

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 566**

51 Int. Cl.:
A61K 31/095 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/26 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06746500 .5**
96 Fecha de presentación: **17.05.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1884234**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.02.2008**

54 Título: **Agente preventivo o terapéutico para tratar un trastorno de la córnea y la conjuntiva**

30 Prioridad:
17.05.2005 JP 2005143477

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.10.2012

73 Titular/es:
SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
9-19, SHIMOSHINJO 3-CHOME
HIGASHIYODOGAWA-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 533-8651, JP

72 Inventor/es:
YOSHIDA, ATSUSHI;
HIRAI, SHINICHIROU y
NAKAMURA, MASATSUGU

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 389 566 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 preventivo o terapéutico para tratar un trastorno de la córnea y la conjuntiva.

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un agente preventivo o terapéutico para usar en el tratamiento de un trastorno queratoconjuntival tal como el del ojo seco, que comprende 2-fenil-1,2-bencisoselenazol-3(2H)-ona o una de sus sales como ingrediente activo.

Antecedentes de la invención

- 10 La córnea es un tejido avascular transparente que tiene un diámetro de 1 cm aproximadamente y un grosor de 1 mm aproximadamente, al tiempo que la conjuntiva es una membrana mucosa que cubre la superficie del globo del ojo, por detrás del margen corneal, y la cara posterior del párpado. Es sabido que la córnea y la conjuntiva afectan de modo importante a la función visual. Los trastornos queratoconjuntivales causados, debidos a diversas enfermedades tales como la úlcera corneal, la queratitis, la conjuntivitis y el ojo seco, pueden afectar adversamente a la construcción normal del epitelio y, además, pueden dañar estructuras y funciones del estroma corneal y del endotelio cuando se retarda la reparación de estos trastornos y, alternativamente, cuando estos trastornos se
- 15 prolongan sin realizar la reparación de algunas causas. Esto es debido a que la córnea y la conjuntiva son tejidos conectados. En estos últimos años, con el desarrollo de la biología celular, han sido esclarecidos factores que participan en la proliferación, emigración, adherencia, extensión y diferenciación celular, y factores semejantes, y se ha informado de que estos factores desempeñan un papel importante en la reparación de los trastornos corneales (Japanese Review of Clinical Ophthalmology, 46, 738-743 (1992); Ophthalmic Surgery, 5, 719-727 (1992)).

- 20 Por otra parte, en la publicación Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100 (13), 7919-7924 (2003), se describe que la 2-fenil-1,2-bencisoselenazol-3(2H)-ona (Denominación Común Internacional: ebseleno, denominado en lo sucesivo "ebseleno"), posee actividad antioxidante, y el documento JP-A-2001-261555 describe que el ebseleno es eficaz como agente terapéutico para el tratamiento de la arteriosclerosis cerebral y del fallo circulatorio cerebral crónico.

- 25 El documento US-A-4.778.814 describe el uso del compuesto 2-fenil-1,2-bencisoselenazol-3(2H)-ona para tratar la alergia ocular.

No obstante, no existe ningún informe de estudio sobre el efecto farmacológico de tal compuesto en una enfermedad del ojo tal como un trastorno queratoconjuntival.

Descripción de la invención

Problemas a resolver

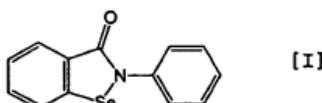
- 30 Es un objeto interesante la búsqueda de un nuevo uso medicinal del ebseleno.

