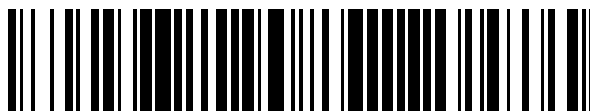


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 037**

51 Int. Cl.:
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04101334 .3**
96 Fecha de presentación: **31.03.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1464341**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.10.2004**

54 Título: **Formulación soluble en agua que contiene ubiquinona, para uso oftálmico**

30 Prioridad:
03.04.2003 IT RM20030153

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.07.2012

73 Titular/es:
VISUFARMA S.P.A
VIA CANINO 21
00191 ROMA, IT

72 Inventor/es:
CAMPANA, Alberto;
CAVALLO, Giovanni y
SODO, Eugenio

74 Agente/Representante:
Isern Jara, Jorge

ES 2 385 037 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).

DESCRIPCION

Formulación soluble en agua que contiene ubiquinona, para uso oftálmico

5 La presente invención se refiere al campo farmacológico y más concretamente a las preparaciones para uso oftálmico.

10 El objeto de la invención es una nueva formulación que contiene ubiquinona Q10, ó un derivado funcionalmente equivalente de la misma, en asociación con la vitamina E TPGS (d-alfa tocoferil polietilenglicol 1000 - succinato), la cual se comporta como un solubilizante efectivo para la propia ubiquinona. Esta última, que es hidrofóbica es totalmente insoluble en agua y no es útil para la fabricación de soluciones o emulsiones para uso oftálmico sin recurrir al empleo de estabilizantes y/o surfactantes, los cuales sin embargo implicarían a su vez indeseables efectos secundarios en el uso oftálmico.

15 Además, la vitamina E TPGS es apta para actuar sinérgicamente como antioxidante con la ubiquinona.

20 Como derivados funcionalmente equivalentes de la coenzima Q10, se mencionan a continuación, a título de ejemplo, ubiquinonas análogas, así como también las correspondientes ubiquinonas que son una forma reducida de las mismas.

La formulación de acuerdo con la presente invención puede prepararse en forma de solución acuosa, así como también en forma de emulsion acuosa.

25 Por lo tanto, un objetivo de la invención es el empleo de la vitamina E TPGS como solubilizante de la ubiquinona para la fabricación de soluciones o emulsiones acuosas de dicha ubiquinona.

30 Otro objetivo de la invención es el empleo de una solución o emulsión acuosa de ubiquinona, o de un análogo, o de un derivado funcionalmente equivalentes de la misma, en asociación con la vitamina E TPGS para uso oftálmico, para reducir los efectos de estreses oxidativos a nivel del ojo.

35 Otro objetivo adicional de la invención consiste en el empleo de una solución o emulsión acuosa de ubiquinona, o de un análogo, o de un derivado funcionalmente equivalente de la misma, en asociación con la vitamina E TPGS para uso oftálmico para el tratamiento de manifestaciones patológicas relacionadas con la apoptosis en la región de los queratocitos corneales.

40 Se ha descubierto sorprendentemente y se ha demostrado experimentalmente, como se describe en el ejemplo 3, que la solución acuosa conteniendo ubiquinona y vitamina E TPGS, administrada localmente en la parte anterior del ojo, es rápida y cuantitativamente absorbida por la parte posterior del propio ojo, de forma que la ubiquinona pueda ejercer su acción antioxidante y antiapoptótica también en correspondencia a esta región.

45 Por lo tanto, otro aspecto de la invención es el empleo de una solución o emulsión acuosa de ubiquinona o de un análogo o de un derivado funcionalmente equivalente de la misma en asociación con la vitamina E TPGS, como un medicamento oftálmico para el tratamiento de patologías degenerativas que comprenden la opticopatía isquémica, la opacidad senil del cristalino, la catarata, la uveítis, así como también, patologías hereditarias, dismetabólicas y patologías seniles degenerativas debidas a la edad, patologías neurodegenerativas de la retina y del nervio óptico, comprendiendo la degeneración macular senil, la retinitis pigmentosa, la enfermedad de Stargardt, quistes maculares viteliformes, la distrofia de los conos, la retinopatía diabética proliferativa, la retinopatía por hipertensión, el desprendimiento de retina, el retinoblastoma, así como también la neuritis y las neuropatías ópticas de origen tóxico, inflamatorio y degenerativo.

50 Otro aspecto y un objetivo de la invención es una solución o emulsión acuosa para uso oftálmico que contiene ubiquinona desde un 0,05 a un 0,5 por ciento del peso total, y vitamina E TPGS desde un 0,05 a un 10 por ciento del peso total, así como también excipientes farmacéuticamente compatibles.

55 De acuerdo con la invención, la acción antioxidante ejercida por la ubiquinona y por la vitamina E TPGS puede ser potenciada además por la adición de otro antioxidante soluble en agua, representado por un derivado de ascorbilo: el ascorbilo-2-fosfato de magnesio.

60 Adicionalmente o alternativamente a lo anterior, pueden emplearse otros antioxidantes naturalmente presentes en el fluido lagrimal, como la cisteína y la tirosina.

