVENCION

La presente invención se ilustra con los siguientes ejemplos:

10 Ejemplo 1: preparación de las composiciones oftálmicas.

Composición A: Inicialmente, se prepara una solución isotónica tamponada de lágrimas artificiales en la que se incorpora la enzima SOD a la concentración de 20.3 U/ml (U/ml = Unidades/mililitro). La solución de lágrima artificial se prepara en un
15 envase de vidrio de color topacio para protegerla de la luz. La composición de la lágrima artificial es la siguiente: ácido hialurónico (0,1%), edetato disódico (0,1%), NaCl y ácido bórico/ borato sódico (pH: 7,3).

Composición B: Inicialmente, se prepara una solución isotónica tamponada de
20 lágrimas artificiales en la que se incorpora la enzima SOD a la concentración de 56.4 U/ml (U/ml = Unidades/mililitro). La solución de lágrima artificial se prepara en envase de vidrio de color topacio para protegerla de la luz. La composición de la lágrima artificial es la siguiente: ácido hialurónico (0,1%), edetato disódico (0,1%), NaCl y ácido bórico/ borato sódico (pH: 7,3)

25

Composición C: Inicialmente, se preparó una solución isotónica tamponada de lágrimas artificiales en la que se incorpora la enzima SOD a la concentración de 169.2 U/ml (U/ml = Unidades/mililitro). La solución de lágrima artificial se prepara en un
30 envase de vidrio de color topacio para protegerla de la luz. La composición de la lágrima artificial es la siguiente: ácido hialurónico (0,1%), edetato disódico (0,1%), NaCl y ácido bórico/ borato sódico (pH: 7,3).

Ejemplo 2: determinación de la actividad antioxidante de las composiciones de la invención

35 La determinación de la actividad de la enzima SOD en las tres composiciones A, B y C

preparadas (20.3 U/ml, 56.4 U/ml y 169.2 U/ml) y a tres temperaturas distintas (-20, +4 y +25°C) se realiza de forma periódica mediante el método de McCord-Fridovich. Este método cuantifica de forma indirecta la capacidad de la enzima para catalizar la reacción de dismutación del anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$) en H_2O_2 y O_2 empleando métodos colorimétricos. Concretamente mide la variación de la velocidad de reducción del colorante nitroazul de tetrazolio (NBT) por parte del anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$) a formazán ($\lambda = 532$ nm), en base a la variación de la absorbancia de este último. A partir de este dato de absorbancia se puede obtener el coeficiente de inhibición CI(%) (eq. 1) de la enzima SOD en lágrimas artificiales a diferentes concentraciones y temperaturas, siendo este un dato crucial que va a aportar información sobre la actividad y estabilidad de la enzima:

$$CI (\%) = \frac{R_0 - R_x}{R_0} \cdot 100 \quad (\text{eq. 1})$$

CI (%) = coeficiente de inhibición expresado en porcentaje

R_0 = velocidad de reducción de NBT en ausencia de SOD

R_x = velocidad de reducción de NBT en presencia de X unidades de SOD

Tal como se desprende de los resultados analíticos representados en las figuras 2-5, puede decirse que en general los valores iniciales de CI (%) de la enzima SOD se mantuvieron estables durante todo el periodo de tiempo (2 meses) que duraron los ensayos de las tres composiciones 1, 2 y 3 (20.3 U/ml, 56.4 U/ml y 169.2 U/ml) y a temperaturas diferentes (-20, +4 y +25°C).

Por todo ello puede concluirse que la enzima SOD mantiene íntegramente su actividad original, e incluso gran parte de ella, en las soluciones isotónicas y tamponadas de lágrimas artificiales dentro del rango de concentraciones y temperaturas estudiados en los ensayos y a tiempos relativamente largos de almacenamiento (2 meses).

Ejemplo 3: ensayos biológicos

Los ensayos biológicos se llevaron a cabo en tres grupos de ratones, cada uno tratado con una de las composiciones 1, 2 y 3 respectivamente, durante 4 semanas (2 instilaciones/día; 1 gota/instilación). Durante las cuatro semanas de los ensayos, la media de los pesos corporales de cada grupo de ratones no presentaba diferencias estadísticamente significativas. No obstante, se apreció una tendencia al aumento progresivo del peso corporal con el paso del tiempo para cada grupo (Figura 6). En

cuanto a la alimentación y el comportamiento de los animales, no se encontraron diferencias significativas entre los diferentes grupos de ratones.

5 Continuando con los ensayos se llevó a cabo una exploración oftalmológica continuada y seriada de los tres grupos de ratones en la que no se apreciaron lesiones en los anejos oculares (región orbitaria, párpados y pestañas) en ninguno de los grupos de ratones a lo largo de todo el experimento (4 semanas).