Medios de resolución de los problemas

- 35 Los presentes inventores han llevado a cabo estudios intensos con objeto de buscar un nuevo uso medicinal del compuesto citado, y como resultado, han encontrado que el compuesto mencionado o una de sus sales pone de manifiesto un efecto excelente de prevención y mejora de un daño corneal en un ensayo de determinación del efecto terapéutico utilizando modelos de trastornos corneales, y así ha sido realizada la presente invención. Al mismo tiempo, se llevó a cabo el mismo ensayo utilizando compuestos conocidos que poseen un efecto antioxidante similar al del ebseleno. No obstante, el ebseleno puso de manifiesto un efecto muy superior al de esos compuestos conocidos, lo que apoya la excelente utilidad del ebseleno,

- 40 Es decir, la presente invención está dirigida hacia un agente preventivo o terapéutico para usar en el tratamiento de un trastorno queratoconjuntival tal como el del ojo seco., que comprende ebseleno o una de sus sales como ingrediente activo.

El ebseleno de la presente invención es un compuesto heterocíclico condensado representado mediante la fórmula química estructural (I) que sigue:



La sal del compuesto citado no está limitada especialmente en tanto sea una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y sus ejemplos incluyen sales con un ácido inorgánico tal como el ácido clorhídrico, el ácido nítrico o el ácido sulfúrico y sales con un ácido orgánico tal como el ácido acético, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido succínico o el ácido tartárico, y semejantes. A la vez, el compuesto citado puede estar en la forma de un solvato.

- 5 En la presente invención, el trastorno queratoconjuntival significa el del ojo seco. Además, el trastorno del ojo seco, como se establece en esta memoria, significa la producción disminuida de lágrimas, xeroftalmia, deficiencia de las lágrimas, síndrome de Sjogren, queratoconjuntivitis sicca, síndrome de Stevens-Johnson, disfunción de las glándulas lagrimales, disfunción de las glándulas de Meibonio, blefaritis, un trastorno queratoconjuntival debido a una operación VDT (terminal de exposición visual), cirugía, un fármaco, un daño externo, el uso de lentes de contacto, o de síntomas acompañados por el trastorno queratoconjuntival

10 El agente preventivo o terapéutico de la presente invención para tratar un trastorno queratoconjuntival, puede ser administrado o bien por vía oral o bien por vía parenteral (instilación, administración transdérmica, o semejante). Los ejemplos de las formas farmacéuticas de administración incluyen: gotas para los ojos, pomadas oftálicas, pomadas para la piel, inyecciones, comprimidos, cápsulas, gránulos, gránulos finos, o polvos. Estas formas farmacéuticas pueden prepararse empleando cualquiera de las técnicas ampliamente utilizadas. Por ejemplo, las gotas para los ojos pueden prepararse utilizando un agente de tonicidad tal como el cloruro sódico o la glicerina concentrada, un tampón tal como fosfato sódico o acetato sódico, un agente tensioactivo tal como el monooleato de sorbitán polioxietileno, estearato de poloxil 40 ó aceite de ricino hidrogenado polioxietileno, un estabilizante tal como citrato sódico o edetato sódico, un agente conservante tal como cloruro de benzalconio o parabeno, según se necesite. El pH de las gotas para los ojos está permitido en tanto en cuanto esté comprendido dentro del intervalo aceptable de una preparación oftálica, pero está comprendido, preferiblemente, en el intervalo desde 4 a 8.

15 La pomada oftálica puede prepararse con uno de los vehículos ampliamente utilizados para ello tal como parafina blanca blanda o parafina líquida. Los preparados para administrar por vía oral tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, gránulos finos y polvos, pueden prepararse utilizando un diluyente tal como lactosa, celulosa microcristalina, almidón o aceite vegetal, un lubricante tal como estearato magnésico o talco, un aglutinante tal como hidroxipropilcelulosa o polivinilpirrolidona, un agente de desintegración tal como carboximetilcelulosa cálcica o hidroxipropilmetilcelulosa de bajo grado de sustitución, un agente de revestimiento tal como hidroxipropilmetilcelulosa, macrogol o una resina de silicona, o un agente que forma películas tal como una película de gelatina, según sea necesario.

