

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 066**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)
B82Y 5/00 (2011.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08792320 .7**
96 Fecha de presentación: **01.08.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2170332**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.04.2010**

54 Título: **UN MEDICAMENTO PARA TRATAR EL GLAUCOMA QUE COMPRENDE COMO PRINCIPIO ACTIVO UN COMPUESTO CLATRATO DE CICLODEXTRINA DE CILOSTAZOL.**

30 Prioridad:
02.08.2007 JP 2007202038
29.02.2008 JP 2008050466

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.03.2012

73 Titular/es:
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
9, KANDA TSUKASA-MACHI 2-CHOME CHIYODA-
KU
TOKYO 101-8535, JP

72 Inventor/es:
OKAMOTO, Norio;
ITO, Yoshimasa;
KAWAKAMI, Yoshimi;
KURIMOTO, Takuji;
NAGAI, Noriaki y
YAMASHITA, Tatsuya

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 376 066 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).

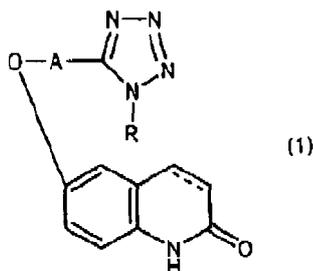
DESCRIPCIÓN

Un medicamento para tratar el glaucoma que comprende como principio activo un compuesto clatrato de ciclodextrina de cilostazol

5

Campo técnico

La invención se refiere a un medicamento que comprende un derivado de carboestirilo de fórmula (1):



10

en la que A es un grupo alquileo inferior, R es un grupo cicloalquilo, el enlace entre las posiciones 3 y 4 del esqueleto de carboestirilo es un enlace simple o un enlace doble, o una sal del mismo; y una ciclodextrina para su uso como gotas oculares o como ungüento oftálmico para el tratamiento del glaucoma.

15

Antecedentes de la técnica

El glaucoma es una de las principales causas de ceguera en Japón, y por lo tanto es un grave problema en el campo oftalmológico. Según una investigación previa, los pacientes de glaucoma se estimaron en un 3,56% entre personas de 40 o más años. Sin embargo, una investigación reciente a gran escala desvela que incluso más personas padecen glaucoma (cotéjese la página web de la Sociedad Oftalmológica Japonesa). Se cree que el glaucoma es una enfermedad en la que la presión intraocular está más elevada de lo normal, por lo que el nervio óptico se daña provocando un estrechamiento del campo visual, que es una de las principales causas de la ceguera.

20

25

Recientemente, el glaucoma de tensión normal se está convirtiendo también en un grave problema. El glaucoma de tensión normal es una enfermedad cuyos síntomas son los mismos que los del glaucoma, aunque la presión intraocular está en el intervalo normal (habitualmente de 21 mm Hg o menos). Y está resultando evidente que la prevalencia de glaucoma de tensión normal cubre una gran parte de todo el glaucoma.

30

Por lo tanto, las causas del glaucoma, especialmente del glaucoma de tensión normal, no están claras, aunque el glaucoma es una enfermedad grave que incluye un factor de riesgo de ceguera, y la clasificación del mismo también es complicada. Por lo tanto, se ha deseado desarrollar un nuevo medicamento para tratar el glaucoma que sea más útil que un medicamento actual tal como un beta bloqueante, un fármaco de prostaglandina y un agonista α ; y especialmente que se espera que tenga un mecanismo diferente al de los medicamentos actuales o en el que el principio activo del mismo sea de un tipo o tenga una estructura diferente.

35

Los derivados de carboestirilo de fórmula (1) o las sales de los mismos, y los procesos para la preparación de los mismos, se desvelan en el documento JP-63-20235-B. Y se sabe que los derivados de carboestirilo (1) tienen una acción inhibitoria de la agregación plaquetar, una acción inhibitoria de la fosfodiesterasa (*phosphodiesterase*, PDE), una acción antiulcerosa e hipotensora, y una acción antiflogística, y son útiles como agente antitrombótico, como fármaco para mejorar la circulación cerebral, como agente antiinflamatorio, como fármaco antiulceroso, como fármaco antihipertensivo, como fármaco antiasmático, como inhibidor de la fosfodiesterasa, etc.

40

Además, el Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics (Vol. 14, No. 3, 239-245 (1998)) desvela que la inyección i.v. de cilostazol, que es uno de los anteriormente mencionados derivados de carboestirilo, puede actuar sobre el nervio óptico, lo que indica que los derivados de carboestirilo podrían ser útiles para tratar el glaucoma sin ninguna evaluación experimental.

45

El documento JP-2003-63965-A desvela una formulación acuosa de cilostazol para inyección que incluye una ciclodextrina con objeto de mejorar la solubilidad del cilostazol en agua y permitir que el cilostazol sea una formulación para inyección, dado que los derivados de carboestirilo son difíciles de disolver en agua.

50

Desvelación de la invención

55

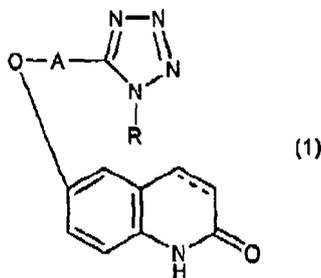
Por lo tanto, como se mencionó anteriormente, la causa del glaucoma no es bien conocida, y la clasificación del

mismo es complicada. Por lo tanto, se ha deseado desarrollar un medicamento más útil para el tratamiento del glaucoma, especialmente un nuevo medicamento que no pertenezca a los actuales tipos de los mismos.