10 Los ensayos clínicos mostraron que todos los ratones presentaban integridad de las estructuras de la superficie ocular, con una buena transparencia corneal, sin aparición de úlceras ni leucomas. Para este estudio se utilizó el test de fluoresceína, el cual mostro que el estado de la conjuntiva y la córnea eran totalmente normales en los tres grupos de ratones durante las 4 semanas de estudio (Figura 7). Finalmente, se tomaron las presiones intraoculares para cada ratón de forma semanal durante 4
15 semanas. Los resultados de las presiones intraoculares no mostraron diferencias significativas dentro de cada semana comparando los tres grupos de estudio tanto para el ojo izquierdo OI (experimental) y como el ojo derecho OD (control) ($p>0.05$) (Figura 8).

20 Los ensayos en ratones indican que la instilación diaria (2 instilaciones al día; 1 gota/instilación) durante 4 semanas no presenta ningún efecto nocivo sobre el segmento anterior y anejos oculares. Este es un muy buen resultado que confirma la tolerabilidad de la instilación y la ausencia de toxicidad derivada de las administraciones seriadas.

25

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende:
- enzima superóxido dismutasa (SOD), en una concentración de entre 0,002 U/ml a 30.000 U/ml.
 - ácido hialurónico o cualquiera de sus sales, en una concentración de entre 0,0001 y 10% de peso por volumen respecto a la composición total,
 - ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o cualquiera de sus sales, en una concentración de entre 0,0001 a 10% respecto a la composición total y
 - un tamponador de pH que se selecciona de entre citrato, fosfato, ascorbato, borato.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha SOD se selecciona entre Cu/Zn-SOD, Mn-SOD, Ni-SOD y Fe-SOD.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la que dicha SOD es Cu/Zn-SOD.
4. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha SOD puede ser de origen vegetal, animal, humano o sintético.
5. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dicha SOD es de origen animal.
6. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la SOD está en una concentración de entre 0,2 a 20.000 U/ml.
7. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la SOD está en una concentración de entre 1 a 500 U/ml.
8. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, en la que la SOD está en una concentración de entre 10 a 250 U/ml.

9. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el ácido hialurónico, está una concentración comprendida entre 0,05 y 5% de peso por volumen respecto a la composición total.
- 5 10. La composición de acuerdo la reivindicación 9, en la que el ácido hialurónico está en una concentración de 0,1% de peso por volumen respecto a la composición total.
- 10 11. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el EDTA, está una concentración comprendida entre 0,05 a 5% de peso por volumen respecto a la composición total.
12. La composición de acuerdo la reivindicación 11, en la que el EDTA está en una concentración de 0,1% de peso por volumen.
- 15 13. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que el EDTA está en forma de sal sódica.
14. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en la que el tamponador es borato sódico.
- 20 15. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende además una sal que se selecciona de entre NaCl, KCl, MgCl₂, CaCl₂.
- 25 16. La composición de acuerdo con la reivindicación 15, en la que la sal es NaCl.
17. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizada por tener un pH de entre 7 a 7,5.
- 30 18. La composición de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizada por tener un pH de 7,3.
- 35 19. Composición farmacéutica que comprende la composición según cualquiera

de las reivindicaciones 1 a 18 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5
20. Composición farmacéutica según la reivindicación 19, en la que dicha composición farmacéutica está formulada en forma de colirio, solución de lágrimas artificiales, solución inyectable, spray, gel, ungüento o crema.
- 10
21. Composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 18 para uso como medicamento.
- 15
22. Composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 18 para uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades oculares.
23. Composición para uso según la reivindicación 22, donde la enfermedad ocular se selecciona de entre las siguientes: síndrome de ojo seco, conjuntivitis con componente inflamatorio, blefaritis crónicas, queratitis no infecciosas, queratocono, uveítis no infecciosas y/o glaucoma.
- 20
24. Composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 18 para uso en el tratamiento y/o prevención de la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo producidos en post-operatorio de cirugía ocular.
- 25
25. Composición para uso según la reivindicación 24, donde el post-operatorio es en cirugía del segmento anterior ocular y/o tratamiento láser.

