



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 801**

51 Int. Cl.:
A61K 31/427 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 27/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04793171 .2**
96 Fecha de presentación : **22.10.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1679074**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.07.2006**

54 Título: **Agente terapéutico para trastorno queratoconjuntival.**

30 Prioridad: **24.10.2003 JP 2003-364864**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.04.2011

73 Titular/es: **SANTEN PHARMACEUTICAL Co., Ltd.**
9-19, Shimoshinjo 3-chome
Higashiyodogawa-ku, Osaka-shi
Osaka 533-8651, JP

72 Inventor/es: **Nakamura, M. y**
Hirai, S.

74 Agente: **García-Cabrerizo y del Santo, Pedro María**

ES 2 357 801 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

Agente terapéutico para trastorno queratoconjuntival

Campo Técnico

5 La presente invención se refiere a un agente terapéutico para su uso en el tratamiento de un trastorno queratoconjuntival que comprende 5-[4-(6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)bencil]tiazolidin-2,4-diona o una sal de la misma como ingrediente activo.

Técnica Antecedente

10 La córnea es un tejido avascular transparente que tiene un diámetro de aproximadamente 1 cm y un grosor de aproximadamente 1 mm, mientras que la conjuntiva es una membrana mucosa que cubre la superficie del globo ocular posterior al margen de la córnea, y la cara posterior del párpado. Se sabe que la córnea y la conjuntiva afectan de forma significativa a la función visual. Los trastornos queratoconjuntivales causados debido a una serie de enfermedades tales como úlcera corneal, queratitis, conjuntivitis, ojos secos y similares pueden afectar de forma adversa a la arquitectura normal del epitelio, y además, pueden alterar estructuras y funciones del estroma y el endotelio, cuando la reparación de estos trastornos se retrasa, como alternativa cuando estos trastornos se

15 prolongan sin reparación por diversos motivos. Esto es debido a que la córnea y la conjuntiva son tejidos conectivos. En estos últimos años, con el desarrollo de la biología celular, se han esclarecido factores que participan en la proliferación, migración, adhesión, extensión, diferenciación celular y similares, y se describió que estos factores desempeñan importantes papeles en la reparación de trastornos corneales (Japanese Review of Clinical Ophthalmology, 46, 738-743 (1992), Ophthalmic Surgery, 5, 719-727 (1992)).

20 La Patente Japonesa N° 2976885 describe que la 5-[4-(6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)bencil]tiazolidin-2,4-diona es eficaz como agente terapéutico para enfermedades que son el resultado de la resistencia a insulina, tales como diabetes e hiperglucemia, y para enfermedades inflamatorias tales como osteoartritis y artritis reumática, mientras que los documentos JP-A N° 2001-39976 y 2002-220336 describen que el clorhidrato del compuesto mencionado anteriormente muestra una excelente absorción oral, como resultado de un notable aumento de la solubilidad en comparación con la forma libre del mismo (el compuesto sin formar una sal).

25

Sin embargo, no se ha encontrado ningún informe en el que se hubieran estudiado las acciones farmacológicas del compuesto mencionado anteriormente sobre enfermedades oftálmicas tales como trastornos queratoconjuntivales.

Descripción de la invención

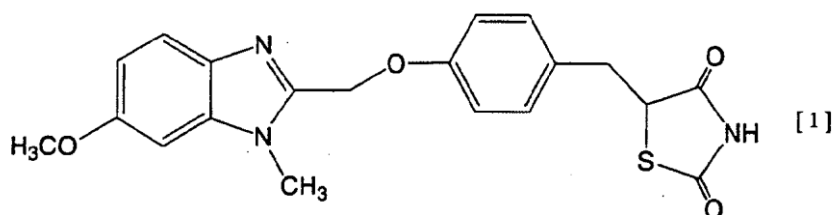
30 Se trata de un intento muy interesante de buscar un nuevo uso farmacéutico de la 5-[4-(6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)bencil]tiazolidin-2,4-diona y sales de la misma.