Otros componentes pueden adicionarse a la preparación objeto de la invención, con el fin de lograr tanto una viscosidad adecuada como una isotonía adecuada de la misma.

65 La solución o emulsión acuosa para uso oftálmico de acuerdo con la invención es apta para preservar y mejorar la fisiología de los tejidos del ojo, y en particular del tejido corneal, así como también restaurar las condiciones

normales de los mismos después de un trauma, una cirugía o episodios patológicos, ya que es capaz de inhibir las manifestaciones patológicas debidas a una excesiva apoptosis en la región de los queratocitos corneales y de reducir los efectos de los radicales libres perjudiciales a la fisiología normal del ojo.

5 Por lo tanto, la solución o emulsión acuosa de acuerdo con la invención puede ser útil como agente farmacéuticamente activo para el tratamiento de los trastornos antes mencionados.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes en la descripción que sigue.

10 Visión general sobre la técnica anterior

La ubiquinona Q10 (llamada también ubidecarenona o coenzima Q10) consiste químicamente en la 2,3-dimetoxi-5-metilbenzoquinona, a la cual está unida una cadena terpenoide, que consiste en diez unidades trans-isoprenoides monoinsaturadas. Dicha molécula es lipofílica y totalmente insoluble en agua.

15 El ubiquinol, el cual es una forma reducida de la ubiquinona presenta las mismas propiedades antioxidantes de la ubiquinona y puede por lo tanto reemplazar la ubiquinona para las finalidades de la presente invención.

20 Las células humanas sintetizan la ubiquinona Q10 a partir del aminoácido tirosina mediante un proceso de 8 pasos, similar a la síntesis del colesterol; la síntesis de la cadena terpenoide requiere la presencia de niveles adecuados de ácido fólico, niacina y vitaminas B2, B6 y C.

25 En los seres humanos, la concentración hemática de dicha molécula en condiciones normales, es de 0,7-1,0 μM /ml, aunque esta cifra disminuye con la edad, debido a su reducida síntesis y al aumento concomitante de peroxidación lípida.

A nivel del ojo, es conocida la acción de la ubiquinona como secuestrante con respecto a los radicales libres (Brancato, R., Schiavone, N., Siano, S., Lapucci, L., Papucci, L., Donnini, M., Formigli, L., Orlandini, S.Z., Carella, G., Carones, F. y Capaccioli, S., 2000, Eur. Ophthalmol., 10:32-28, que describen la prevención de la apoptosis de los queratocitos corneales después de la irradiación con láser excimer de fluoruro de argon, con la ubiquinona Q10 secuestrante de radicales libres; Blasi, M.A., Bovina, C., Carella, G., Geneva, M.L., Jansen, A.M., Lenaz, G. y Brancato, R., 2001, Ophthalmologica, 215:51-54; Brancato, R., Fiore, T., Papucci, L., Schiavone, N., Formigli, L., Orlandini, S.Z., Gobbi, P.G., Carones, F., Donnini, M., Lapucci, A. y Capaccioli, S., 2002, J. Refract. Surg., 18:135-139). Además, se ha subrayado el papel clave de la ubiquinona en la cadena respiratoria mitocondrial, tanto como elemento estructural como elemento modulador de la permeabilidad de los poros mitocondriales, cuya apertura altera el gradiente electroquímico transmembránico, y causa la extrusión del citocromo c en el citoplasma. En particular el citocromo c se une con el Apaf 1 (factor 1 de activación de la proteasa apoptótica) y activa el proceso apoptótico dependiente de la caspasa que conduce a la liberación de radicales libres, como las especies de oxígeno reactivo (ROS).

40 Recientemente, ha sido subrayado que el tocoferol (vitamina E) es capaz de actuar sinérgicamente con la ubiquinona, potenciando los efectos antiapoptóticos de esta última, mediante la inhibición de la producción de radicales libres y/o ajustando la permeabilidad de los poros mitocondriales. De hecho, la excesiva apoptosis en la región de los queratocitos corneales que, mediante la activación de reparación del tejido, ocasionan una anormal deposición de colágeno, proteoglicanos y ácido hialurónico, es un efecto indeseado de la cirugía de queratectomía fotorreactiva (PRK), con láser excimer (uno de los métodos quirúrgicos más ampliamente empleados para corregir la miopía, el astigmatismo y la hipermetropía), y puede ocasionar una bruma visual, una regresión de la corrección de la curvatura corneal, una dispersión de la luz y llevar consigo un empeoramiento de la vista.

50 La apoptosis de los queratocitos estromales puede ser también ocasionada por agentes químicos (por ejemplo, fármacos genotóxicos), agentes físicos (como por ejemplo la luz UV, las radiaciones o daños mecánicos), agentes biológicos (como por ejemplo el virus del herpes) y también patologías oculares como por ejemplo la degeneración macular debida a la edad (AMD) (Brancato, R., Fiore, T., Papucci, L., Schiavone, N., Formigli, L., Orlandini, S.Z., Gobbi, P.G., Carones, F., Donnini, M., Lapucci, A., Capaccioli, S., 2002, J. Refract. Surg., 18:135-139). En oftalmología es ya conocido el empleo de la ubiquinona, también en combinación con tocoferol (vitamina E), para el tratamiento tópico del ojo después de la cirugía así como también patologías como las antes mencionadas (EP 1 231 909). Además, ha sido demostrado que la ubiquinona y el tocoferol actúan sinérgicamente como antioxidantes, en particular sobre la peroxidasa lípida (Niki, E., 1997, Molec. Aspects Med, 18 (Suppl): p63-p70).