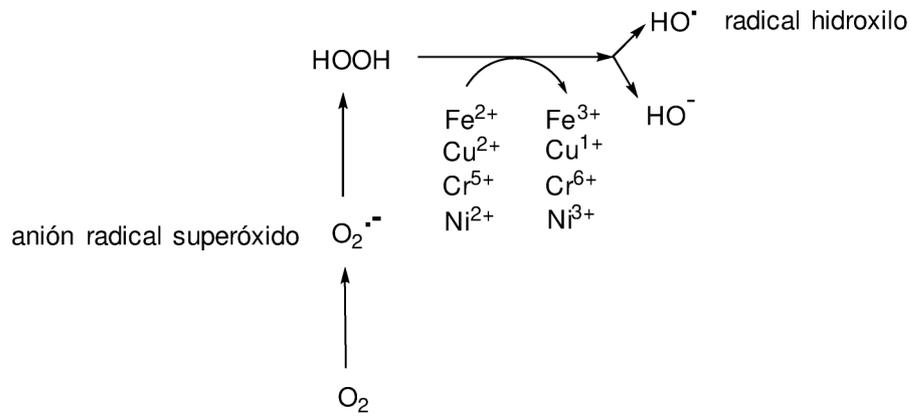


Fig. 1

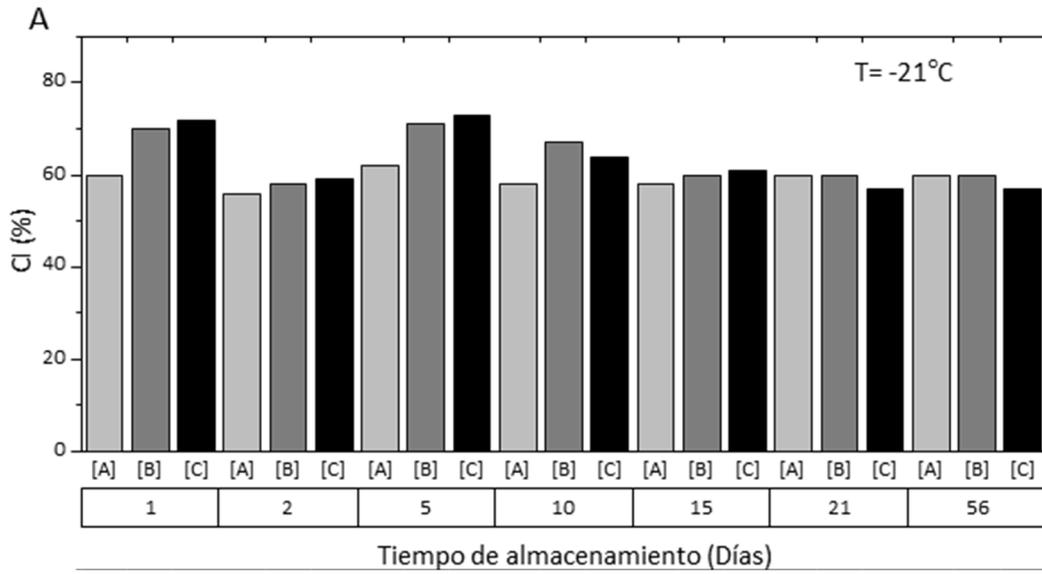


Fig. 2

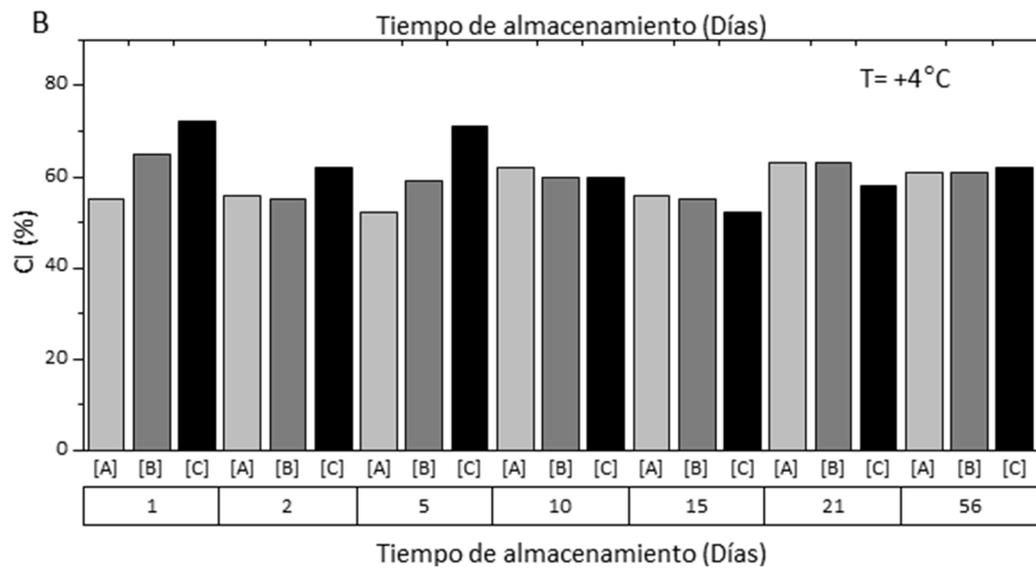
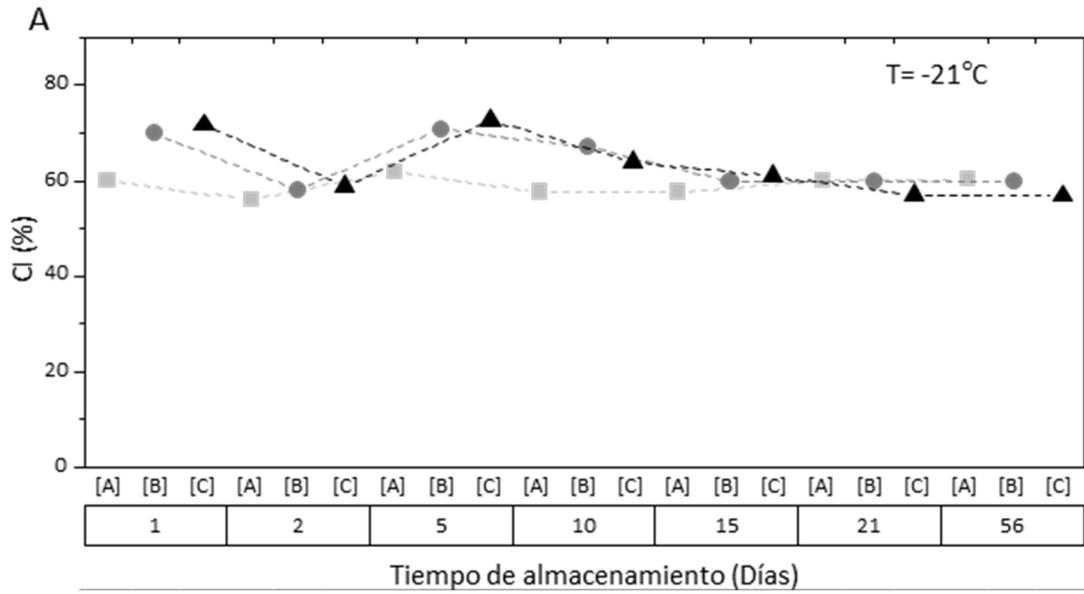