Los inventores de la presente invención estudiaron de forma exhaustiva con el fin de buscar un nuevo uso farmacéutico del compuesto mencionado anteriormente, y descubrieron que el compuesto mencionado anteriormente ejerce un excelente efecto de mejoría sobre los daños en la córnea en un ensayo de efecto curativo. Por lo tanto, la invención se llevó a cabo.

35 Por consiguiente, la presente invención se refiere a un agente terapéutico para su uso en el tratamiento de trastornos queratoconjuntivales tales como ojos secos, úlcera corneal, queratitis, conjuntivitis, queratopatía punteada superficial, defectos epiteliales de la córnea, defectos epiteliales de la conjuntiva, queratoconjuntivitis seca, queratoconjuntivitis límbica superior y queratitis filamentosa, que comprende 5-[4-(6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)bencil]tiazolidin-2,4-diona o una sal de la misma como ingrediente activo.

40 La 5-[4-(6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)bencil]tiazolidin-2,4-diona de la invención (en lo sucesivo en este documento, denominada como el "presente compuesto"), es un compuesto heterocíclico condensado representado por la siguiente fórmula estructural química [1]. La sal de la misma no está particularmente limitada, siempre que sea una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de la sal incluyen sales con un ácido inorgánico tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico o ácido sulfúrico; sales con un ácido orgánico tales como ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico o ácido tartárico; y sales con un metal alcalino o un metal alcalinotérreo tal como sodio, potasio o calcio. La sal preferida es clorhidrato. Además, las sales de amonio cuaternario del presente compuesto se incluyen en las sales de acuerdo con la invención. Además, cuando hay un isómero geométrico o un isómero óptico del presente compuesto, esos isómeros estarán dentro del alcance de la invención. El presente compuesto puede estar en forma de un hidrato o un solvato.

45



50 El trastorno queratoconjuntival mencionado en este documento significa el estado de la córnea y/o la conjuntiva dañadas debido a diversos factores, y sus ejemplos incluyen ojos secos, úlcera corneal, queratitis, conjuntivitis, queratopatía punteada superficial, defectos epiteliales de la córnea, defectos epiteliales de la conjuntiva,

queratoconjuntivitis seca, queratoconjuntivitis límbica superior, queratitis filamentosa y similares.

5 El agente terapéutico para su uso en el tratamiento de un trastorno queratoconjuntival de la invención puede administrarse por vía oral o por vía parenteral. Los ejemplos de la forma de dosificación incluyen gotas oculares, pomadas oftálmicas, inyecciones, comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos y similares. En particular, se prefieren las gotas oculares. Estas pueden prepararse usando cualquiera de las técnicas usadas generalmente. Por ejemplo, las gotas oculares pueden prepararse usando un agente de tonicidad tal como cloruro sódico o glicerina concentrada, un tampón tal como fosfato sódico o acetato sódico, un tensioactivo tal como monooleato de polioxietilén sorbitán, estearato de polioxilo 40 o aceite de ricino endurecido con polioxietileno, un estabilizante tal como citrato sódico o edetato sódico, un conservante tal como cloruro de benzalconio o parabeno, según sea necesario. El pH está permitido siempre que esté dentro del intervalo que es aceptable como preparación oftálmica, pero está preferentemente en el intervalo de 4 a 8.

15 La pomada oftálmica puede prepararse con una base usada generalmente tal como parafina blanda blanca o parafina líquida. Además, pueden prepararse preparaciones orales tales como comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos añadiendo un expansor tal como lactosa, celulosa cristalina, almidón o aceite vegetal, un lubricante tal como estearato de magnesio o talco, un aglutinante tal como hidroxipropilcelulosa o polivinilpirrolidona, un disgregante tal como carboximetilcelulosa cálcica o hidroxipropilmetilcelulosa sustituida con un grupo inferior, un agente de recubrimiento tal como hidroxipropilmetilcelulosa, macrogol o una resina de silicona, un agente formador de películas tal como una película de gelatina, y similares, según sea necesario.