5 Los presentes inventores han estudiado intensamente un nuevo medicamento para el tratamiento del glaucoma, y han encontrado que un compuesto de clatrato preparado disolviendo un derivado de carboestirilo de la anterior fórmula (1), especialmente el 6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)butoxi]-3,4-dihidro-carboestirilo (cilostazol) o una sal del mismo, en una ciclodextrina, es útil para el tratamiento del glaucoma. Como se mencionó anteriormente, aunque el derivado de carboestirilo es poco soluble en agua, y por lo tanto no era adecuado para un fármaco oftálmico, se ha creado un fármaco oftálmico que comprende el derivado de carboestirilo disolviendo el derivado de carboestirilo
10 en una ciclodextrina. Adicionalmente, es inesperado que dicho fármaco oftálmico tenga una acción para tratar el glaucoma, lo que se esperaría de un nuevo tipo de medicamento oftálmico para el tratamiento glaucoma. Además, el documento JP-2003-63965-A desvela el uso de una ciclodextrina en un fármaco para inyección, pero no en un fármaco oftálmico, y además, el Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics (Vol. 14, No. 3, 239-245 (1998)) indica que el cilostazol, que es un derivado de carboestirilo, podría ser útil para el tratamiento del glaucoma, pero no
15 desvela ningún experimento farmacológico específico ni ninguna formulación ejemplificada de forma práctica.

Los presentes inventores han averiguado que la administración oftálmica de un compuesto de clatrato preparado disolviendo 6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)butoxi]-3,4-dihidrocarboestirilo (cilostazol) o una sal del mismo en una ciclodextrina en un modelo de conejo que padece glaucoma, pueden mostrar una mejora en el tratamiento de
20 glaucoma, que es un primer medicamento actual para el tratamiento del glaucoma usando el derivado de carboestirilo, y así han conseguido la presente invención.

La presente invención proporciona un medicamento que comprende un derivado de carboestirilo de la fórmula general:
25



en la que A es un grupo alquileo inferior, R es un grupo cicloalquilo, el enlace entre las posiciones 3 y 4 del esqueleto de carboestirilo es un enlace simple o un enlace doble, o una sal del mismo; y
30 una ciclodextrina para su uso como gotas oculares o como ungüento oftálmico para el tratamiento del glaucoma.

La presente invención también proporciona el medicamento anterior para su uso como gotas oculares o un ungüento oftálmico para el tratamiento del glaucoma que comprende 6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)butoxi]-3,4-dihidro-carboestirilo (cilostazol) o una sal del mismo, y una ciclodextrina.
35

La presente invención también proporciona el medicamento anterior para su uso como gotas oculares o como ungüento oftálmico para el tratamiento del glaucoma en el que la ciclodextrina es 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina.

El derivado de carboestirilo preferido es cilostazol, y la ciclodextrina preferida es 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina. El anterior medicamento para su uso como gotas oculares o como ungüento oftálmico para el tratamiento del glaucoma es preferiblemente una suspensión.
40

La presente invención proporciona el uso del anterior derivado de carboestirilo (1) y la anterior ciclodextrina en la preparación de unas gotas oculares o de un ungüento oftálmico para el tratamiento del glaucoma.
45

El anterior "disolver" significa una disolución completa o un estado de disolución adecuado para un fármaco oftálmico sin ningún problema. Por lo tanto, una suspensión del mismo está disponible si es adecuada para un fármaco oftálmico sin ningún problema.

El medicamento para su uso como gotas oculares o como ungüento oftálmico para el tratamiento del glaucoma comprende como principio activo el anterior compuesto de clatrato, que se prepara disolviendo el compuesto de carboestirilo en una ciclodextrina. En este documento, el compuesto de clatrato significa un compuesto que está pensado para formar un complejo de clatrato captando el anterior derivado de carboestirilo en una ciclodextrina a través de puentes de hidrógeno u otros medios.
50
55

Breve descripción de los dibujos

- La Fig. 1 muestra la diferencia en la solubilidad del cilostazol dependiendo de cada método de disolución del fármaco de clatrato oftálmico de cilostazol en ciclodextrina.
- 5 La Fig. 2 muestra la diferencia en la solubilidad del cilostazol dependiendo de cada método de disolución del fármaco de clatrato oftálmico de cilostazol (nano-CLZ) en ciclodextrina.
- La Fig. 3 muestra la diferencia en la presión intraocular (*intraocular pressure*, IOP) de conejos con/sin la administración del fármaco oftálmico CLZ.
- 10 La Fig. 4 muestra la diferencia en la presión intraocular (IOP) de conejos con/sin la administración del fármaco oftálmico CLZ como un método del ABC.
- La Fig. 5 muestra la diferencia en la presión intraocular (IOP) entre conejos con la administración del fármaco oftálmico CLZ o del control a la sombra.
- La Fig. 6 muestra la diferencia en la presión intraocular (IOP) entre conejos con la administración del fármaco oftálmico CLZ (nano-CLZ) o del control a la sombra.
- 15 La Fig. 7 muestra la cantidad de penetración corneal en conejos dependiendo de la concentración de CLZ junto con el paso del tiempo.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

- 20 En la anterior fórmula (1), el grupo cicloalquilo incluye grupos cicloalquilo C₃-C₈ tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y cicloctilo. El grupo cicloalquilo preferido es ciclohexilo. El grupo alquileo inferior incluye grupos alquileo C₁-C₆ tales como metileno, etileno, propileno, butileno y pentileno, de entre los cuales uno preferido es butileno.
- 25 El derivado de carboestirilo preferible es 6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)butoxi]-3,4-dihidrocarboestirilo, que se ha comercializado con el nombre genérico de cilostazol como agente antiagregante plaquetar.