20 La dosis del compuesto citado puede seleccionarse apropiadamente dependiendo de los síntomas, edad, forma farmacéutica de administración y semejantes. En el caso de gotas para los ojos, éstas pueden instilarse una o varias veces al día en una concentración desde 0,000001 a 1% (p/v), preferiblemente desde 0,0001 a 0,1% (p/v). En el caso de una preparación oral, la misma puede ser administrada de una vez o dividida en varias veces, en una dosis, generalmente, desde 0,1 a 5.000 mg por día, preferiblemente desde 1 a 1.000 mg por día.

35 **Ventaja de la invención**

Como se indica más adelante al llevar a cabo el ensayo farmacológico que se describe, el ebseleno pone de manifiesto un efecto excelente de prevención y mejora en modelos de trastorno corneal. Por consiguiente, el ebseleno es útil como agente de prevención o terapéutico para tratar un trastorno queratoconjuntival tal como el del ojo seco.

40 **Modo mejor de llevar a cabo la invención**

Más adelante, en esta memoria, se describen los resultados de un ensayo farmacológico y de ejemplos de preparación

[Ensayo farmacológico]

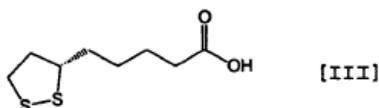
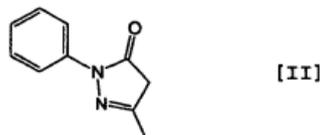
45 1. Ensayo para determinar el efecto terapéutico sobre el daño corneal, utilizando ratas a las que se había extirpado la glándula lagrimal exorbital.

Empleando ratas SD macho se obtuvieron modelos de trastorno corneal según el método de Fujihara et al. (Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42 (1) : 96-100 (2001)). Después de obtener los modelos de trastorno corneal, se evaluó la razón de mejora del daño corneal mediante un método (Journal of the eye 21 (1) : 87-90 (2004)) modificado con respecto al método de Miyata et al. (Japanese Review of Clinical Ophthalmology, 48 (2) 183-188 (1994)).

50 (Método de ensayo)

Ratas SD macho fueron anestesiadas sistémicamente mediante la administración de Nembutal. Seguidamente, se extirpó la glándula lagrimal exorbital de todas las ratas y se indujo un daño corneal durante un período de 2 meses.

- Después se administró ebseleno del modo que sigue. Como compuestos comparativos se administraron el compuesto 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona, representado por la fórmula (II) que sigue (denominado en lo sucesivo "edaravona") y el ácido (3R)-1,2-ditiolano-3-pentanoico, representado por la fórmula (III) que sigue (denominado en lo sucesivo "ácido α -lipoico"), como se indica más adelante. Se sabe que los compuestos edaravona y ácido α -lipoico poseen efecto antioxidante (J. Radiat. Res., 45, 319-323 (2004); J. Nutr., 133, 3327-3330 (2003)). El ebseleno posee también el mismo efecto. Por consiguiente, el ebselano, la edaravona y el ácido α -lipoico poseen todos una característica común en cuanto a que poseen tal efecto.



Grupo de administración de ebseleno

- 10 Una solución salina fisiológica que contenía ebseleno (25 μ M), fue instilada en ambos ojos, 6 veces al día durante 14 días, (el grupo estaba constituido por 8 animales)

Grupo de administración de edaravona

Una solución salina fisiológica que contenía edaravona (200 μ M), fue instilada en ambos ojos, 6 veces al día durante 14 días (el grupo estaba constituido por 8 animales).

- 15 Grupo de administración de ácido α -lipoico:

Una solución salina fisiológica que contenía ácido α -lipoico (200 μ M), fue instilada en ambos ojos, 6 veces al día durante 14 días (el grupo estaba constituido por 8 animales).

En un grupo testigo se instiló solución salina fisiológica en ambos ojos, 6 veces al día durante 14 días (el grupo estaba constituido por 8 animales)

- 20 Catorce días después del comienzo de la instilación, las partes dañadas de la córnea fueron teñidas con fluoresceína. Para cada una de las partes de la córnea, superior, media e inferior, se evaluó el grado de tinción con fluoresceína empleando una puntuación otorgada según los criterios que se exponen a continuación, y se calculó la razón de mejora del daño corneal partiendo del valor medio de las puntuaciones totales de cada una de las partes citadas.