20 La dosis puede seleccionarse apropiadamente dependiendo de los síntomas, la edad, la forma de dosificación y similares, pero en el caso de las gotas oculares, éstas pueden administrarse una o varias veces al día, a una concentración del 0,0001 al 1% (p/v), preferentemente del 0,001 al 1% (p/v). Además, en el caso de la preparación oral, en general, de 0,1 a 5000 mg, preferentemente de 1 a 1000 mg del presente compuesto al día pueden administrarse una o varias veces en dosis divididas.

25 Como se describirá a continuación, cuando se realizó un ensayo de efecto curativo para un daño corneal, el presente compuesto ejerció un excelente efecto para promover la curación en un modelo de ojo seco, por lo tanto, el compuesto es útil como agente terapéutico para trastornos queratoconjuntivales tales como ojos secos, úlcera corneal, queratitis, conjuntivitis, queratopatía punteada superficial, defectos epiteliales de la córnea, defectos epiteliales de la conjuntiva, queratoconjuntivitis seca, queratoconjuntivitis límbica superior y queratitis filamentosa.

Mejor modo de realizar la invención

30 En lo sucesivo en este documento, se demuestran Ejemplos de Preparación y resultados de un ensayo farmacológico. Estos ejemplos se proporcionan con el fin de una mejor comprensión de la invención, pero no restringen el alcance de la invención.

[Ejemplo de Preparación]

35 A continuación se muestran Ejemplos de Preparación típicos que contienen 5-[4-(6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)encil]tiazolidin-2,4-diona (presente compuesto).

Ejemplo de Preparación 1

En 100 ml:

presente compuesto	10 mg
cloruro sódico	900 mg
agua purificada estéril	c.s.

40 Alterando la cantidad de adición del presente compuesto, pueden prepararse gotas oculares que tienen una concentración del 0,001% (p/v), el 0,01% (p/v), el 0,03% (p/v), el 0,1% (p/v), el 0,3% (p/v), el 1,0% (p/v) o el 3,0% (p/v).

Ejemplo de Preparación 2

En 100 ml:

presente compuesto	100 mg
cloruro sódico	800 mg
hidrogenofosfato disódico	100 mg
dihidrogenofosfato sódico	c.s.
agua purificada estéril	c.s.

45 Alterando la cantidad de adición del presente compuesto, pueden prepararse gotas oculares que tienen una concentración del 0,1% (p/v), el 0,3% (p/v), el 0,5% (p/v), el 1,5% (p/v) o el 3% (p/v).

Ejemplo de Preparación 3

En 100 g:

presente compuesto	0,3 g
parafina líquida	10,0 g
vaselina blanca	c.s.

5 Alterando la cantidad de adición del presente compuesto, puede prepararse una pomada oftálmica que tiene una concentración del 1% (p/p) o el 3% (p/p).

[Ensayo farmacológico]

Ensayo del efecto curativo para daño corneal

10 Usando ratas SD macho, se produjo un modelo de ojo seco de acuerdo con el método de Fujihara et al., (Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 42 (1): 96-100 (2001)). Después de producir el modelo de ojo seco, se determinó el índice de curación de un daño corneal de acuerdo con el método de Miyata et al. (Japanese Review of Clinical Ophthalmology, 48 (2): 183-188 (1994)).

(Método de ensayo)

15 Una rata SD macho se anestesió de forma sistémica mediante una administración interperitoneal de Nembutal en una cantidad de 35 mg/kg. Posteriormente, se extirpó la glándula lacrimal exorbital, y se indujo el daño corneal durante dos meses.

A continuación, se instiló una solución al 0,01% del presente compuesto disuelto en solución salina fisiológica en un ojo, mientras que la solución salina fisiológica (control) se instilaba en el otro ojo, respectivamente, seis veces al día durante 7 días.