Fig. 2 cont.

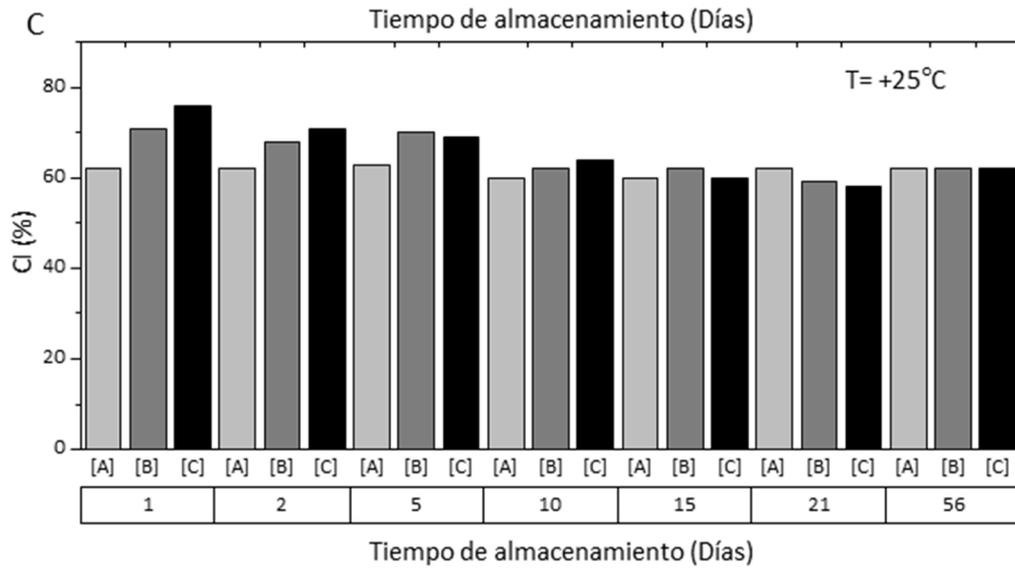
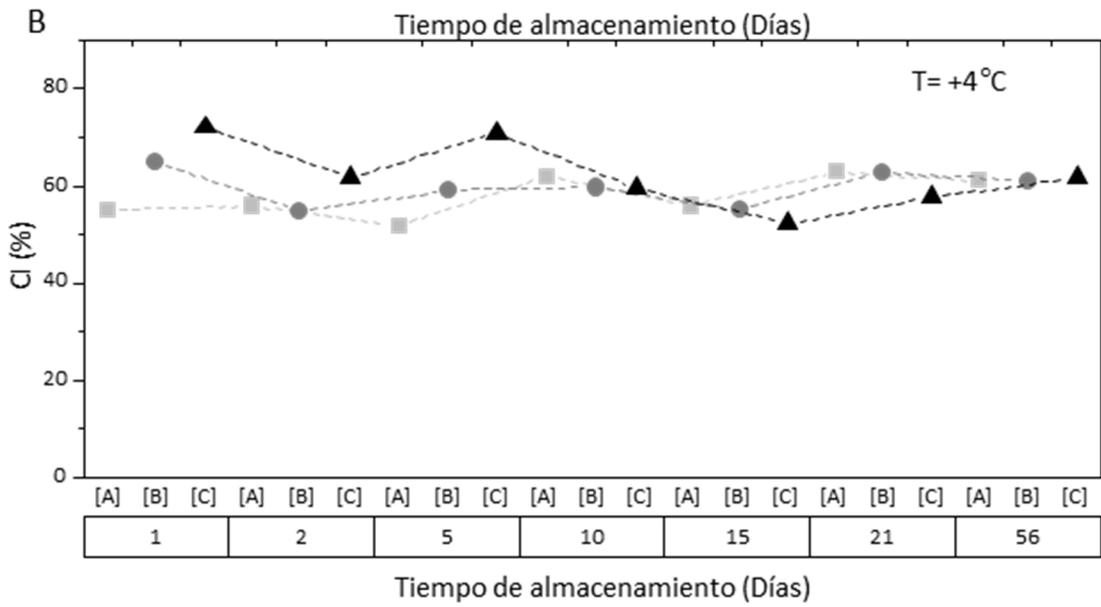


Fig. 2 cont.

