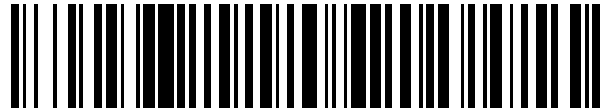


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 872**

51 Int. Cl.:

A61K 31/167 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2008 E 08788957 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013 EP 2203165**

54 Título: **Paracetamol para su utilización en el tratamiento del glaucoma**

30 Prioridad:

07.08.2007 ZA 200706585

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.10.2013

73 Titular/es:

**STELLENBOSCH UNIVERSITY (100.0%)
4th Floor, Admin B Victoria Street
Stellenbosch Western Cape Province, ZA**

72 Inventor/es:

MEYER, DAVID

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Luis Alfonso

ES 2 424 872 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

Paracetamol para su utilización en el tratamiento del glaucoma

5 SECTOR DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un medicamento, más específicamente a un medicamento para su utilización en el tratamiento del glaucoma.

10 TÉCNICA ANTERIOR

El glaucoma es un trastorno ocular bien conocido que se caracteriza por una presión anormalmente elevada dentro del globo ocular, que conduce a la pérdida de células ganglionares de la retina en un patrón característico de neuropatía óptica. Aunque la presión intraocular elevada es un factor de riesgo importante para el desarrollo de glaucoma, no hay un umbral establecido para que la presión intraocular cause glaucoma. El daño nervioso puede tener lugar en algunos pacientes a una presión relativamente baja, mientras que otros pueden tener la presión ocular elevada durante años y sin embargo nunca desarrollar daño. El glaucoma afecta a una de cada doscientas personas de cincuenta años o menos, y a una de cada diez mayores de ochenta años.

20 Sin embargo, si el glaucoma no se trata, conduce a un daño permanente del nervio óptico y a la pérdida del campo visual resultante, causando deterioro de la visión y, a veces, la ceguera. La pérdida de campo visual a menudo se produce gradualmente durante un largo tiempo y sólo puede ser reconocida cuando ya está bastante avanzada.

25 Varios fármacos con diferentes mecanismos de acción están actualmente disponibles para el tratamiento del glaucoma, cada uno con un mecanismo específico de acción y eficacia o tolerabilidad. Nuevas moléculas y mecanismos de acción son objeto de mucha investigación. Es conocido que el cannabis o marihuana, reducen la presión intraocular. Sin embargo, la utilización generalizada del cannabis como una sustancia psicoactiva ilegal, así como sus efectos secundarios, han limitado su aplicación para el tratamiento de la presión intraocular en el glaucoma.

30 OBJETIVO DE LA INVENCION

Es un objetivo de la presente invención dar a conocer un medicamento para su utilización en el tratamiento del glaucoma.

35 El documento WO 2004/050065 indica que los inhibidores de la anhidrasa carbónica reducen la presión intraocular.

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

40 Según la presente invención, se da a conocer, tal como se define en la adjunta reivindicación independiente 1, el paracetamol para su utilización en un procedimiento para el tratamiento del glaucoma, procedimiento que comprende la administración a un paciente, en necesidad de este tratamiento, de una cantidad eficaz de paracetamol (conocido también como acetaminofeno). Otras características preferentes se definen en las reivindicaciones dependientes adjuntas.

45 Según un aspecto de la presente invención, se da a conocer que el paracetamol se administra en forma de una solución oftálmica; que la solución contiene entre el 0,1 y 5% de paracetamol, y que se va a administrar a cada ojo de una a dos gotas de la solución cada 4 a 6 horas.

50 Según un segundo aspecto de la presente invención, se da a conocer que el paracetamol se va a administrar a un paciente en un formato oral cada 4 a 6 horas.

La presente invención da a conocer, además, una solución oftálmica que incluye como su ingrediente activo paracetamol.

55 Otras características de la presente invención dan a conocer que la solución incluye el paracetamol en el intervalo del 0,1 al 5%, y que la solución incluye, además, uno o más de los siguientes excipientes: hidroxipropil metilcelulosa, cloruro de benzalconio, ácido poliacrílico y Teargel®.

60 La presente invención da a conocer, además, la utilización de paracetamol en la fabricación de un medicamento para su utilización en un procedimiento para el tratamiento del glaucoma, procedimiento que comprende la administración a un paciente en necesidad de este tratamiento de una cantidad eficaz de paracetamol.