60 La solicitud de patente WO 01/ 37851 describe el empleo de la coenzima Q10 solubilizada con tocoferol para el tratamiento local de patologías oftalmológicas después de una terapia fotorreactiva, una cirugía refractiva y una exposición a la radiación ultravioleta.

65 La solicitud de patente WO 01/ 87355 describe formulaciones orales de coenzima Q10 y en el ejemplo 1 describe una emulsión que comprende el 10% de vitamina E TPGS.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La principal dificultad encontrada en la fabricación de soluciones acuosas conteniendo ubiquinona es la de solubilizar dicha molécula hidrofóbica. En la EP 1 231 909 antes citada, la ubiquinona se mantiene en solución acuosa en virtud de la presencia de un copolímero estabilizante (10-15% de Lutrol 127), y de un potente surfactante no iónico (5% de Cremophor), ambos en porcentajes bastante altos. La esterilidad de la solución está garantizada por la presencia de un conservante como por ejemplo el cloruro de benzalconio (0,010).

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La principal dificultad encontrada en la fabricación de soluciones acuosas conteniendo ubiquinona es la de solubilizar dicha molécula hidrofóbica. En la EP 1 231 909 antes citada, la ubiquinona se mantiene en solución acuosa en virtud de la presencia de un copolímero estabilizante (10-15% de Lutrol 127), y de un potente surfactante no iónico (5% de Cremophor), ambos en porcentajes bastante altos. La esterilidad de la solución está garantizada por la presencia de un conservante como por ejemplo el cloruro de benzalconio (0,010).

Sin embargo, dicha preparación, así como también muchas otras disponibles en el mercado, implica varios problemas y limitaciones. En primer lugar, debe destacarse la dificultad de su fabricación a escala industrial, debido a la alta viscosidad de sus componentes. Sin embargo, está bien documentado que el empleo de solubilizantes como el Lutrol y el Cremofor pueden fomentar la aparición de fenómenos de hidratación no deseados de los ojos y la consiguiente alteración del epitelio corneal (Monti, D. , Chetoni, P., Burgalassi, S., Najarro, M. y Saettone, M.F., 2002, Int. J. Pharm., 232:139-147). Por último se ha demostrado que el Lutrol 127 puede causar serios daños a la retina (Davidorf, F.H, Chambers, R.B., Kwon, O.W., Doyle, W., Gresak, P. y Frank, S.G., 1990, Retina, 10:297-300).

Por lo tanto, permanece sin resolver el problema de aplicar satisfactoriamente la ubiquinona en una solución acuosa desde el punto de vista de una aplicación tópica directamente en contacto con el ojo, en particular en forma de un colirio.

De acuerdo con la presente invención, los problemas en relación con la fabricación de soluciones oftálmicas basadas en la ubiquinona han sido sorprendentemente solucionados empleando, en asociación con la ubiquinona, una forma de vitamina E diferente del tocoferol, capaz de solubilizar la coenzima Q10 en una solución acuosa sin el empleo de otros solubilizantes y/o estabilizantes.

Más concretamente, de acuerdo con la presente invención, ha sido aplicada la solubilización de la ubiquinona directamente con la sustancia identificada abreviadamente como "vitamina E TPGS", es decir, de acuerdo con la nomenclatura química, el d-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000 - succinato .

La vitamina E TPGS puede ser considerada como una forma soluble en agua de vitamina E de origen natural, la cual se obtiene esterificando el grupo ácido del ácido d-alfa- tocoferil succínico con polietilenglicol (PEG) 1000.

Dicha molécula implica varias características que la hacen ventajosamente útil para la fabricación de soluciones oftálmicas, y precisamente:

- la vitamina E TPGS tiene un valor de HBL (*equilibrio hidrófilo / lipófilo*) igual a 13,5 y es capaz de solubilizar de forma eficaz sustancias lipofílicas, incluida la ubiquinona. La primera, que no tiene ningún problemas de inestabilidad y toxicidad, se comporta como un medio oftálmico muy válido y seguro para la última;
- la vitamina E TPGS es muy estable, por lo que no tiene lugar ninguna hidrólisis cuando se almacena, incluso durante un período de tiempo muy largo;
- la vitamina E TPGS es una fuente de tocoferol biodisponible;
(1 g de vitamina E TPGS se convierte, en virtud de de la acción de la esterasa, en aproximadamente 260 mgr de tocoferol);
- la vitamina E TPGS es una molécula anfipática, es decir lipofílica así como también hidrofílica, y se comporta como un surfactante típico.

La combinación de estas características sirve efectivamente, de acuerdo con la invención, para solucionar los presentes problemas aquí descritos, asociados al empleo de la ubiquinona en solución acuosa para un tratamiento terapéutico en contacto directo con el ojo.