El derivado de carboestirilo (1) puede convertirse fácilmente en una sal del mismo tratándolo con un ácido farmacéuticamente aceptable. El ácido incluye, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido bromhídrico; y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico y ácido benzoico.

30

Estos derivados de carboestirilo (1) y las sales del mismo y los procesos para la preparación de los mismos se desvelan, por ejemplo, en el documento JP-63-20235-B.

35

Las ciclodextrinas de la presente invención incluyen las ciclodextrinas desveladas en el documento JP-2003-63965-A. La 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina (HP-β-CD) es la más preferible, y especialmente el compuesto de clatrato en el que está disuelto el derivado de carboestirilo (1) o una sal del mismo, especialmente cilostazol, es útil como un medicamento para tratar el glaucoma porque el tratamiento oftálmico del mismo muestra un acusado descenso en la presión intraocular sin un efecto secundario tal como hemolisis.

40

El compuesto de clatrato se prepara preferiblemente suspendiendo el derivado de carboestirilo (1) o una sal del mismo, especialmente cilostazol, en disolución salina fisiológica, y disolviendo después la suspensión en HP-β-CD.

45 El derivado de carboestirilo (1) y una sal del mismo, especialmente cilostazol, en la disolución oftálmica, pueden micronizarse con objeto de mejorar la solubilidad de los mismos. También es posible hacer que el tamaño de los mismos sea del orden de micrómetros, o adicionalmente del orden de nanómetros. Además, el fármaco oftálmico que comprende el derivado de carboestirilo micronizado puede usarse en estado suspendido o puede usarse tras una filtración.

50

El método de la anterior micronización incluye, por ejemplo, un proceso de secado, una nanoparticulación micronizando la sustancia farmacológica de la presente invención con un fuerte estrés de cizallamiento, usando un dispositivo de fluidificación/trituración, o una trituración por impacto, etc. El método del proceso en húmedo incluye, por ejemplo, una nanoparticulación suspendiendo la sustancia farmacológica de la presente invención en agua o una disolución que incluya un estabilizante de la suspensión a una concentración moderada, y sometiendo después la suspensión resultante a una micronización usando un dispositivo tal como un molino de agitación, un homogeneizador a alta presión o un dispositivo de cizallamiento/agitación a alta presión. Otro método del mismo incluye una nanoparticulación disolviendo la sustancia farmacológica de la presente invención en un fluido supercrítico tal como dióxido de carbono gaseoso, agua y etanol, y liberándolo después a presión normal.

55

60

El compuesto de ciclodextrina-clatrato del derivado de carboestirilo (1) y una sal del mismo muestra una acción neuroprotectora para las células ganglionales de la retina. Según el hallazgo anterior, el compuesto de la presente invención exhibe obviamente el efecto terapéutico para el glaucoma, que es una enfermedad isquémica oftálmica. Aquí, el glaucoma incluye cualquier tipo de glaucoma, glaucoma de ángulo abierto, y glaucoma congénito. Con respecto a la presión intraocular del glaucoma, también incluye el glaucoma por hipertensión ocular y el glaucoma de tensión normal.

65

El medicamento de la presente invención para tratar el glaucoma significa, no limitándose a, unas gotas oculares, una amplia aplicación en los ojos tal como una disolución oftálmica y un ungüento oftálmico. Una formulación para su aplicación oftálmica, tal como una disolución oftálmica y un ungüento oftálmico, puede prepararse con un portador convencional para formulaciones oftálmicas, a través de un método convencional. Los portadores convencionales para formulaciones oftálmicas pueden elegirse de entre las sustancias desveladas en el documento JP -3093661-B.

El presente compuesto de fórmula (1) puede usarse a granel o preferiblemente en una formulación farmacéutica preparada con un portador o diluyente farmacéutico convencional. La concentración del derivado de carboestirilo en la formulación es, pero no se limita a, del 0,005 al 1% (p/v), preferiblemente del 0,01 al 0,25% (p/v), y en el caso de una suspensión del mismo, del 0,1 al 1% (p/v), preferiblemente del 0,3 al 0,7% (p/v), más preferiblemente el 0,5% (p/v). La concentración de la ciclodextrina es del 1 al 40% (p/v), preferiblemente del 5 al 30% (p/v). La administración del mismo es preferiblemente de unas pocas gotas por instilación, y entre una y aproximadamente 10 veces al día.

15 Ejemplo

(Ejemplo 1)

20 Proceso de un fármaco oftálmico que comprende ciclodextrina-clatrato de cilostazol

A 50 mL de disolución salina fisiológica se añadieron 50 mg de cilostazol (CLZ) y 5 g de ciclodextrina (HP- β -CD), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Sin embargo, el CLZ de la mezcla no se disolvió completamente. Y después se añadió HP- β -CD adicional varias veces en una cantidad de 2,5 g cada vez con agitación, y el CLZ se disolvió completamente cuando la cantidad total HP- β -CD alcanzó los 10 g. Por lo tanto, se preparó una disolución de CLZ al 0,1% (HP- β -CD al 20%). A la disolución se añadieron 50 mL de la disolución salina fisiológica para dar una disolución de CLZ al 0,05% (HP- β -CD al 10%), que se filtró para esterilizarla, para dar una disolución oftálmica de compuesto de clatrato de CLZ en ciclodextrina. (Las concentraciones anteriores se muestran como % en peso/volumen).