65 Otras características de la presente invención dan a conocer que dicho procedimiento incluye la administración oral de paracetamol o, alternativamente, la administración oftálmica de paracetamol a un paciente.

La presente invención da a conocer además un paquete que incluye, como mínimo, una dosis de paracetamol en una cantidad eficaz para el tratamiento del glaucoma, e instrucciones para la utilización de la misma en un tratamiento para el glaucoma.

- 5 Otras características de la presente invención dan a conocer que la, como mínimo, una dosis es adecuada para la administración oral o, alternativamente, adecuada para la administración oftálmica.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 10 La presente invención se describirá, solamente a modo de ejemplo, con referencia a la figura 1, que es un gráfico lineal bidimensional que muestra valores promedio de flujo de paracetamol en solución acuosa (0,1%) y Teargel® (0,1%) a través de córneas humanas y de conejo, en el que las barras representan el error estándar del promedio.

DESCRIPCIÓN DETALLADA CON REFERENCIA A LOS DIBUJOS

- 15 **Tratamiento de pacientes con glaucoma**
- En los ensayos iniciales, se administraron 1000 mg de paracetamol por vía oral cada 4 a 6 por hora a varios pacientes con glaucoma. En todos los casos, la reducción de la presión intraocular estuvo en el orden del 30% después de 24 a 48 horas. Esto se compara bien con el efecto de reducción de la presión de las preparaciones comerciales disponibles en la actualidad.

- 20 Extrapolando a partir de esta prueba, parece que una dosificación en el intervalo de 500 a 1000 mg debe ser suficiente para tratar el glaucoma. Mientras que se ha demostrado que estas dosis cada 4 a 6 horas son eficaces, es posible que esta frecuencia pudiera reducirse.

- 25 Aunque el mecanismo de acción en la presente aplicación no se entiende completamente, se sospecha que es a través de la activación indirecta mediante el paracetamol de los receptores cannabinoides CB1. El receptor CB1 se expresa en el sistema nervioso central, ojos y numerosos otros tejidos y ha sido reconocido como una importante diana terapéutica para el glaucoma. Se sospecha que es a través de esta vía que el paracetamol actúa para reducir la presión intraocular.

- 30 Teniendo en cuenta los efectos del paracetamol sobre los sistemas renal y hepático, se propuso una solución oftálmica como la forma preferente de administración de una cantidad eficaz de paracetamol para el ojo en un paciente con glaucoma.

- 35 Se preparó una solución oftálmica de la siguiente manera: se utilizó una solución de paracetamol 1 mg/ml (0,1%) en solución salina tamponada con fosfato (pH = 7,4) para la mitad de los experimentos y se utilizó una solución de paracetamol 1 mg/ml (0,1%) en una suspensión de ácido acrílico tamponada con fosfato para los experimentos en córneas de conejo. Se ha demostrado en más de 2000 experimentos de penetración de córnea que el paracetamol penetra bien en la córnea. Estadísticamente, la penetración corneal se mejoró de forma significativa cuando el paracetamol se suspende en gel de ácido poliacrílico. Estas pruebas se llevaron a cabo de la siguiente manera.

Materiales y Procedimientos

- 45 **Muestras de córnea**
- Córneas extraídas de donantes, que fueron consideradas no aptas para el trasplante a causa de infecciones, tales como la hepatitis B y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se obtuvieron de la Fundación Banco de Ojos del Observatorio de Sudáfrica, a partir de 6 pacientes (edad promedio \pm SD, 35 ± 12 años; intervalo 24-65 años). Además, se obtuvieron córneas de conejo a partir de 6 conejos recién sacrificados (Country Lane Farm Nursery, Kraaifontein, Ciudad del Cabo, Sudáfrica). Las córneas escindidas se colocaron inmediatamente en solución de McCarey-Kaufman y se transportaron a un laboratorio dentro de las 6 horas siguientes. La solución de McCarey-Kaufman comprende una solución madre de Medio 199 (Sigma Chemical Company, St. Louis, Missouri, EE.UU.) a la que se añadió bicarbonato de sodio, así como 25 mM de HEPES y 5% de dextrano, antes de utilizar la solución para el transporte de especímenes corneales. A su llegada al laboratorio, las córneas se hemiseccionaron. Una mitad se utilizó inmediatamente, y la otra mitad fue instantánea congelada en nitrógeno líquido y se almacenó a -85°C durante no más de 6 meses antes de su utilización. Como mínimo, una pieza de tejido de la córnea de cada muestra se depositó en formalina y se conservó para su examen histológico.