Por lo tanto, la preparación objeto de la presente invención, conteniendo ubiquinona y vitamina E TPGS, puede efectivamente ser empleada para inhibir la apoptosis de los queratocitos y los efectos negativos de los radicales libres a nivel del ojo, sin presentar sin embargo, los típicos efectos secundarios, debidos al empleo de solubilizantes y estabilizantes, requeridos para mantener la ubiquinona en solución.

Una característica adicional de la invención es que proporciona también la adición a la formulación de ubiquinona / vitamina E TPGS, de otro antioxidante soluble en agua, en forma de ascorbilo-2-fosfato y/o de la sal de magnesio del mismo. De hecho, ya es bien conocido que los ataques que conducen a la producción de radicales libres en el organismo humano están asociados a una concomitante y marcada reducción en los niveles de ubiquinona, tocoferol

y ácido ascórbico (Yamamoto, Y., 2001, J. Dermatol Sci., 27 (suppl 1: S1-S4; Lemke, M. , Frei, B., Ames, B.N. y Faden, A.I., 1990, Neurosci Lett., 108:201-206) .

5 La molécula de ascorbilo- de 2-fosfato es capaz de potenciar el efecto antioxidante del sistema ubiquinona / vitamina E TPGS (Schneider, D. y Elstner, E.F., 2000, Antioxid Redox Signal, 2:327-333; Weber, C., Sejersgard Jacobsen, T., Mortensen, S.A., Paulsen, G. y Holmer, G., 1994, Int. J. Vitamin. Nutr. Res., 64:311-315; Mukai, K., Itoh, S. y Morimoto, H., 1992, J. Biol. Chem., 267:22277-22281).

10 Además, se ha demostrado recientemente una marcada reducción del ácido ascórbico en el fluido lagrimal después de la cirugía (PRK), de traumas o lesiones pro inflamatorias, sugiriendo el empleo de dicha molécula en el campo terapéutico (Bilgihan, A., Bilgihan, K., Toklu, Y., Konuk, O., Yis, O. y Hasanreisoglu, B., 2001, J. Cataract. Refract. Surg., 27:585-588) . Con respecto al ácido ascórbico, el cual es el principal antioxidante presente en las fases acuosas del ojo (líquido lacrimal, humor acuoso y cuerpo vítreo), ha sido subrayada la ventaja de emplear el ascorbil-fosfato de magnesio, el cual es mucho más estable en solución acuosa. De hecho, el ascorbil-fosfato de Mg no oxida el ácido deshidroascórbico y además no presenta ningún marcado efecto sobre el pH de la solución (Choy, C.K., Benzie, I.F. and Cho, P., 2000, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 41:3293-32 98; Hanashima, C. y Namiki, H., 1999, Cell. Biol. Int., 23:287-298).

20 Además de los derivados de ascorbilo, se ha propuesto la adición, en la solución oftálmica, de otros antioxidante solubles en agua habitualmente presentes en el fluido lagrimal, como la cisteína y la tirosina (Gogia, R., Richer, S.P. and Rose, R.C., 1998, Curr. Eye Res., 17:257-263).

De acuerdo con la invención, la solución oftálmica puede además adicionarse con algunos excipientes, a saber:

- 25 - la hidroximetil celulosa o la hidroxipropil celulosa, para proporcionar una viscosidad adecuada;
- manitol ó NaCl para lograr la isofonía correcta;
- el aceite de almendras, el aceite de arroz y el aceite de soja para preparar la misma composición en forma de una emulsión;
- el cloruro de benzalconio, como conservante, para asegurar la esterilidad.

30 En el ensayo efectuado, se ha probado una formulación preferida de la solución acuosa conteniendo ubiquinona en un tanto por ciento en peso igual a 0,05% - 0,5% y vitamina E TPGS en un tanto por ciento en peso igual a 0,05% - 10%.

35 En otra versión, se ha añadido ascorbil-fosfato también en forma de sal de magnesio en un tanto por ciento en peso igual a 0,05% - 1%. A estas formulaciones se añadieron antioxidantes solubles en agua (cisteína y tirosina) en un tanto por ciento en peso no superior a un 1%.

Como excipientes se añadieron los siguientes componentes:

- 40 - hidroximetil celulosa o hidroxipropil celulosa en un tanto por ciento en peso no superior a un 1%:
- manitol ó NaCl en un tanto por ciento en peso no superior a un 1% .
- ácido bórico o borato de sodio en un tanto por ciento en peso no superior a un 1%.
- edetato disódico (EDTA) en un tanto por ciento en peso no superior a un 0,1%
- 45 - cloruro de benzalconio en un tanto por ciento en peso no superior a un 0,01%.

Con el fin de que pueda disponerse de dicha preparación en forma de una emulsión, se añadieron aceites emulsionantes (aceite de almendras, aceite de arroz, aceite de soja) en un tanto por ciento en peso no superior a un 5%.

50 A continuación se muestran algunos ejemplos de versiones de soluciones acuosas fabricadas de acuerdo con la formulación más arriba descrita.

