

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 342**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4174 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
C07D 233/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06782954 .9**
96 Fecha de presentación: **24.08.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1927353**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.06.2008**

54 Título: **Remedio para enfermedades corneales**

30 Prioridad:
24.08.2005 JP 2005242852

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.03.2012

73 Titular/es:
**TEIKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
3-27, ARAKAWA 1-CHOME
TOYAMA-SHI, TOYAMA 930-0982, JP**

72 Inventor/es:
**KIMURA, Takahito;
FUJISHITA, Shigeto y
KAWADA, Hiroyoshi**

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 377 342 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

Remedio para enfermedades corneales

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un agente terapéutico para una enfermedad corneal y, más particularmente, se refiere a un agente terapéutico para una enfermedad corneal aplicable a un trastorno en el epitelio anterior de la córnea, particularmente en una formulación de soluciones oftálmicas.

10

Técnica anterior

El trastorno en el epitelio anterior de la córnea se puede clasificar en líneas generales en 4 tipos, es decir, (1) uno causado por una inflamación tal como una infección, (2) enfermedad hereditaria, (3) lesión física exógena y lesión química causada por agentes químicos y (4) trastorno nutricional.

15

Entre ellos, existe una tendencia de aumento de las enfermedades corneales en los últimos años debido a lesión física acompañada por hiposecreción lagrimal (denominada ojo seco) con la propagación de ordenadores personales y lentes de contacto y aquellas causadas por polinosis, particularmente trastorno en el epitelio anterior; por tanto, se ha demandado un fármaco eficaz para enfermedades o trastornos corneales en el epitelio anterior de la córnea.

20

Como fármacos usados recientemente en el tratamiento de enfermedades corneales, se conocen las lágrimas artificiales que contienen un material viscoelástico tal como ácido hialurónico o condroitín sulfato, de los cuales el efecto de retención de agua promueve principalmente una cura. Sin embargo, existe una limitación en su efecto terapéutico y además no se podría decir que los mismos curan fundamentalmente la enfermedad corneal. Por consiguiente, se ha demandado un agente terapéutico nuevo.

25

Divulgación de la invención

30

Problemas a solucionar por la invención

Es el objeto de la presente invención encontrar un fármaco que sea capaz de curar eficazmente y mejorar una enfermedad corneal creciente en los últimos años y proporcionar un agente terapéutico que comprenda al mismo como un ingrediente activo.

35

Medios para solucionar los problemas

Los presentes inventores han buscado una diversidad de fármacos que tengan un efecto terapéutico sobre las enfermedades corneales y han encontrado que ozagrel tiene un efecto terapéutico excelente sobre la enfermedad corneal, aunque ozagrel se ha usado como un medicamento administrable por vía interna para tratamiento de asma bronquial o como una inyección para la mejora de espasmo cerebrovascular y su isquemia cerebral complicada que se produce después de una cirugía de hemorragia subaracnoidea. De este modo se completó la invención.

40

Es decir, la presente invención proporciona un agente terapéutico para una enfermedad corneal que comprende ozagrel o una sal del mismo como un ingrediente activo.

45

La presente invención también proporciona un agente terapéutico para una enfermedad corneal como se ha mencionado anteriormente que está en una formulación de solución oftálmica y que es particularmente aplicable a trastornos en el epitelio anterior de la córnea.

50

Efecto de la invención

El agente terapéutico de una enfermedad corneal de la presente invención tiene un efecto de promover significativamente la cura de enfermedades corneales, particularmente la cura de trastornos en el epitelio anterior de la córnea.

55

Mejor modo de realizar la invención

La enfermedad corneal en la presente invención indica afecciones de córnea lesionada provocadas por diversos factores, incluyendo específicamente queratitis causada por irritación física/química, alergia, infecciones por bacterias/hongos/virus, etc., así como úlcera corneal, abrasión del epitelio anterior de la córnea (erosión corneal), edema del epitelio anterior de la córnea, quemadura corneal, corrosión corneal por agentes químicos, ojo seco y similares.

60

65

El agente terapéutico para la enfermedad corneal de la invención comprende ozagrel o una sal del mismo como un ingrediente activo. El ingrediente activo, ozagrel o una sal del mismo, inhibe la producción de tromboxano A2 y muestra un efecto inhibitorio de la agregación plaquetaria y un efecto inhibitorio de la contracción de las vías respiratorias. Uno de ellos, es decir, sodio ozagrel (sal sódica del ácido (E)-3-[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil] acrílico) se ha usado ampliamente como una inyección para la mejora del espasmo cerebrovascular y su isquemia cerebral complicada después de cirugía para hemorragia subaracnoidea. Por otra parte, el clorhidrato de ozagrel (clorhidrato del ácido (E)-3-[p-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil] acrílico) se ha usado ampliamente como un medicamento administrable por vía interna para el tratamiento de asma bronquial. Sin embargo, todavía no se conoce que el ingrediente sea eficaz como un agente terapéutico para una enfermedad corneal, particularmente en el tratamiento de un trastorno del epitelio anterior de la córnea.