- 60 No se obtuvieron muestras en las que hubiera evidencia clínica de alguna enfermedad o patología corneal que pudiera haber influido en las características de permeabilidad de la córnea. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Stellenbosch y el Hospital Académico Tygerberg en Ciudad del Cabo, Sudáfrica.

65

Experimentos de permeabilidad e Histología

Antes de cada experimento de permeabilidad, se descongelaron las muestras de tejido hasta temperatura ambiente en solución salina tamponada con fosfato (PBS, pH 7,4). A pesar de que algún daño puede haber tenido lugar a nivel celular, se demostró en 2 estudios previos (Van der Bijl y otros, 2001; Van der Bijl y otros, 2002) que los procesos de congelación, almacenamiento y descongelación no tienen efectos adversos en las características de permeabilidad de los tejidos corneales. A partir de ese momento, las córneas se cortaron muy cuidadosamente, con el fin de no dañar bien las superficies endoteliales o bien las epiteliales, en secciones de 4 mm² y se montaron en celdas de difusión de flujo continuo (áreas expuestas, 0,039 cm²) tal como se ha descrito previamente (Van der Bijl y otros, 1997; Van der Bijl y otros, 1998; Van der Bijl y otros, 2000). Cada experimento que utiliza la solución de paracetamol se repitió seis veces para las córneas humanas y de conejo, respectivamente. Antes de iniciar cada experimento de permeabilidad, los discos de tejido se equilibraron durante 10 minutos en PBS (pH 7,4) a 20°C tanto en el compartimento donante como en el receptor de las celdas de difusión.

Después del equilibrio, se retiró el PBS del compartimento donante y se sustituyó con 1,0 ml de PBS, que contenía 1 mg/ml (0,1%) de paracetamol en PBS a pH 7,4 (p/v) o bien 1 mg/ml (0,1%) de paracetamol en un gel de lágrima artificial disponible comercialmente, es decir, gel líquido Teargel[®] (laboratorios Restan, Bryanston, Sudáfrica). Este último es un gel transparente altamente viscoso, con un tiempo de ruptura de película lagrimal prolongado. El gel, después de su adición a la cámara donante, se tapó completamente con un disco de teflón de ajuste hermético y se depositó 1 ml de PBS en la parte superior del disco. El PBS no se mezcló en absoluto con el gel, sino que se utilizó simplemente para prevenir la desecación del gel durante el experimento de 24 horas. Cada gramo de este último gel contiene 2 mg de ácido poliacrílico y cetrimida 0,01% p/p como conservante. Se bombeó PBS a 20°C a través de las cámaras de recepción a una velocidad de 1,5 ml/h con una bomba de tubo de alta precisión ISMATEC[®] de 16 canales y se recogió, por medio de un colector de fracciones ISCO Retriever IV, en intervalos de 2 h durante 24 h. Los estudios de permeabilidad se realizaron en condiciones de inmersión, es decir, a la finalización de cada experimento la concentración de la solución de paracetamol en la cámara aceptora nunca alcanzó el 10% de la que había en el compartimento donador. Se recogieron las muestras que contenían paracetamol en tubos de muestreo apropiados del colector de fracciones. Las muestras se analizaron en la División de Farmacología, Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Stellenbosch, mediante HPLC con detección por UV. Las fracciones recogidas se analizaron directamente después de la finalización del experimento respectivo en su contenido de paracetamol.

Cálculo de los valores de flujo

Se calcularon los valores de flujo (J) a través de las membranas por medio de la relación

$$J = Q / A \times t \text{ (ng} \times \text{cm}^{-2} \times \text{min}^{-1}\text{)}$$

en la que Q indica la cantidad de sustancia que cruza la membrana (en ng); A, el área de la membrana expuesta (en cm²), y t, el tiempo de exposición (en minutos).

Cinética del estado estacionario

Cuando no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (p <0,05; análisis de la varianza y prueba de Duncan de rangos múltiples) entre valores de flujo en, como mínimo, dos intervalos de tiempo consecutivos, se supuso que se había alcanzado un estado estacionario (cinética de equilibrio), para una muestra de córnea particular.