30 (Ejemplo 2)

Proceso de una suspensión de ciclodextrina-clatrato que contiene cilostazol micronizado a una elevada concentración

35 A 500 mL de disolución salina fisiológica se añadieron 2,5 g de metil celulosa poco sustituida (MC) y después 25 g de HP- β -CD, de forma que la mezcla debería estar completamente disuelta, para dar una disolución de HP- β -CD al 5% que contiene un 0,5% de MC. A 300 mL de la disolución se añadieron 1,5 g de cilostazol (CLZ) para preparar una suspensión del mismo, que se hizo pasar a través de un microfluidificador (M-110-E/H, MIZUHO INDUSTRIAL CO., LTD) cuatro veces. La operación de paso se realizó a una presión comprimida (165 MPa), enfriando la vía del flujo del microfluidificador desde el exterior del mismo y monitorizando la variación del tamaño de partícula en cada paso con un dispositivo de medición del tamaño de partícula MT3300 (LOW-WET) (Nikkiso). Después del 4º paso, el tamaño de partícula era de 1,156 μ m como número del diámetro medio (MN). La suspensión y el filtrado de la suspensión se denominaron disolución oftálmica 1 y disolución oftálmica 2, respectivamente (la disolución oftálmica 1 contenía un 0,5% de CLZ, y la disolución oftálmica 2 contenía un 0,01% de CLZ).

45 Además, a 100 mL de agua purificada se añadieron 100 mg de cilostazol y 20 g de HP- β -CD, y la mezcla se agitó hasta que el cilostazol se disolvió completamente, para preparar una disolución de CLZ al 0,1% (HP- β -CD al 20%). La disolución se congeló a -80°C, y después se liofilizó. A 1,005 g del liofilizado se añadieron 10 mL de disolución salina fisiológica, y la disolución se filtró para esterilizarla, para preparar una disolución oftálmica de control de CLZ al 0,05%. Y la disolución de control se diluyó con disolución salina fisiológica de forma que la concentración de CLZ fuera la mitad, para preparar una disolución oftálmica de control de CLZ al 0,025%. (Las concentraciones anteriores se muestran como % en peso/volumen).

(Experimento comparativo del método de elaboración)

55 A una suspensión de cilostazol (al 0,5%, suspendido en disolución salina fisiológica) se añadió HP- β -CD en polvo de forma que la concentración final de la HP- β -CD debería ser del 5-20%, y la mezcla se disolvió completamente (el procedimiento se denomina "método de disolución (1)"). Por el contrario, a la disolución de HP- β -CD (al 5-20%, disuelta en disolución salina fisiológica) se añadió polvo de cilostazol (concentración final: 0,5%), y la mezcla se disolvió completamente (el procedimiento se denomina "método de disolución (2)"). Ambas disoluciones anteriores se agitaron a 25°C durante 24 horas a la sombra, después se filtraron con un filtro de membrana (tamaño de poro: 0,2 μ m), y se comparó la solubilidad de las disoluciones. Aunque ambas disoluciones tenían la misma composición, la solubilidad del cilostazol derivado del método de solución (1) tendía a aumentar más (es decir, una clatración superior) que la del método de disolución (2), según se muestra en la Fig. 1. De hecho, se necesitaron 10 minutos de agitación para que la disolución derivada del método de disolución (1) alcanzara el estado de la curva de disolución mostrada en la Fig. 1. Sin embargo, la disolución derivada del método de solución (2), que se agitó

durante 10 minutos, mostró una baja solubilidad de un quinto o menos de la solubilidad mostrada en la Fig. 1. ((Las concentraciones anteriores se muestran como % en peso/volumen).

(Experimento de disolución de cilostazol•nano (nano-CLZ))

5 Se mezclaron el CLZ y un excipiente en una proporción de aproximadamente 80%:20% para dar un polvo de nano-CLZ. A una suspensión de nano-CLZ (suspensión de CLZ al 0,5%: que se preparó suspendiendo 120 mg del polvo de nano-CLZ en 20 mL de agua purificada), se añadió polvo de HP- β -CD y la mezcla se disolvió de forma que la concentración final de HP- β -CD debería ser del 5-20% (método de disolución (1)); mientras que se añadieron 120 mg del polvo de nano-CLZ a una disolución de HP- β -CD (que se preparó disolviendo la HP- β -CD en agua purificada, de forma que la concentración final de la HP- β -CD debería ser del 5-20%), y la mezcla se disolvió (la concentración final del CLZ es del 0,5%) (método de disolución (2)). Ambas disoluciones anteriores se agitaron a 25°C durante 24 horas a la sombra, después se filtraron con un filtro de membrana (tamaño de poro: 0,2 μ m), y se comparó la solubilidad de las disoluciones.