- 25 (Criterios de evaluación)

0: Sin tinción punteada

1: Tinción dispersada (separada la tinción punteada)

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

3: Tinción fuerte (estando apenas separada la tinción punteada)

- 30 A la vez, fueron establecidos valores intermedios (en intervalos de 0,5), entre las puntuaciones respectivas.

(Resultados)

- Tomando el valor medio de las puntuaciones del grupo testigo (solución salina fisiológico) como tipo (razón de mejora: 0%), y según la ecuación de cálculo que se expone a continuación, se calcularon las razones de mejora del grupo al que se había administrado ebseleno (25 μ M), el grupo al que se había administrado edaravona (200 μ M) y el grupo al que se había administrado ácido α -lipoico (200 μ M), respectivamente, que se exponen en la Tabla 1. El valor medio de las puntuaciones es la media de las de los 8 casos de cada grupo.

Razón de mejora (%) = {(testigo) – (compuesto administrado)} / grado de daño x 100.

Grado de daño = (testigo) – (ojo normal)

[Tabla 1]

Tabla 1

Grupo de ensayo	Razón de mejora (%)
Grupo de administración de ebseleno (25 μ M)	76,5
Grupo de administración de edaravona (200 μ M)	36,9
Grupo de administración de ácido α -lipoico (200 μ M)	30,8

(Discusión)

- 5 Como resulta evidente de los resultados del ensayo farmacológico mencionado realizado utilizando ratas, el ebseleno muestra una razón de mejora más notable en comparación con la de los compuestos edaravona y ácido α -lipoico. En particular, es un resultado sorprendente el que el ebseleno ponga de manifiesto una razón de mejora que es más de dos veces más alta que la de la edaravona y la del ácido α -lipoico, aun cuando el ebseleno se había administrado en una cantidad que era la octava parte de la concentración de edaravona y del ácido α -lipoico. Así
- 10 pues, se ha puesto de manifiesto que el ebseleno posee un efecto notable de mejora de un trastorno queratoconjuntival.

2. Ensayo farmacológico empleando SAMP10

- Utilizando el modelo de ratón de envejecimiento acelerado P10 (denominado en lo sucesivo SAMP10), se evaluó el efecto del ebseleno sobre un daño corneal, según el método de Hirai, Shibagaki et al. (documento JP-A-2006-104913). Al mismo tiempo, como animal testigo, se usó el SAMR1 de envejecimiento normasl.
- 15

(Método de ensayo)

- El SAMP10 desarrolla un trastorno corneal al envejecer. Por consiguiente, se evaluó el daño corneal de SAMP10 hembra a las 16 semanas de edad (antes de observar el cambio causado por envejecimiento), y luego se comenzó la administración de una solución de ebseleno o de su vehículo. A las 8 semanas después del comienzo de la administración (a las 24 semanas de edad), se llevó a cabo de nuevo la misma evaluación
- 20

Del mismo modo, se evaluó el daño corneal de SAMR1 hembra a las 16 semanas de edad y se comenzó la administración del vehículo antes citado. Luego, a las 8 semanas después del comienzo de la administración (a las 24 semanas de edad), se llevó a cabo de nuevo la misma evaluación.