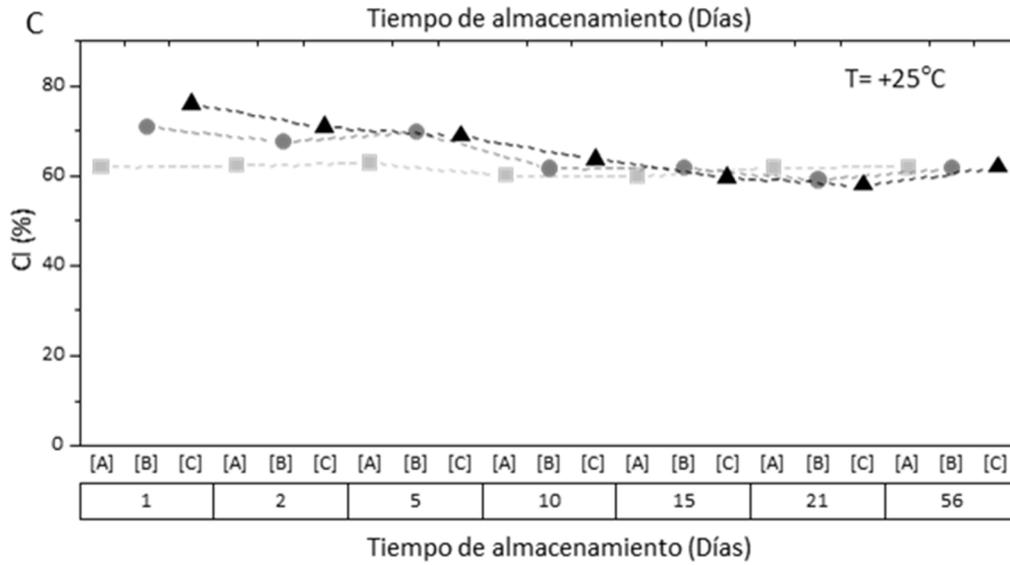


Fig. 2 cont.