En el agente terapéutico para una enfermedad corneal de la presente invención, el contenido de ozagrel o una sal del mismo es habitualmente, por ejemplo, cuando se usa sodio ozagrel en una preparación líquida tal como una solución oftálmica o lavado ocular, preferentemente del 0,01% p/v al 3% p/v, más preferentemente del 0,01% p/v al 2% p/v y lo más preferente es que sea del 0,5% p/v al 1% p/v.

Como alternativa, por ejemplo, cuando se usa clorhidrato de ozagrel en una preparación líquida tal como una solución oftálmica o lavado ocular, el contenido es habitualmente aproximadamente el 0,01% p/v al 3% p/v, preferentemente del 0,01% p/v al 2% p/v, particularmente del 0,5% p/v al 1% p/v.

El agente terapéutico para una enfermedad corneal de la presente invención se puede formular en una formulación opcional que se puede aplicar a la córnea y se desea proporcionarla habitualmente como una forma de solución oftálmica, lavado ocular, ungüento oftálmico y similares, en particular como una forma de solución oftálmica.

Por ejemplo, cuando el agente terapéutico de una enfermedad corneal de la invención se proporciona como una solución oftálmica, es posible emplear además del ingrediente activo ozagrel o una sal del mismo una diversidad de ingredientes opcionales incluyendo tampón, agente de tonicidad, solubilizante, tensioactivo, estabilizante, conservante, ajustador del pH y similares.

Los ingredientes opcionales se ilustran específicamente mediante tampón tal como dihidrógeno fosfato de potasio, fosfato hidrógeno de sodio, ácido bórico, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, monoetanolamina, trometamol y similares; agente de tonicidad tal como cloruro de sodio, cloruro de potasio, glicerina, glucosa y similares; solubilizante tal como etanol, aceite de ricino y similares; tensioactivo tal como polisorbato 80, aceite de ricino endurecido con polioxietileno y similares; estabilizante tal como etilenodiamina tetracetato de sodio y similares; conservante tal como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, clorobutanol, alcohol bencílico y similares y ajustador de pH tal como ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y similares.

Adicionalmente, el agente terapéutico para una enfermedad corneal de la presente invención se puede usar simultáneamente con otro tipo de ingredientes terapéuticos para una enfermedad corneal de la cual el mecanismo de acción se considera que es diferente con el fin de potenciar aditivamente o sinérgicamente el efecto terapéutico. El otro tipo de ingredientes terapéuticos para una enfermedad corneal incluye, por ejemplo, ácido hialurónico o su sal o condroitín sulfato o su sal. Esos ingredientes se pueden combinar con ozagrel o una sal del mismo o se pueden formular por separado en una formulación única para tratamiento de una enfermedad corneal de forma de usarlos simultáneamente.

El agente terapéutico para una enfermedad corneal obtenido de este modo se puede aplicar de forma apropiada a la córnea dependiendo del tipo o gravedad de una enfermedad corneal. En general, se puede administrar una dosis de aproximadamente 0,01 a 0,1 ml para un ojo 3 a 6 veces por día.

50 Ejemplos

Los siguientes Ejemplos y Ejemplo de Ensayo ilustrarán la presente invención con más detalle. Sin embargo, el agente terapéutico para una enfermedad corneal de la invención no está limitado por los ejemplos descritos más adelante y por supuesto se puede modificar de diversas maneras dentro del alcance de la invención siempre y cuando la modificación no se aleje de la esencia de la invención.

Ejemplo 1

60 Agente terapéutico- 1 para una enfermedad corneal:

| Componente | |
|-----------------------------|-------------------------------|
| Sodio ozagrel | 0,5 g |
| Polisorbato 80 | 0,1 g |
| Solución salina fisiológica | Resto para un total de 100 ml |

(Método de preparación)

- 5 Sodio ozagrel (0,5 g) y polisorbato 80 (0,1 g) se disolvieron en solución salina fisiológica para obtener 100 ml de un agente terapéutico para una enfermedad corneal como una solución oftálmica.