(Método de administración)

- 25 Se administraron por vía oral a SAMP10 hembra, suspensiones de ebseleno obtenidas por suspensión de este compuesto en una solución acuosa de metilcelulosa al 1% (p/v) (preparada disolviendo metilcelulosa en agua ultrapura), en una concentración de 0,45 mg/ml y 4,5 mg/ml, respectivamente, en una dosis de 6,67 μ l por gramo de peso del ratón. Se determinó que los dos grupos de administración fueran un grupo de 3 mg/kg y un grupo de 30 mg/kg, respectivamente. La administración se llevó a cabo durante 5 días por semana (lunes, martes, miércoles, jueves y viernes) a lo largo de un período de 8 semanas. Como testigo, se administró al SAMP10 por vía oral, una
- 30 solución acuosa de metilcelulosa al 1% (p/v), del mismo modo, en una dosis de 6,67 μ l por g de peso de ratón. Además, al animal testigo, SAMR1 hembra, se administró por vía oral una solución acuosa de metilcelulosa al 1% (p/v), del mismo modo. El número de animales de cada grupo de SAMP10 consistía en 11 ratones (22 ojos) y el número de SAMR1 en 8 ratones (16 ojos).

- 35 (Método de evaluación)

- Las partes dañadas de las córneas de SAMP10 y SAMR1 fueron teñidas con fluoresceína inmediatamente antes y a las 8 semanas después del comienzo de la administración. Para cada una de las partes de la córnea, superior, media e inferior, se evaluó el grado de tinción de la fluoresceína puntuándolo conforme a los criterios de evaluación descritos en el apartado 1. "Ensayo del efecto terapéutico sobre el daño corneal, utilizando modelos de rata a las
- 40 que se había extirpado la glándula lagrimal exorbital", y se puntuó el grado de daño corneal (puntuación máxima de 9 puntos) obteniendo las puntuaciones totales otorgadas a cada una de las partes citadas.

(Resultados)

Las puntuaciones otorgadas a la tinción con fluoresceína de SAMP10 y SAMR1 a las 16 y 24 semanas de edad, se exponen en la Tabla 2. Las puntuaciones de la tabla están expresadas como media \pm error estándar de cada grupo

(Tabla 2)

Tabla 2

Grupo	Agente administrado	Puntuación de la tinción con fluoresceína	
		16 semanas de edad	24 semanas de edad
SAMR1	Vehículo	2,44 ± 0,34	1,69 ± 0,31
SAMP10	Vehículo	2,25 ± 0,22	4,23 ± 0,43**
	Ebseleno 3 mg/kg	2,61 ± 0,38	2,95 ± 0,45*
	Ebseleno 30 mg/kg	2,45 ± 0,30	2,68 ± 0,33*

**p < 0,01: Comparación con SAMR1 (ensayo de la distribución t de Student)

5 *p < 0,05: Comparación con el grupo de SAMP10 de administración de vehículo (ensayo de Dunnett).

(Discusión)

10 Como resulta evidente de la Tabla 2, a las 16 semanas de edad no había diferencia significativa entre el grupo de SAMR1 al que se había administrado vehículo y el grupo de SAMP10 al que se había administrado vehículo (ensayo de la t de Student), y tampoco se observó una diferencia significativa entre los respectivos grupos de SAMP10 a los que se había administrado el fármaco. (ensayo de Tukey). A las 24 semanas de edad, se observó que la puntuación de la tinción estaba aumentada significativamente en el grupo de SAMP10 al que se había administrado vehículo en comparación con la del grupo de SAMR1 al que se había administrado vehículo. Es decir, se confirmó que el grupo de SAMP10 desarrolla un trastorno corneal al envejecer. En estas condiciones, se observó que la puntuación de la tinción está disminuida significativamente en ambos grupos de administración de ebseleno, de 3 mg/kg y 30 mg/kg, en comparación con el grupo de SAMP10 al que se había administrado vehículo. Por tanto, se confirmó que el ebseleno posee un efecto de prevención y mejora de un trastorno corneal.

Ejemplos de preparaciones

Seguidamente se indican ejemplos de preparaciones representativas obtenidas utilizando ebseleno.

Ejemplo de preparación, 1: Gotas para los ojos

20 En 100 ml

Ebseleno	10 mg
Cloruro sódico	500 mg
Agua purificada estéril	q.s.