FORMULACION 1 Ingredientes	Concentración (% p/v)
Ubiquinona	0,20
Vitamina E TPGS	5,0
NaCl	c.s. para isotonicidad
Cloruro de benzalconio	0,01
Agua bidestilada	c.s. para 100,00 ml
FORMULACION 2 Ingredientes	Concentración (% p/v)
Ubiquinona	0,20
Vitamina E TPGS	5,0
Manitol	c.s. para isotonicidad

ES 2 385 037 T3

Cloruro de benzalconio	0,01
Agua bidestilada	c.s. para 100,00 ml
FORMULACION 3 Ingredientes	Concentración (% p/v)
Ubiquinona	0,40
Vitamina E TPGS	10,0
NaCl	c.s. para isotonicidad
Cloruro de benzalconio	0,01
Agua bidestilada	c.s. para 100,00 ml
FORMULACION 4 Ingredientes	Concentración (% p/v)
Ubiquinona	0,40
Vitamina E TPGS	10,0
Manitol	c.s. para isotonicidad
Cloruro de benzalconio	0,01
Agua bidestilada	c.s. para 100,00 ml
FORMULACION 5 Ingredientes	Concentración (% p/v)
Ubiquinona	0,20
Vitamina E TPGS	5,0
Ascorbil-2-fosfato de Mg	
NaCl	c.s. para isotonicidad
Cloruro de benzalconio	0,01
Agua bidestilada	c.s. para 100,00 ml
FORMULACION 6 Ingredientes	Concentración (% p/v)
Ubiquinona	0,20
Vitamina E TPGS	5,0
Ascorbil-2-fosfato de Mg	0,2
Manitol	c.s. para isotonicidad
Cloruro de benzalconio	0,01
Agua bidestilada	c.s. para 100,00 ml

FORMULACION 7 Ingredientes	Concentración (% p/v)
Ubiquinona	0,40
Vitamina E TPGS	10,0
Ascorbil-2-fosfato de Mg	0,2
NaCl	c.s. para isotonicidad
Cloruro de benzalconio	0,01
Agua bidestilada	c.s. para 100,00 ml
FORMULACION 8 Ingredientes	Concentración (% p/v)
Ubiquinona	0,40
Vitamina E TPGS	10,0
Ascorbil-2-fosfato de Mg	0,2
Manitol	c.s. para isotonicidad
Cloruro de benzalconio	0,01
Agua bidestilada	c.s. para 100,00 ml
FORMULACION 9 Ingredientes	Concentración (% p/v)
Ubiquinona	0,20
Vitamina E TPGS	5,0
Cloruro de sodio	c.s. para isotonicidad
Cloruro de benzalconio	0,01
Agua bidestilada	c.s. para 100,00 ml
Acido bórico	0,775
Borato de sodio	0,125
EDTA disódico	0,100
PH	7,32
FORMULACION 10 Ingredientes	Concentración (% p/v)
Ubiquinona	0,40

Vitamina E TPGS	5,0
Cloruro de sodio	c.s. para isotonicidad
Cloruro de benzalconio	0,01
Agua bidestilada	c.s. para 100,00 ml
Acido bórico	0,775
Borato de sodio	0, 125
EDTA disódico	0, 100
PH	7,22
FORMULACION 11	Concentración
Ingredientes	(% p/v)
Fosfato monosódico dihidrato	0, 220
Fosfato disódico dihidrato	0, 950
Cloruro de sodio	c.s. para isotonicidad
Vitamina E TPGS	8,0
Ubiquinona	0,2
Agua desionizada	c.s. para 100,00 ml

Por lo tanto, de lo anterior se deduce que la característica de innovación principal de la presente invención es el empleo de la vitamina E TPGS, que asocia a sus normales efectos terapéuticos, la capacidad de actuar como un solubilizante efectivo para la ubiquinona (ya que tiene un HBL (*equilibrio hidrófilo/lipófilo*) favorable a la solubilización de sustancias lipofílicas), haciendo que dicha preparación sea no solamente fácil para fabricar industrialmente sino que esté también libre de indeseables efectos secundarios relacionados con el empleo de estabilizantes y/o surfactantes como por ejemplo, el Lutrol 127 y/o el Cremophor.

La otra característica innovadora de la invención es la adición de otro antioxidante soluble en agua, representado por un derivado de ascorbilo, como el ascorbil-2-fosfato de magnesio, para aprovechar la sinergia entre la ubiquinona, el tocoferol y el ácido ascórbico con respecto a su poder antioxidante; debe también subrayarse que la presencia de la vitamina E TPGS determina una baja viscosidad de la formulación, la cual por lo tanto es más cómoda para emplear con respecto a las formulaciones muy viscosas. La baja viscosidad de la solución, debido a la presencia de la vitamina E TPGS, facilita significativamente su producción a escala industrial puesto que permite también una preparación de dosis única, sin ninguna adición de conservantes; y finalmente se ha demostrado *in vivo* la acción secuestrante de la vitamina E TPGS con respecto al anión superóxido generado por los PMN (polimorfonucleatos) humanos adecuadamente estimulados (método del ferrocitocromo C).