Ejemplo 2

- 10 Agente terapéutico- 2 para una enfermedad corneal:

| Componente | |
|-----------------------------|-------------------------------|
| Sodio ozagrel | 1,0 g |
| Polisorbato 80 | 0,1 g |
| Solución salina fisiológica | Resto para un total de 100 ml |

(Método de preparación)

- 15 Sodio ozagrel (1,0 g) y polisorbato 80 (0,1 g) se disolvieron en solución salina fisiológica para obtener 100 ml de un agente terapéutico para una enfermedad corneal como una solución oftálmica.

Ejemplo de ensayo**20 (1) Formación de herida**

- Un conejo blanco maduro (aproximadamente 2 kg de peso corporal) se anestesió con pentobarbital sódico (0,4 ml/kg) inyectado en la vena auricular; el párpado se abrió ampliamente con un espéculo ocular, al cual se aplicaron 30 μ l de solución oftálmica de benoxil para anestesiarse la superficie ocular. Después, un filtro de membrana (6 mm de diámetro) humedecido con n-heptanol se colocó en el centro de la córnea del conejo durante un minuto para producir una lesión corneal. Después de retirar el filtro, el ojo se lavó bien con solución salina fisiológica esterilizada.

- Adicionalmente, inmediatamente después de la formación de las heridas, no hubo diferencia significativa entre los grupos en el área de las heridas; esto se confirmó en el mismo procedimiento que en la observación de cura como se menciona más adelante.

(2) Aplicación de la preparación

- 35 A las dos, cuatro y seis horas después de la formación de la herida, se aplicaron al ojo 100 μ l de los agentes terapéuticos para enfermedad corneal (solución oftálmica) preparados en el Ejemplo 1 y el Ejemplo 2, respectivamente. En este ensayo, se usó como un control solución salina fisiológica que contenía polisorbato 80 al 0,1%, respectivamente.

(3) Tinción y observación de cura

- 40 24 horas después de la formación de la herida, se aplicó solución de fluoresceína acuosa al 1% (50 μ l) al ojo para tinción. Después de esto, se lavó el exceso de fluoresceína con solución salina fisiológica esterilizada. Posteriormente, la córnea se fotografió con una cámara digital provista en una lámpara de hendidura de foto para observar el estado de cura de la herida.

(4) Evaluación

- 50 En cada experimento, inmediatamente después y 24 horas después de la aplicación, el área teñida se midió usando un software de procesamiento de imagen con un ancho de etiqueta (5 mm) de espéculo ocular como un patrón y esto se consideró un área de herida. A partir de esos resultados, se calculó el índice de cura de acuerdo con la siguiente fórmula

$$\text{Índice de cura (\%)} = [1 - (S_B / S_A)] \times 100$$

S_A: área de herida inmediatamente después de la formación de la herida
 S_B: área de la herida después de la aplicación de la preparación

5 La Tabla 1 muestra los resultados de ensayo en el agente terapéutico- 1 para una enfermedad corneal y la Tabla 2 muestra los resultados de ensayo en el agente terapéutico- 2 para una enfermedad corneal, respectivamente.

[Tabla 1]

| | Índice de Cura (Media ± D.T. (n=4)) |
|---------------------------------------|-------------------------------------|
| Control | 57,11 ± 2,68 |
| Agente terapéutico - 1 | 66,17 ± 2,54* |
| ensayo - t *P < 0,05 frente a Control | |

10

[Tabla 2]

| | Índice de Cura (Media ± D.T (n = 5)) |
|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Control | 64,71 ± 1,73 |
| Agente terapéutico - 2 | 71,38 ± 1,88* |
| ensayo - t *P < 0,05 frente a control | |

15 Como se ha mencionado anteriormente, se ha demostrado que el agente terapéutico para una enfermedad corneal en la presente invención tiene un efecto curativo potente para un trastorno en el epitelio anterior de la córnea.

Aplicabilidad industrial

20 La preparación farmacéutica de la presente invención que comprende ozagrel o una sal del mismo como un ingrediente activo tiene un efecto significativamente promotor de una cura de una enfermedad corneal, particularmente, una cura de un trastorno en el epitelio anterior de la córnea. Por consiguiente, la preparación farmacéutica es eficaz como un agente terapéutico novedoso para una enfermedad corneal.

25

REIVINDICACIONES

1. Un agente terapéutico para su uso del tratamiento de una enfermedad corneal, que comprende ozagrel o una sal del mismo como un ingrediente activo.
- 5 2. Un agente terapéutico para su uso en el tratamiento de una enfermedad corneal de acuerdo con la reivindicación 1, en forma de una solución oftálmica.
- 10 3. Un agente terapéutico para su uso en el tratamiento de una enfermedad corneal de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que es para uso en el tratamiento de un trastorno en el epitelio anterior de la córnea.