15 Aunque ambas disoluciones tenían la misma composición, la solubilidad del cilostazol derivado del método de solución (1) tendía a aumentar más (es decir, una clatración superior) que la del método de disolución (2), según se muestra en la Fig. 2. De hecho, se necesitaron 30 minutos de agitación para que la disolución derivada del método de disolución (1) alcanzara el estado de la curva de disolución mostrada en la Fig. 2. Sin embargo, la disolución derivada del método de solución (2), que se agitó durante 30 minutos, mostró una baja solubilidad de sólo la mitad o menos de la solubilidad mostrada en la Fig. 2. (Las concentraciones anteriores se muestran como % en peso/volumen).

25 El tamaño de partícula de la suspensión de nano-CLZ preparada con agua purificada se midió con un dispositivo de medición del tamaño de partícula mediante dispersión dinámica de luz láser: Sub-micron Particle Analyzer Model N4 SD (Coulter) y los resultados se muestran como sigue.

Suspensión de Nano-CLZ: 251 \pm 20 nm

Filtrado (filtro de membrana, tamaño de poro: 0,2 μ m): 181 \pm 47 nm

30 (Experimento farmacológico 1)

35 Se midió una acción reductora de la presión intraocular. Se instiló una disolución oftálmica de Benoxil en ambos ojos de un conejo blanco macho bajo anestesia. En uno de los ojos se administraron 50 μ L de la disolución oftálmica del compuesto de clatrato de cilostazol (CLZ) al 0,05% en la ciclodextrina. En el otro ojo se instiló una disolución al 10% de HP- β -CD como disolución de control. Después de 20 minutos se inyectó una disolución de glucosa al 5% en las venas auriculares del conejo blanco macho (15 mL/kg) en 30 segundos con objeto de incrementar temporalmente la presión intraocular. Desde 20 minutos antes de la administración hasta 60 minutos después de la administración, se midió cada presión intraocular a intervalos regulares. Los resultados se muestran en la Fig. 3. Se demostró que la presión intraocular del ojo en el que se había administrado el fármaco oftálmico de CLZ había disminuido totalmente en comparación con el de control. La Fig. 4 muestra el ABC relativa a la curva de presión intraocular – tiempo durante el periodo de medida, que obviamente indica que la presión intraocular del ojo en el que se administró el fármaco oftálmico de CLZ había disminuido en comparación con el de control.

45 (Las concentraciones anteriores se muestran como % en peso/volumen).

(Experimento farmacológico 2)

50 A la sombra se instiló una disolución oftálmica de Benoxil en ambos ojos de un conejo blanco macho bajo anestesia. En el ojo derecho se administraron 50 μ L de la disolución oftálmica del compuesto de clatrato de 0,05% de CLZ en ciclodextrina que se preparó en el Ejemplo 1. En el ojo izquierdo se instilaron 50 μ L de una disolución al 10% de HP- β -CD como disolución de control. Desde 5 minutos antes de la administración hasta 30 minutos después de la administración, se midió cada presión intraocular a intervalos regulares. También se llevó a cabo el mismo experimento usando la disolución oftálmica 1 que contenía CLZ al 0,5% que se preparó en el Ejemplo 2 (disolución oftálmica 1). En ambos experimentos se encontró que la presión intraocular del ojo derecho en el que se había administrado el fármaco oftálmico de CLZ había disminuido en comparación con el ojo izquierdo en el que sólo se administró la ciclodextrina (véase la Fig. 5 para la disolución oftálmica del Ejemplo 1 y la Fig. 6 para la disolución oftálmica del Ejemplo 2). (Las concentraciones anteriores se muestran como % en peso/volumen).

60 Experimento *in vitro* de penetración corneal usando conejos

(1) Preparación del tampón: disolución tampón de HEPES (+Glc)

65 Se añadieron HEPES (concentración final: 10 mM), NaCl₂ (136,2 mM), KCl (5,3 mM), K₂HPO₄ (1,0 mM), CaCl₂ · H₂O (1,7 mM) y glucosa (5,5 mM) por turnos en un matraz y se disolvieron, y después se ajustó el pH de la disolución a 7,4 con NaOH 1 N, y la disolución se filtró a través de un filtro de membrana Minisart CE (SARTORIUS, 0,2 μ m).

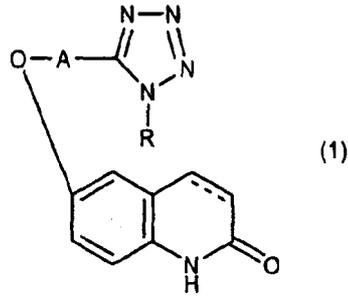
(2) Experimento de penetración corneal

- 5 Después de sacrificar conejos macho Datch mediante la inyección de una dosis letal de pentobarbital y aire en las venas auriculares de los mismos, se extirparon cuidadosamente los globos oculares de los mismos y la parte de la córnea de los mismos, dejando aproximadamente 1-2 mm de esclerótica que se cortó teniendo cuidado de no dañarla. La córnea se fijó a una celda de penetración corneal hecha de resina acrílica. En el lado del depósito (humor acuoso) se añadieron 3,0 mL de la anterior disolución tampón de HEPES isotónica (pH 7,4), y en el lado del donante (lágrima acuosa) se añadieron 3,0 mL de cada disolución oftálmica de CLZ preparada anteriormente, que
- 10 se calentaron a 35°C. La celda de penetración corneal se mantuvo a 35°C en un baño termostatzado. Entre 15 minutos y 6 horas después del comienzo de la prueba, se llevó a cabo el muestreo en el lado del depósito con una cantidad de 10 µL cada vez a intervalos regulares. La muestra se midió mediante un método por HPLC usando metilfenitoína como estándar interno para analizar la cantidad de CLZ que ha atravesado la córnea.
- 15 Los resultados se muestran en la Fig. 7. Se encontró que la penetración corneal mejoraba en función de la concentración de CLZ, es decir, por orden, la disolución oftálmica 1 (suspensión de CLZ al 0,5%), la disolución de CLZ al 0,1%, la disolución de CLZ al 0,05%, la disolución oftálmica 2 (filtrado de la suspensión: CLZ al 0,01%), y la disolución de CLZ al 0,025%.