A continuación, se describen ensayos sobre la tolerabilidad de la administración tópica de una solución oftálmica basada en la coenzima Q10 y la vitamina E TPGS, de acuerdo con la invención.

EJEMPLO 1

Ensayo agudo de la tolerabilidad local de un producto oftálmico basado en la coenzima Q10 y la vitamina E TPGS, después de una administración única, en conejos.

Se efectuó un estudio de la tolerabilidad local para un producto oftálmico basado en un 0,1%, un 0,2% y un 0,4% de coenzima Q10 (colirio), después de una administración única en conejos.

Los productos tenían la siguiente composición en tanto por ciento en peso:

Producto	A	B	C
Acido bórico	0,775	0,775	0,775
Borato de sodio	0,125	0,125	0,125
EDTA disódico	0,100	0,100	0,100
Cloruro de sodio	0,250	0,250	0,250
Glicinato de N- hidroximetilo	0,020	0,020	0,020
Vitamina E TPGS	6,000	6,000	6,000
Coenzima Q10	0,100	0,200	0,400
Agua desionizada	c.s. para 100 ml		
pH	7,25	7,19	7,22
mOsm/kg	295	306	301

El placebo fue un producto de composición análoga con la diferencia de que no contenía ni Co Q10 ni vitamina E TPGS.

Se efectuó un estudio de la tolerabilidad local de un producto oftálmico a base de un 0,1%, un 0,2%, y un 0,4% de coenzima Q10 (colirio), después de una administración única, en conejos.

Los conejos de Nueva Zelanda se dividieron para el estudio en tres grupos experimentales de 3 animales cada uno, a los cuales se administró un volumen constante de 0,1 ml de respectivamente un 0,1%, un 0,2%, y un 0,4% de una

preparación oftálmica basada en la coenzima Q10 (colirio) en el saco conjuntival del ojo derecho. Se administró un volumen constante de 0,1 ml del placebo correspondiente, en el saco conjuntival del ojo izquierdo.

5 Se efectuaron observaciones para detectar cualquier irritación ocular después de + 0,5, 2, 4, 24, 48 y 72 horas a partir de la administración única. No se detectaron signos de irritación local en los ojos tratados con las sustancias bajo examen.

EJEMPLO 2

10 *Ensayo de la tolerabilidad local aguda de un producto oftálmico basado en la coenzima Q 10 y la vitamina E TPGS , después de la administración repetida durante 28 días, en conejos.*

15 Con los mismos productos empleados en el ejemplo 1 se efectuó un estudio de la tolerabilidad local para una preparación oftálmica a base de coenzima Q10 a un 0,1%, un 0,2% y un 0,4% (colirio), en conejos, después de la administración ocular repetida durante 28 días, dos veces por día. Los conejos de Nueva Zelanda del estudio se dividieron en tres grupos experimentales de 3 animales cada uno, a los cuales se administró un volumen constante de 0,1 ml de una preparación oftálmica basada respectivamente en un 0,1%, un 0,2% y un 0,4% de coenzima Q10 (colirio), en el saco conjuntivo del ojo derecho. En el saco conjuntivo del ojo derecho de cada conejo se administraron dos veces por día durante 28 días, 0,1 ml del producto A, B ó C, y en el ojo izquierdo 0,1 ml de placebo respectivamente. Diariamente se efectuaron observaciones para detectar cualquier irritación ocular. Al final del tratamiento los animales fueron sacrificados y los ojos recogidos se sometieron a un examen histológico de los siguientes tejidos: córnea, conjuntivo, retina, membrana nictitante, glándula lagrimal.

25 En las condiciones experimentales indicadas más arriba, las sustancias que se examinaron demostraron que no causaban ninguna irritación ocular en el conejo, después de la administración ocular repetida dos veces por día durante 28 días.

EJEMPLO 3

30 *Dictamen de la actividad fármacocinéticas de la incorporación del colirio hidrofílico en la córnea, la retina y el plasma del conejo.*

35 a) el colirio hidrofílico se ensayó sobre un primer lote de tres conejos, instilando la coenzima Q10 en el ojo derecho y un excipiente equivalente libre de Q10 y de vitamina E TPGS en el ojo contralateral (basal). A los + 15 minutos de la instilación del colirio, se analizó la concentración de CoQ10 en el ojo tratado y en el otro ojo (basal). El análisis se efectuó sobre la retina, la córnea y el plasma de los dos ojos
Los resultados del ensayo están registrados en la siguiente

Tabla 1

40

3 conejos N	RETINA (p moles/g) 15 minutos			
	Basal	Tratado con Q10	Diferencia	% de aumento
15	868	787	-82	-9
16	618	632	14	2
17	760	843	83	11
Promedio	769	754	5	1
Desviación estándar	126	109		

3 conejos N	CORNEA (p moles/g) 15 minutos			
	Basal	Tratado con Q10	Diferencia	% de aumento
15	921	887	- 34	- 3
16	578	955	377	65
17	1320	1170	-150	-11
Promedio	940	1004	74	7
Desviación estándar	371	148		

3 conejos N	PLASMA (p moles/g) 15 minutos			
	Basal	Tratado con Q10	Diferencia	% de aumento
15	54	62	8	15
16	77	83	6	8
17	61	78	17	28
Promedio	64	74	10	16
Desviación estándar				

El ensayo muestra una completa incorporación en el plasma ya a los + 15 minutos de la administración, con un 16% de promedio de aumento con respecto al basal.