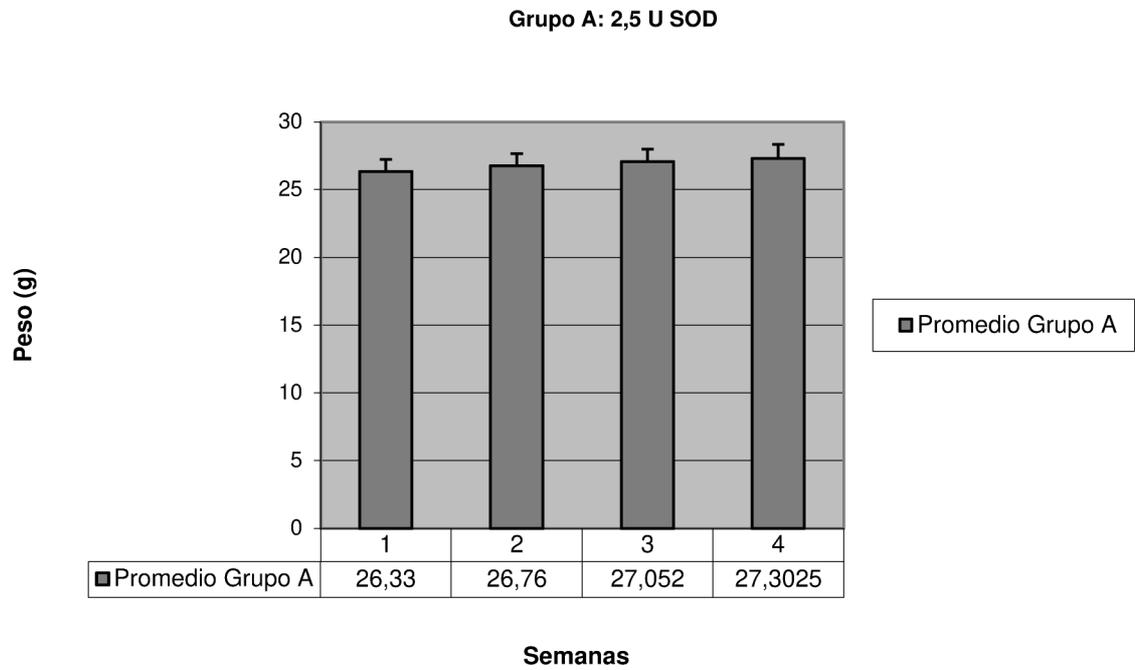


Fig. 3

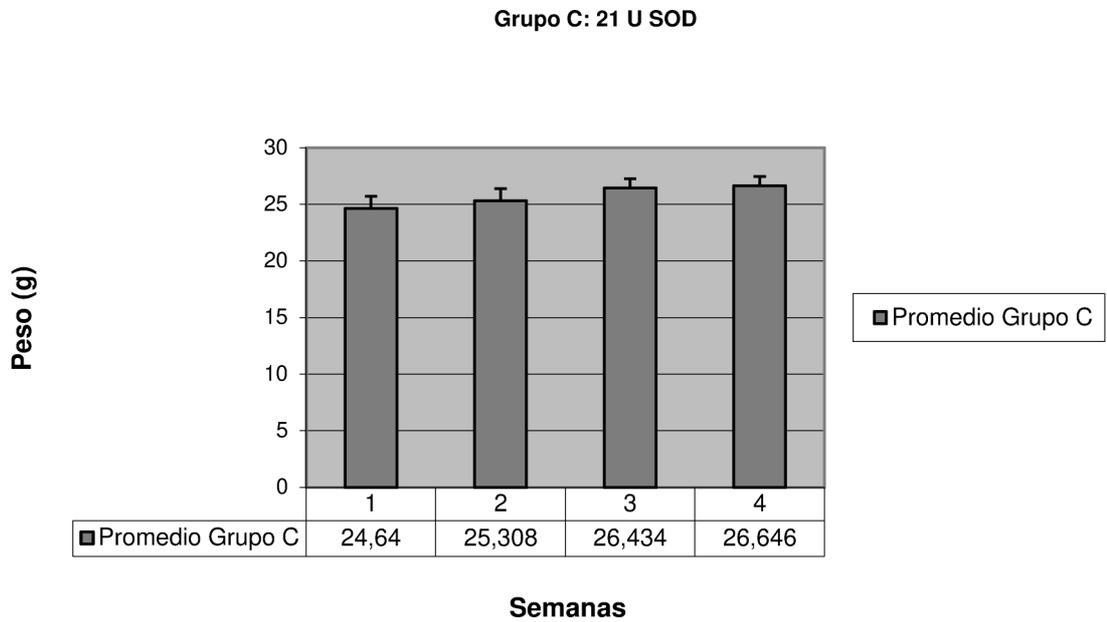
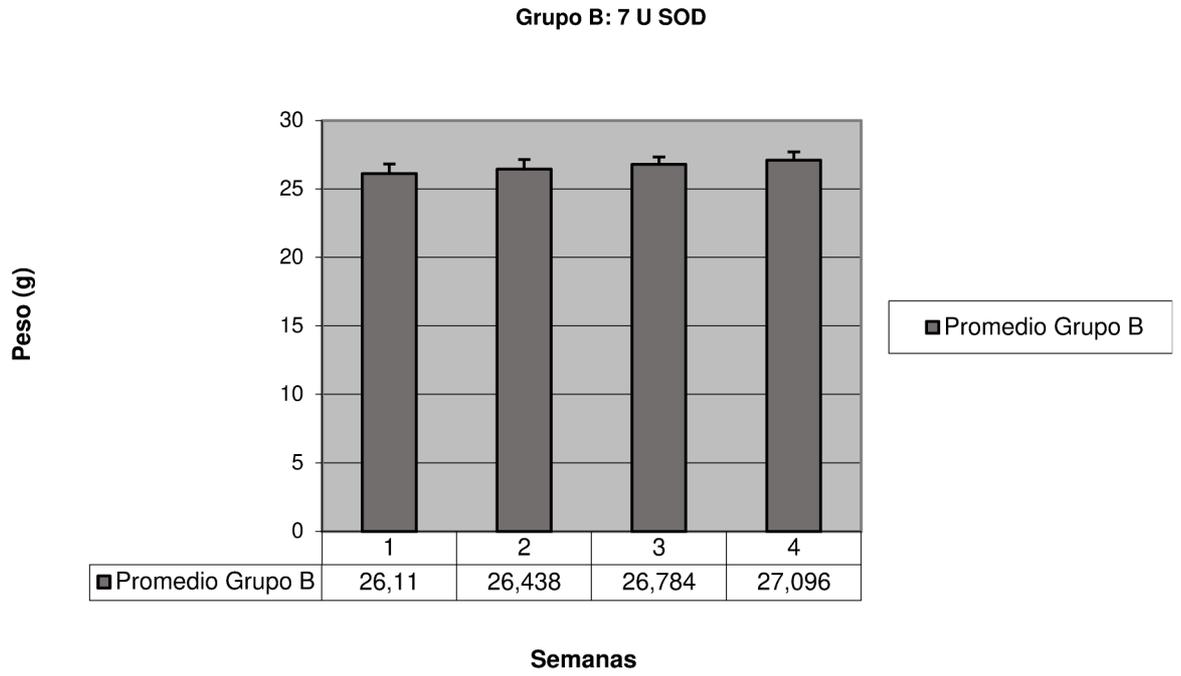


Fig. 3 cont.