20

REIVINDICACIONES

1. Un medicamento que comprende un derivado de carboestirilo de fórmula general:



5 en la que A es un grupo alquileo inferior, R es un grupo cicloalquilo, el enlace entre las posiciones 3 y 4 del esqueleto de carboestirilo es un enlace simple o un enlace doble, o una sal del mismo; y una ciclodextrina

10 para su uso como gotas oculares o como ungüento oftálmico para el tratamiento del glaucoma, en el que el medicamento debe administrarse en el ojo.

2. El medicamento para su uso según la reivindicación 1, en el que el derivado de carboestirilo es 6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)butoxi]-3,4-dihidrocarboestirilo o una sal del mismo.

15 3. El medicamento para su uso según la reivindicación 1 ó 2, en el que la ciclodextrina es 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina.

20 4. Uso del derivado de carboestirilo o una sal del mismo y de la ciclodextrina que se establecen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3 en la preparación de unas gotas oculares o un ungüento oftálmico para el tratamiento del glaucoma, que debe administrarse en el ojo.

Fig. 1

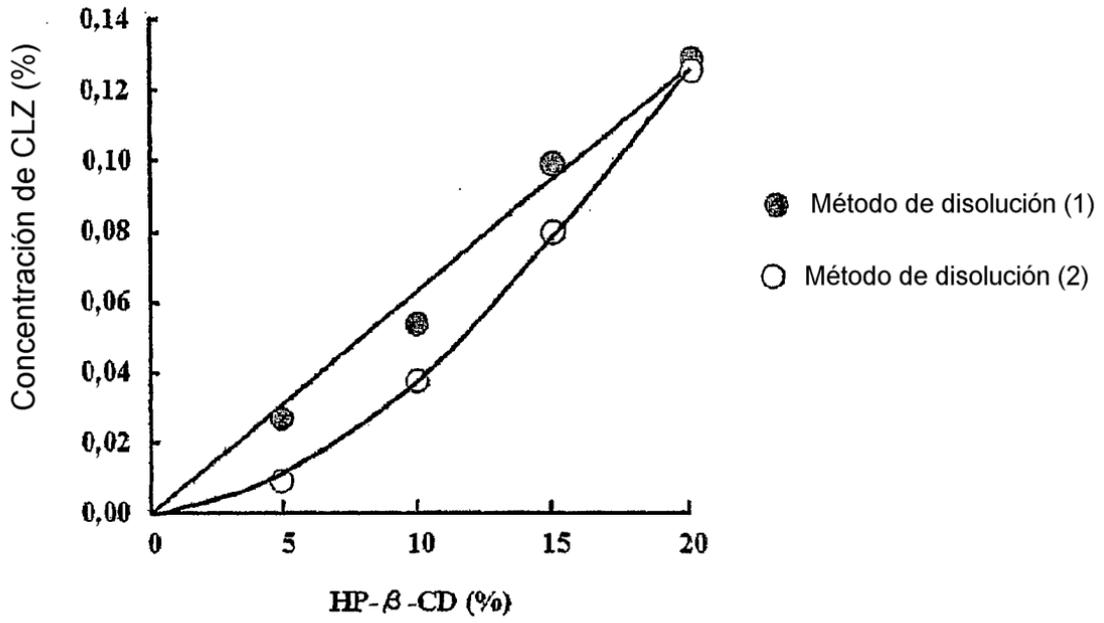


Fig. 2

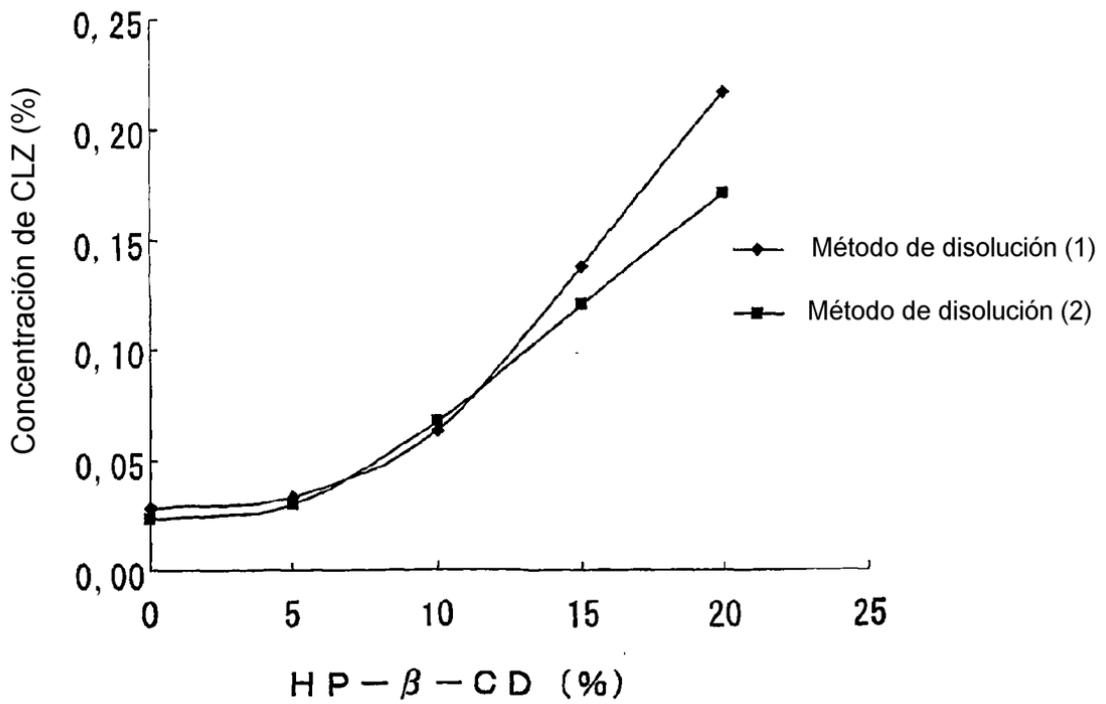


Fig. 3

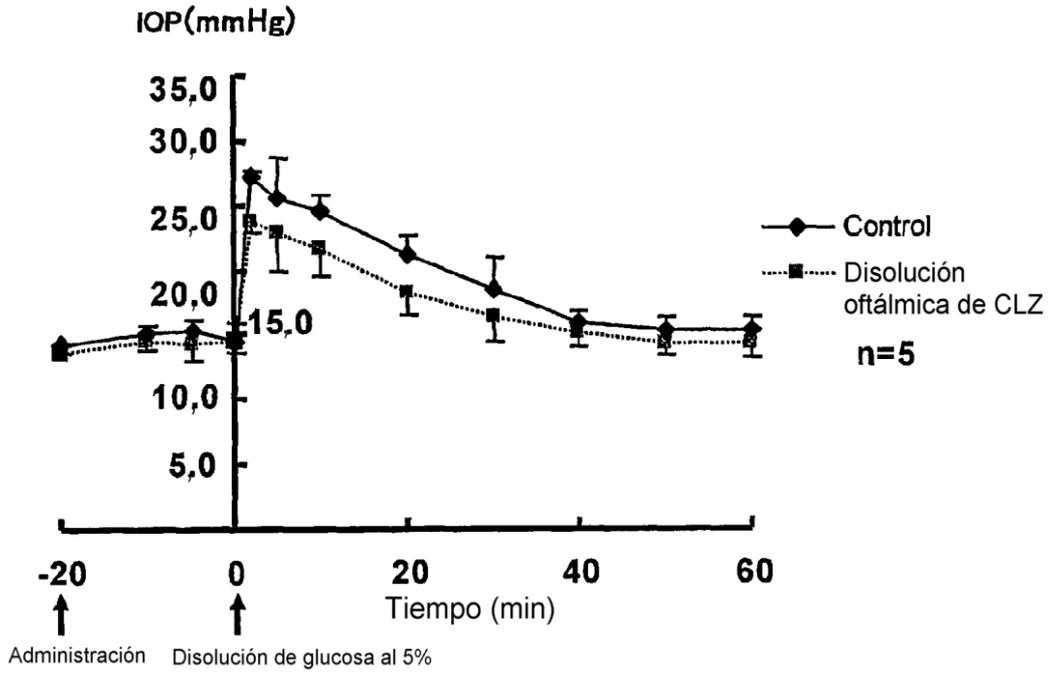


Fig. 4

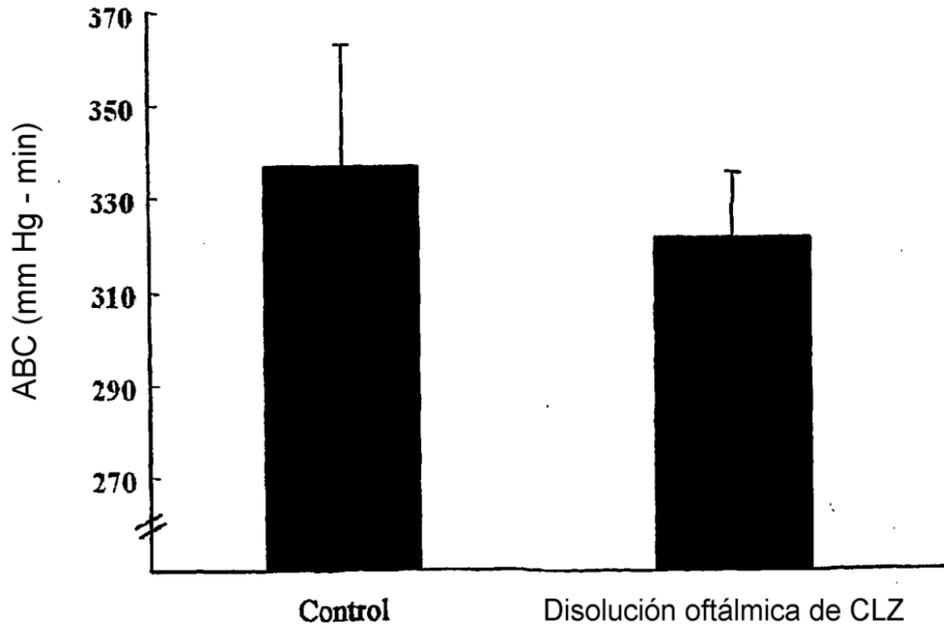


Fig. 5

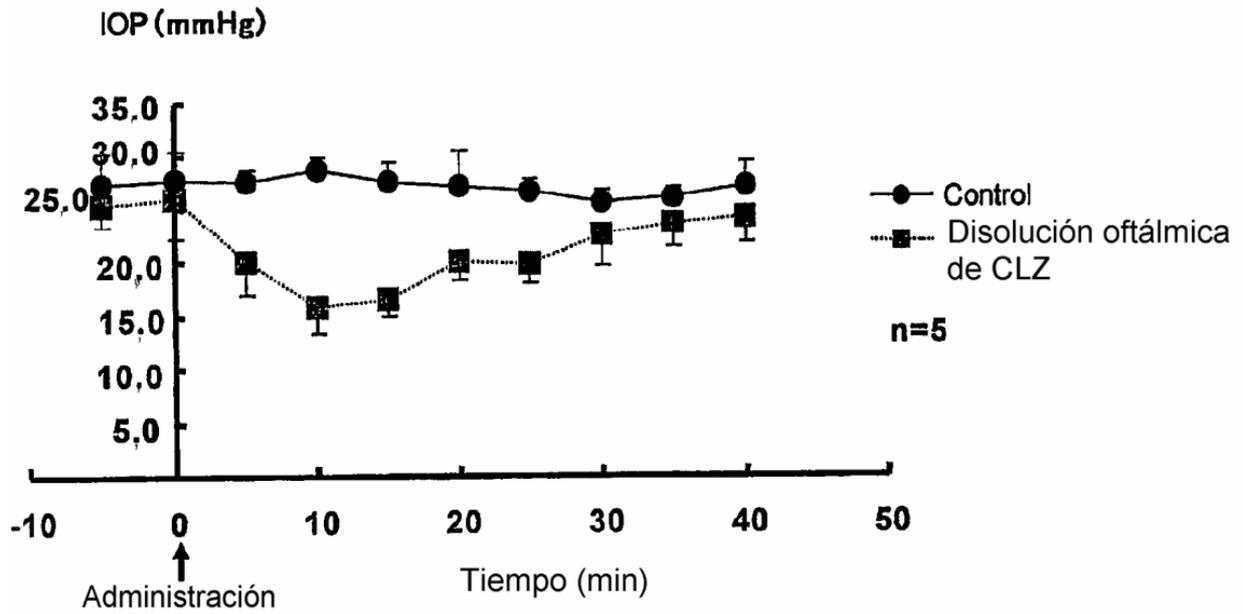


Fig. 6

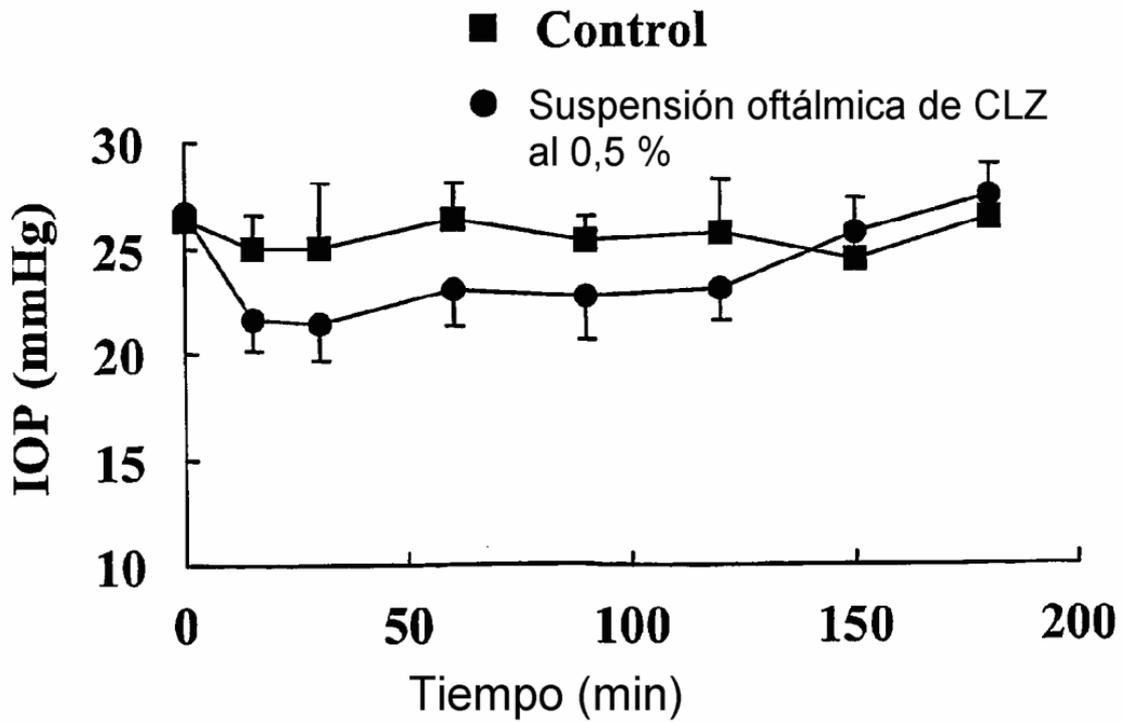


Fig. 7