5 b) un segundo lote de seis conejos se sometió a un ensayo análogo en el cual el tiempo de espera se prolongó hasta los 30 minutos.

Los resultados se registraron en la siguiente

Tabla 2

10

6 conejos N	RETINA (p moles / g) 15 minutos			
	Basal	Tratado con Q10	Diferencia	% de aumento
18	829	1006	177	21
19	1337	1394	57	4
20	931	1037	106	11
21	651	725	74	11
22	754	975	211	28
23	1161	1369	208	18
Promedio	946	1084,3	138,8	15
Desviación estándar	258	255		

6 conejos N	CORNEA (moles / g) 30 minutos			
	Basal	Tratado con Q10	Diferencia	% de aumento
18	675	560	-115	-17
19	701	817	116	16
20	1237	1434	127	16
21	801	991	190	24
22	977	970	- 7	- 7
23	931	778	-153	-16
Promedio	887	925	38	4
Desviación estándar	210	294		

6 conejos N	PLASMA (p moles / g) 30 minutos			
	Basal	Tratado con Q10	Diferencia	% de aumento
18	65	79	14	21
19	98	105	7	7
20	83	106	23	28
21	43	53	10	23
22	67	81	14	21
23	65	73	8	12
Promedio	70	83	13	18
Desviación estándar				

15 Los resultados muestran que en la retina se produce una significativa incorporación solamente a + 30 minutos (promedio 15% de aumento con respecto al ojo contralateral).

La incorporación en la córnea es escasa considerada en ambos tiempos.

20 Dado que para la incorporación en la retina, el ojo derecho se compara con el otro ojo del mismo animal, puede deducirse que el colirio es absorbido directamente de una manera transocular y no mediante la ruta hemática.

25 Sorprendentemente, el resultado experimental confirma el hecho de que la administración tópica directamente en el ojo, de la solución o emulsión acuosa del CoQ10 de acuerdo con la invención, es capaz de poner en contacto el agente terapéutico activo directamente con la región de interés sin necesidad de pasar a través de la ruta hemática, lo cual reduciría su eficacia.

30 Esto significa que el agente terapéutico Co Q10 conducido por la solución o emulsión acuosa conteniendo la vitamina E TPGS es activo tanto hacia la parte anterior del ojo (córnea, iris, saco conjuntivo) como hacía la parte posterior del ojo (retina, nervio óptico), en contraste con la opinión contraria de la enseñanza común de la técnica anterior.

Por lo tanto puede emplearse para el tratamiento de patologías degenerativas y neurodegenerativas del ojo, particularmente aquellas que implican fenómenos PCD (apoptosis).

Entre estas patologías, se indican las siguientes, a título de ejemplo:

5 estrés oxidativo a nivel del ojo, manifestaciones patológicas relacionadas con la apoptosis alterada en la región de los queratocitos corneales, patologías degenerativas que comprenden la opticopatía isquémica, la opacidad senil del cristalino, la catarata, la uveítis, así como también las patologías hereditarias, dismetabólicas y las patologías degenerativas relacionadas con la edad, y las patologías neurodegenerativas de la retina y del nervio óptico que
10 comprenden el glaucoma, la degeneración macular senil, la retinitis pigmentosa, la enfermedad de Stargardt, los quistes viteliformes de la mácula, la distrofia de los conos, la retinopatía diabética proliferativa, la retinopatía por hipertensión, el desprendimiento de la retina, el retinoblastoma, así como también la neuritis y las neuropatías ópticas de origen tóxico, inflamatorio y degenerativo.