25 Alterando la cantidad de ebseleno a añadir, puede obtenerse un preparado de gotas para los ojos con una concentración de 0,001% (p/v), 0,03% (p/v), 0,1% (p/v), 0,3% (p/v) ó 1,0% (p/v).

Ejemplo de preparación, 2: Gotas para los ojos

En 100 ml.

Ebseleno	100 mg
----------	--------

ES 2 389 566 T3

Cloruro sódico	800 mg
Hidrogenofosfato disódico	100 mg
Dihidrogenofosfato sódico	q.s.
Agua purificada estéril	q.s.

- 5 Alterando la cantidad de ebseleno a añadir, puede obtenerse un preparado de gotas para los ojos con una concentración de 0,05% (p/v), 0,3% (p/v), 0,5% (p/v) ó 1% (p/v).

Ejemplo de preparación, 3: Pomada oftálmica

En 100 g,

	Ebseleno	0,3 g
10	Parafina líquida	10,0 g
	Parafina blanca blanda	q.s.

Alterando la cantidad de ebseleno a añadir, puede prepararse una pomada oftálmica con una concentración de 1% (p/p) ó 3% (p/p)

Ejemplo de preparación, 4: Comprimido

15	En 100 mg	
	Ebseleno	1 mg
	Lactosa	66,4 mg
	Amidón de maíz	20 mg
	Carboximetilcelulosa cálcica	6 mg
20	Hidroxipropilcelulosa	6 mg
	Estearato magnésico	0,6 mg

- 25 Se mezclan en un aparato mezclador el ebseleno y la lactosa, se añaden a la mezcla la carboximetilcelulosa cálcica y la hidroxipropilcelulosa, y se granula la mezcla que resulta. Los gránulos obtenidos se secan y se selecciona el tamaño de los gránulos por tamizado. Después se añade el estearato magnésico y se mezcla con los gránulos del tamaño seleccionado, y la mezcla que resulta se somete a compresión en una máquina de comprimir. Además, alterando la cantidad de ebseleno que ha de añadirse, pueden prepararse comprimidos con un contenido de ebseleno de 0,1 mg, 10 mg ó 50 mg, en 100 mg.

REIVINDICACIONES

- 1.- 2-Fenil-1,2-bencisoselenazol-3(2H)-ona o una de sus sales, para usar para la prevención o el tratamiento de un trastorno queratoconjuntival, en el que el trastorno queratoconjuntival es el del ojo seco y el método de administración es la administración por instilación o la administración oral.
- 5 2.- 2-Fenil-1,2-bencisoselenazol-3(2H)-ona o una de sus sales, para usar según la reivindicación 1, en el que el método de administración es administración oral.
- 3.- 2-Fenil-1,2-bencisoselenazol-3(2H)-ona o una de sus sales, para usar según la reivindicación 1, en el que la administración se lleva a cabo utilizando gotas para los ojos, una pomada oftálmica, un comprimido, un gránulo fino o una cápsula.
- 10 4.- 2-Fenil-1,2-bencisoselenazol-3(2H)-ona o una de sus sales, para usar según la reivindicación 2, en el que la administración se lleva a cabo utilizando un comprimido, un gránulo fino o una cápsula.
- 5.- El uso de 2-fenil-1,2-bencisoselenazol-3(2H)-ona o una de sus sales, para fabricar un agente preventivo o terapéutico para tratar un trastorno queratoconjuntival, en el que el trastorno queratoconjuntival es el del ojo seco y el método de administración es la administración por instilación o la administración oral.
- 15 6.- El uso según la reivindicación 5, en el que el método de administración es administración oral.
- 7.- El uso según la reivindicación 5, en el que la forma farmacéutica de administración es la de gotas para los ojos, una pomada oftálmica, un comprimido, un gránulo fino o una cápsula.
- 8.- El uso según la reivindicación 6, en el que la administración se lleva a cabo utilizando un comprimido, un gránulo fino o una cápsula.