Análisis estadístico

Los análisis de regresión no lineal (polinomios de tercer orden) se realizaron con el programa informático GraphPad Prism, versión 4, 2003. Se utilizó una prueba F para comparar las curvas enteras. Se llevó a cabo también una prueba t en estado de equilibrio, por propósitos comparativos. Se utilizó un nivel de significación del 5% para todas las pruebas y comparaciones.

Detección de paracetamol mediante HPLC

Muestras de los efluentes que contienen permeado, recogidas de los compartimentos aceptores del aparato de perfusión durante los intervalos de muestreo de 2 horas, se analizaron utilizando un cromatógrafo de líquidos binario de alto rendimiento Hewlett Packard serie 1100 (Agilent Technologies, Waldbronn, Alemania) equipado con una columna analítica Zorbax (tamaño de partícula de 3,5 µm) Agilent Eclipse (XDB-C18) 150 x 4,6 mm (DI). Esta columna estaba precedida por una columna de protección 30 x 2,1 mm (DI) C18 (tamaño de partícula de 40 µm). La temperatura se mantuvo a 40°C y se utilizó un caudal de 1,0 ml/min durante toda la determinación. La fase móvil comprendió una mezcla de 2 disolventes, A (50 mol/l de KH₂PO₄, pH 5,4) y B (acetronitrilo-isopropanol, 4:1 vol/vol). Se utilizaron tres mezclas isocráticas de A:B en orden secuencial de la siguiente manera: en primer lugar, para el tiempo de 0 a 1,0 min: 90% de disolvente A / 10% de disolvente B, en segundo lugar para el tiempo de 1 a 4,0 min:

5 gradiente lineal hasta 70% de disolvente A / 30% de disolvente B, en tercer lugar a partir del tiempo 4,10 min: retorno a la utilización de 90% de disolvente A / 10% de disolvente B. Se utilizó un tiempo de equilibrado de 2,5 min con 90% de disolvente A / 30% de disolvente B. Todos los reactivos utilizados para la fase móvil fueron de grado HPLC (Burdick & Jackson, Honeywell International Inc., Muskegon, MI), y todos los disolventes inorgánicos se filtraron a través de un filtro de 0,45 μm . Se utilizó agua desionizada para la preparación de todos los estándares acuosos y soluciones tampón. Se inyectaron directamente alícuotas (15 μl) de cada muestra de fracción en la columna. Dado que no se requería ningún procedimiento de extracción, no fue necesario determinar las tasas de recuperación. El paracetamol se detectó a 245 nm (tiempo de retención, 3,45 min), mientras que el tiempo total de la determinación se fijó en 5,0 minutos. La grabación y la integración de los picos se realizaron por medio de una Agilent Chem Station. Se incluyeron aleatoriamente estándares marcados en el intervalo de concentración esperado de 250 ng/ml a 4000 ng/ml (4,0 $\mu\text{g/ml}$) en cada lote en un detector de onda variable (Agilent, Waldbonn, Alemania). La calibración fue lineal en todo el intervalo de concentración ($R^2 = 0,9999$).

15 Resultados

Los experimentos de permeabilidad

20 Se muestran en la figura 1 los valores promedio de flujo de paracetamol al 0,1% en solución acuosa (PBS) y Teargel (TG) en las córneas humanas y de conejo congeladas/descongeladas frente al tiempo. Las velocidades de difusión del paracetamol (tanto en PBS como en TG) a través de córneas humanas fueron mayores en las primeras horas del experimento de difusión que los valores encontrados a través de las córneas de conejo. El estado estacionario se alcanzó además mucho antes en la difusión de paracetamol a través de las córneas humanas. El Teargel como un disolvente no afectó a la velocidad de difusión del paracetamol a través de las córneas humanas, dado que los gráficos son casi idénticos. Sin embargo, Teargel sí aumenta la velocidad de difusión de paracetamol a través de las 25 córneas de conejo.

30 Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($P < 0,05$) cuando se comparan las curvas totales utilizando una prueba F (polinomio de 3^{er} grado) entre los valores de flujo de estado estacionario de: paracetamol (TG) y paracetamol (en PBS) a través de las córneas de conejo ($P < 0,0001$); paracetamol (en PBS) a través de las córneas de conejo y humanas ($P < 0,0001$), y paracetamol (TG) a través de las córneas de conejo y humanas ($P = 0,0095$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el paracetamol (TG) y paracetamol (en PBS) a través de córneas humanas ($P = 0,9939$).