15

REIVINDICACIONES

- 5 1. Empleo de la vitamina E TPGS, como solubilizante de la ubiquinona o del ubiquinol, para la fabricación de soluciones acuosas o emulsiones acuosas de dicha ubiquinona o ubiquinol.
2. Una solución o emulsión acuosa de ubiquinona o ubiquinol en asociación con la vitamina E TPGS, para emplear como fármaco oftálmico para reducir los efectos del estrés oxidativo a nivel del ojo.
- 10 3. Una solución o emulsión acuosa de ubiquinona o ubiquinol, en asociación con la vitamina E TPGS, para emplear como fármaco oftálmico para el tratamiento de manifestaciones patológicas debidas a la apoptosis en la región de los queratocitos de la córnea.
- 15 4. Una solución o emulsión acuosa de ubiquinona o ubiquinol, en asociación con la vitamina E TPGS, para emplear como fármaco oftálmico para el tratamiento de patologías degenerativas que abarcan la optiopatía isquémica, la opacidad senil del cristalino, la catarata, la uveitis, así como también las patologías degenerativas hereditarias, dismetabólicas y patologías degenerativas seniles debidas a la edad.
- 20 5. Una solución o emulsión acuosa de ubiquinona o ubiquinol, en asociación con la vitamina E TPGS, para emplear como fármaco oftálmico para el tratamiento de patologías neurodegenerativas de la retina y del nervio óptico que comprenden el glaucoma, la degeneración macular senil, la retinitis pigmentosa, la enfermedad de Stargardt, los quistes maculares viteliformes, la distrofia de los conos, la retinopatía diabética proliferativa, la retinopatía por hipertensión, el desprendimiento de retina, el retinoblastoma, así como también la neuritis y las neuropatías ópticas de origen tóxico, inflamatorio, y degenerativo.
- 25 6. Una solución o emulsión acuosa de ubiquinona o ubiquinol, en asociación con la vitamina E TPGS, para emplear como fármaco oftálmico, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde dicha ubiquinona es la coenzima Q10 ó el correspondiente ubiquinol.
- 30 7. Una solución acuosa para uso oftálmico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, la cual contiene ubiquinona desde un 0,05 hasta un 0,5 por ciento del peso total, y vitamina E TPGS desde un 0,05% hasta un 10% del peso total, así como también excipientes farmacéuticamente compatibles.
- 35 8. Una solución acuosa para uso oftálmico de acuerdo con la reivindicación 7, que tiene la siguiente composición en tantos por ciento sobre el peso total:
- | | |
|------------------------|------------|
| Ubiquinona | 0,05 - 0,5 |
| Vitamina E TPGS | 0,05 - 10 |
| Ascorbil-fosfato de Mg | 0,05 - 1 |
- 40 9. Una solución acuosa para uso oftálmico de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, que tiene la siguiente composición en tantos por ciento sobre el peso total:
- | | |
|--------------------------------|------------|
| Ubiquinona | 0,05 - 0,5 |
| Vitamina E TPGS | 0,05 - 10 |
| Ascorbil-fosfato de Mg | 0,05 - 1 |
| Antioxidantes solubles en agua | ≤ 1 |
- 50 10. Una solución acuosa para uso oftálmico de acuerdo con la reivindicación 9, en donde los antioxidantes solubles en agua son la cisteína y/o la tirosina.
- 55 11. Una solución acuosa para uso oftálmico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, que tiene la siguiente composición en tantos por ciento sobre el peso total:
- | | |
|--------------------------------|------------|
| Ubiquinona | 0,05 - 0,5 |
| Vitamina E TPGS | 0,05 - 10 |
| Ascorbil-fosfato de Mg | 0,05 - 1 |
| Antioxidantes solubles en agua | ≤ 1 |
| Hidroximetil celulosa | ≤ 1 |
- 60 12. Una solución acuosa para uso oftálmico de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la hidroximetil celulosa está reemplazada por la hidroxipropil celulosa.
- 65 13. Una solución acuosa para uso oftálmico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, la cual tiene la siguiente composición en tantos por ciento sobre el peso total:

5	Ubiquinona	0,05 - 0,5
	Vitamina E TPGS	0,05 - 10
	Ascorbil-fosfato de Mg	0,05 - 1
	Antioxidantes solubles en agua	≤ 1
	Hidroximetil celulosa	≤ 1
	Manitol	≤ 1

14. Una solución acuosa para uso oftálmico de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el manitol es reemplazado por cloruro de sodio (NaCl).

10 15. Una solución acuosa para uso oftálmico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13, que tiene la siguiente composición en tantos por ciento sobre el peso total:

15	Ubiquinona	0,05 - 0,5
	Vitamina E TPGS	0,05 - 10
	Ascorbil-fosfato de Mg	0,05 - 1
	Antioxidantes solubles en agua	≤ 1
	Hidroximetil celulosa	≤ 1
	Manitol	≤ 1
20	Cloruro de benzalconio	≤ 0,01

16. Una solución acuosa para uso oftálmico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 14, que tiene la siguiente composición en tantos por ciento sobre el peso total:

25	Ubiquinona	0,05 - 0,5
	Vitamina E TPGS	0,05 - 10
	Ascorbil-fosfato de Mg	0,05 - 1
	Antioxidantes solubles en agua	≤ 1
	Cloruro de sodio	≤ 1
30	Cloruro de benzalconio	≤ 0,01
	Acido bórico y/o borato de sodio	≤ 0,1
	Edetato disódico	≤ 0,1

35 17. Emulsión para uso oftálmico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que tiene la siguiente composición en tantos por ciento sobre el peso total:

40	Ubiquinona	0,05 - 0,5
	Vitamina E TPGS	0,05 - 10
	Ascorbil-fosfato de Mg	0,05 - 1
	Antioxidantes solubles en agua	≤ 1
	Hidroximetil celulosa	≤ 1
	Manitol	≤ 1
	Aceites vegetales	≤ 5

45 18. Emulsión para uso oftálmico de acuerdo con la reivindicación 16, en donde los aceites vegetales son aceite de almendras, aceite de arroz, aceite de soja.

50 19. Empleo de la ubiquinona o del ubiquinol en asociación con la vitamina E TPGS de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, para la fabricación de una solución acuosa para uso oftálmico como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 16.

55 20. Empleo de la ubiquinona o del ubiquinol en asociación con la vitamina E TPGS de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, para la fabricación de una emulsión acuosa para uso oftálmico como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 17 ó 18.