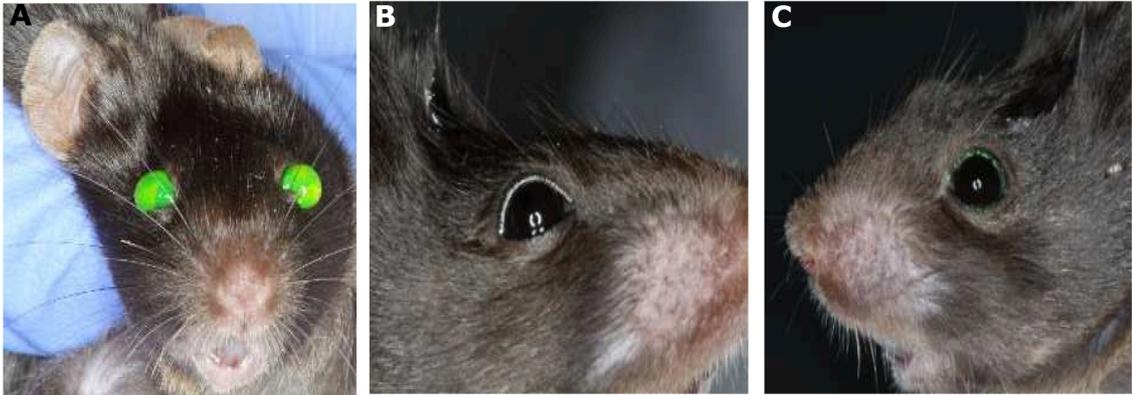


Fig. 4

Grupo A: 2,5 U SOD

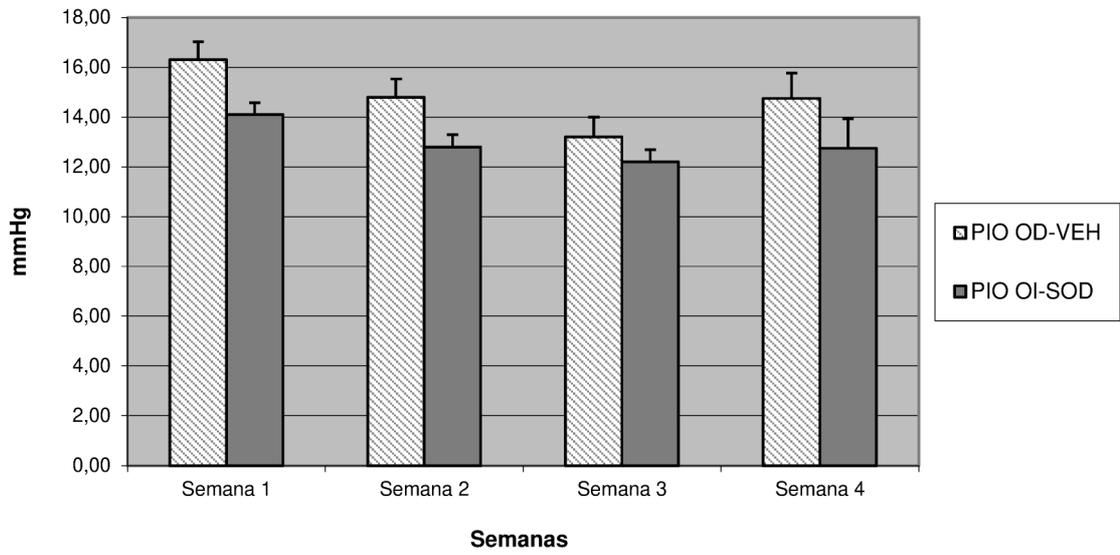


Fig. 5

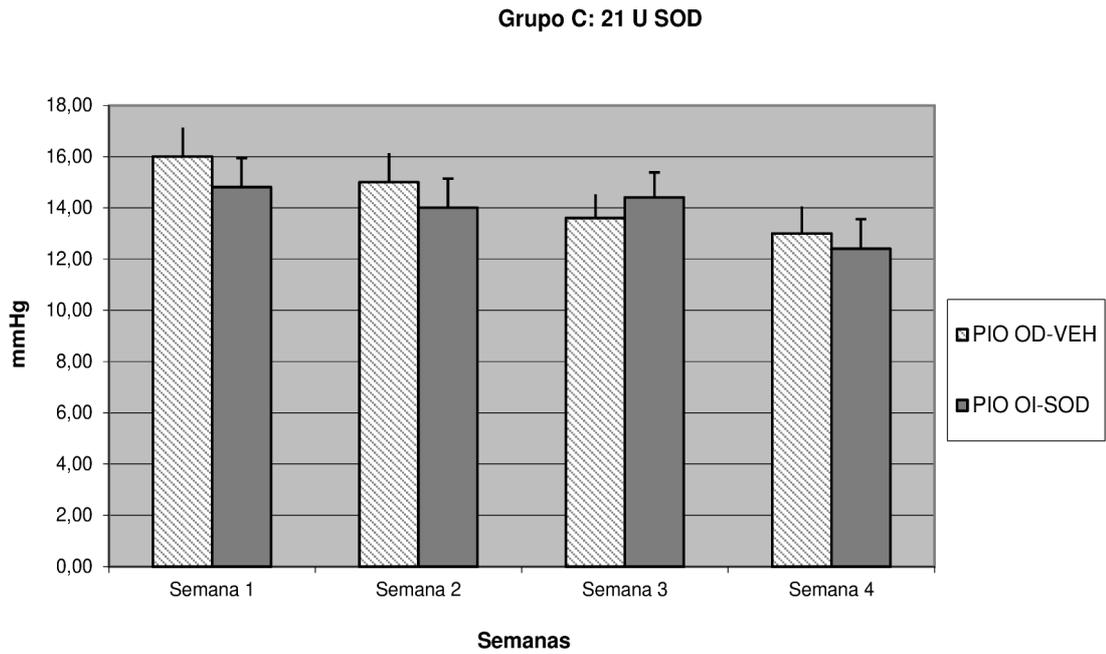
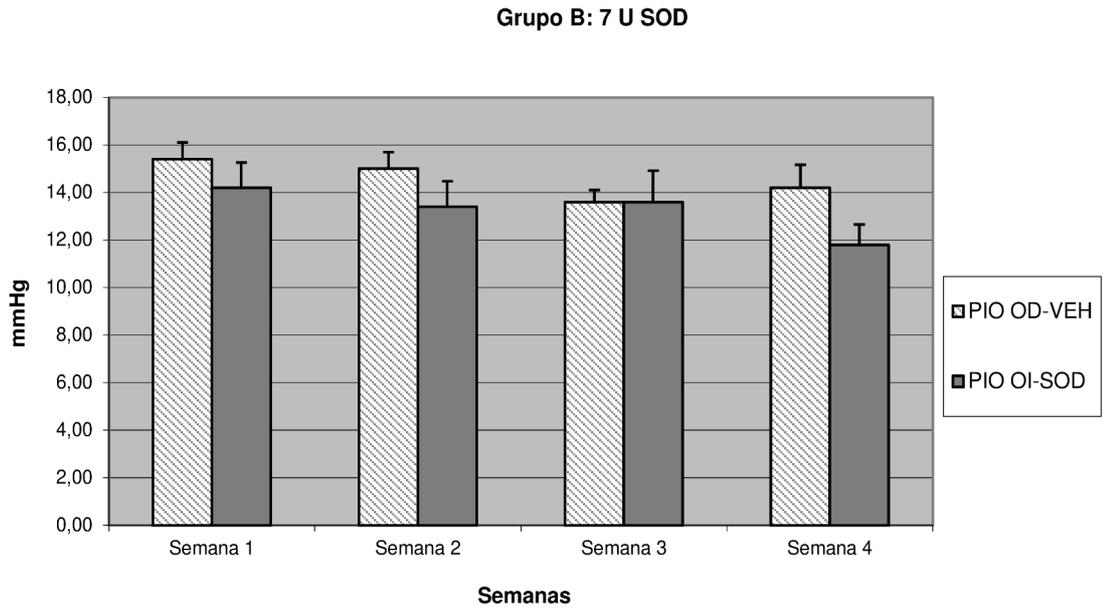


Fig. 5 cont.



- ②¹ N.º solicitud: 202130717
 ②² Fecha de presentación de la solicitud: 23.07.2021
 ③² Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤¹ Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤ ⁶ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
Y	TW 201722412 A (ROHTO PHARMA) 01/07/2017, todo el documento	1-25
Y	US 2003228299 A1 (DROY-LEFAIX et al) 11/12/2003, todo el documento	1-25
A	EP 2433640 A1 (VISIOTACT PHARMA) 28/03/2012, todo el documento	1-25
A	CN 102697713 A (ZHEJIANG JIANFENG PHARM CO LTD) 03/10/2012, todo el documento	1-25
A	Colirio. WIKIPEDIA, 01/06/2021 [en línea][recuperado el 29/11/2021]. Recuperado de Internet <URL: https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Colirio&oldid=135996482#Composici%C3%B3n >. todo el documento	1-25
A	CN 112336660 A (SICHUAN FUYI ZHANGZHE CULTURE COMMUNICATION CO LTD) 09/02/2021, todo el documento	1-25

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
 Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
 A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita
 P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
 E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
30.11.2021

Examinador
M. Cumbreño Galindo

Página
1/2

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K38/44 (2006.01)

A61K31/728 (2006.01)

A61K31/198 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, MEDLINE, NPL, EMBASE, BIOSIS, Internet