20 El día 7 después del inicio de la instilación, la parte alterada de la córnea se tiñó con fluoresceína. Las puntuaciones de las partes superior, media e inferior de la córnea se evaluaron de acuerdo con los siguientes criterios en base al grado de tinción por fluoresceína, respectivamente. Por lo tanto, la proporción de mejoría del daño corneal se calculó a partir del valor medio de las puntuaciones totales en cada parte descrita anteriormente.

También se realizó un ensayo similar en ojos normales como se ha descrito anteriormente para determinar el valor medio de las puntuaciones totales en cada parte descrita anteriormente.

25 (Criterios de decisión)

0: Sin tinción punteada

1: Tinción dispersa (tinción punteada y separada)

2: Tinción moderada (una parte de la tinción punteada siendo adyacente)

3: Tinción abundante (tinción punteada apenas separada)

30 (Resultados)

35 La proporción de mejoría del grupo de administración de gotas oculares al 0,01% del presente compuesto se muestra en la Tabla 1, calculada en base al valor medio de las puntuaciones totales de las partes respectivas mencionadas anteriormente en el grupo (control) al que se le administró una gota ocular de solución salina fisiológica como valor estándar (proporción de mejoría: 0%), de acuerdo con la siguiente fórmula de cálculo. El valor medio de las puntuaciones se obtuvo promediando 8 ejemplos en cada caso.

$$\text{Proporción de mejoría (\%)} = \frac{\text{(control)} - \text{(presente compuesto)}}{\text{grado de daño}} \times 100$$

$$\text{Grado de daño} = \text{(control)} - \text{(ojo normal)}$$

Tabla 1

Grupo	Valor medio de las puntuaciones totales	Proporción de mejoría (%)
Ojo normal	2,9	
Control	6,1	0
Presente compuesto	4,4	54

40 (Discusión)

Como es evidente a partir de los resultados del ensayo farmacológico en el que se usó la rata mencionada anteriormente, la 5-[4-(6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)encil]tiazolidin-2,4-diona mejora marcadamente

el daño corneal.

Aplicabilidad Industrial

5 La 5-[4-(6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-2-ilmetoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona y sales de la misma ejercen un excelente efecto para promover la curación en un modelo de ojo seco, por lo tanto, ejercen excelentes efectos para mejorar trastornos queratoconjuntivales tales como ojos secos, úlcera corneal, queratitis, conjuntivitis, queratopatía punteada superficial, defectos epiteliales de la córnea, defectos epiteliales de la conjuntiva, queratoconjuntivitis seca, queratoconjuntivitis límbica superior y queratitis filamentosa.

REIVINDICACIONES

1. Uso de 5-[4-(6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)bencil]tiazolidin-2,4-diona o una sal de la misma en la fabricación de un agente terapéutico para tratar un trastorno queratoconjuntival.
- 5 2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho trastorno queratoconjuntival es ojos secos, úlcera corneal, queratitis, conjuntivitis, queratopatía punteada superficial, defectos epiteliales de la córnea, defectos epiteliales de la conjuntiva, queratoconjuntivitis seca, queratoconjuntivitis límbica superior o queratitis filamentosa.
3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que dicho agente terapéutico está en la forma de dosificación de una gota ocular o una pomada oftálmica.
- 10 4. Un agente terapéutico para su uso en un método de tratamiento de un trastorno queratoconjuntival que comprende 5-[4-(6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)bencil]tiazolidin-2,4-diona o una sal de la misma como ingrediente activo.
- 15 5. Un agente terapéutico para el uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicho trastorno queratoconjuntival es ojos secos, úlcera corneal, queratitis, conjuntivitis, queratopatía punteada superficial, defectos epiteliales de la córnea, defectos epiteliales de la conjuntiva, queratoconjuntivitis seca, queratoconjuntivitis límbica superior o queratitis filamentosa.
6. Un agente terapéutico para el uso de acuerdo con la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en el que dicho agente terapéutico está en la forma de dosificación de una gota ocular o una pomada oftálmica.