35 Para el paracetamol, a partir de paracetamol al 0,1% en PBS, los valores de flujo en estado estacionario fueron $774 \pm 30 \text{ ng} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$ y $870 \pm 76 \text{ ng} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$ a través de las córneas de conejo y de las humanas, respectivamente (figura 1). Para el paracetamol, a partir de paracetamol al 0,1% en TG, los valores de flujo en estado estacionario fueron $860 \pm 39 \text{ ng} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$ y $860 \pm 33 \text{ ng} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$ a través de las córneas de conejo y de las humanas, respectivamente (figura 1).

40 Conclusiones

45 Dado que el paracetamol se ha utilizado de manera segura en los seres humanos durante más de 100 años y sus efectos en el cuerpo son bien conocidos, la presente invención da a conocer un avance prometedor en el tratamiento del glaucoma. Esto es particularmente cierto para el paracetamol en una solución oftálmica que muestra una buena permeabilidad corneal de paracetamol. Esto tiene los beneficios del paracetamol actuando directamente donde tiene un efecto directo sobre las dianas terapéuticas para el glaucoma, así como la reducción de sus efectos sobre los sistemas renal y hepático.

50 Se prevé que las dosis de paracetamol que son eficaces en el tratamiento del glaucoma se empaqueten junto con instrucciones para la utilización de las mismas en el tratamiento de esta afección. Estas dosis pueden estar destinadas a la administración oral, y podrían consistir en uno o más comprimidos, cápsulas o similares. Alternativamente, las dosis podrían estar destinadas a la administración oftálmica y se podrían proporcionar en uno o más recipientes de una solución oftálmica destinados para una utilización única o repetida.

55 Se hará evidente que existen muchas otras realizaciones de la presente invención que quedan dentro del alcance de la presente invención, especialmente en lo que se refiere a formas de dosificación y regímenes terapéuticos.

Referencias

60 Van der Bijl P., van Eyk A. D., Meyer D. Effects of three penetration enhancers on transcorneal permeation of cyclosporine (Efectos de tres potenciadores de la penetración sobre la permeación transcorneal de la ciclosporina). *Cornea* 2001; 20:505 - 508.

65 Van der Bijl P., Engelbrecht A. H., van Eyk A. D. y otros. Comparative permeability of human and rabbit corneas to cyclosporin and tritiated water (Permeabilidad comparativa de córneas humanas y de conejo a la ciclosporina y al agua tritiada). *J Ocul Pharmacol Ther.* 2002; 18:419-427.

- Van der Bijl P., Thompson I. O. C., Squier C. A. Comparative permeability of human vaginal and buccal mucosa (Permeabilidad comparativa de las mucosas vaginal y bucal humanas). *Eur J Oral Sci* 1997; 105:57-5.
- 5 Van der Bijl P., Van Eyk A. D., Thompson I. O. C. Diffusion rates of vasopressin through human vaginal and buccal mucosa (Velocidades de difusión de la vasopresina a través de las mucosas vaginal y bucal humanas). *Eur J Oral Sci* 1998; 106:958-62.
- 10 Van der Bijl P., Penkler L., Van Eyk A. D. Permeation of sumatriptan through human vaginal and buccal mucosa (Permeación de sumatriptan través de las mucosas vaginal y bucal humanas). *Headache* 2000, 40: 137-41.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Paracetamol para su utilización en un procedimiento para el tratamiento del glaucoma, procedimiento que comprende la administración, a un paciente en necesidad de este tratamiento, de una cantidad eficaz de paracetamol.
2. Paracetamol para su utilización, según la reivindicación 1, en el que la cantidad eficaz de paracetamol está comprendida entre 500 mg y 1000 mg.
- 10 3. Paracetamol para su utilización, según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el paracetamol se administra al paciente en un formato oral.
4. Paracetamol para su utilización, según la reivindicación 1, en el que el paracetamol se administra al paciente en forma de una solución oftálmica.
- 15 5. Paracetamol para su utilización, según la reivindicación 4, en el que la solución oftálmica contiene entre 0,1 y 5% de paracetamol.
- 20 6. Paracetamol para su utilización, según las reivindicaciones 4 ó 5, en el que el paracetamol se administra en forma de una a dos gotas de la solución en cada ojo cada 4 a 6 horas.

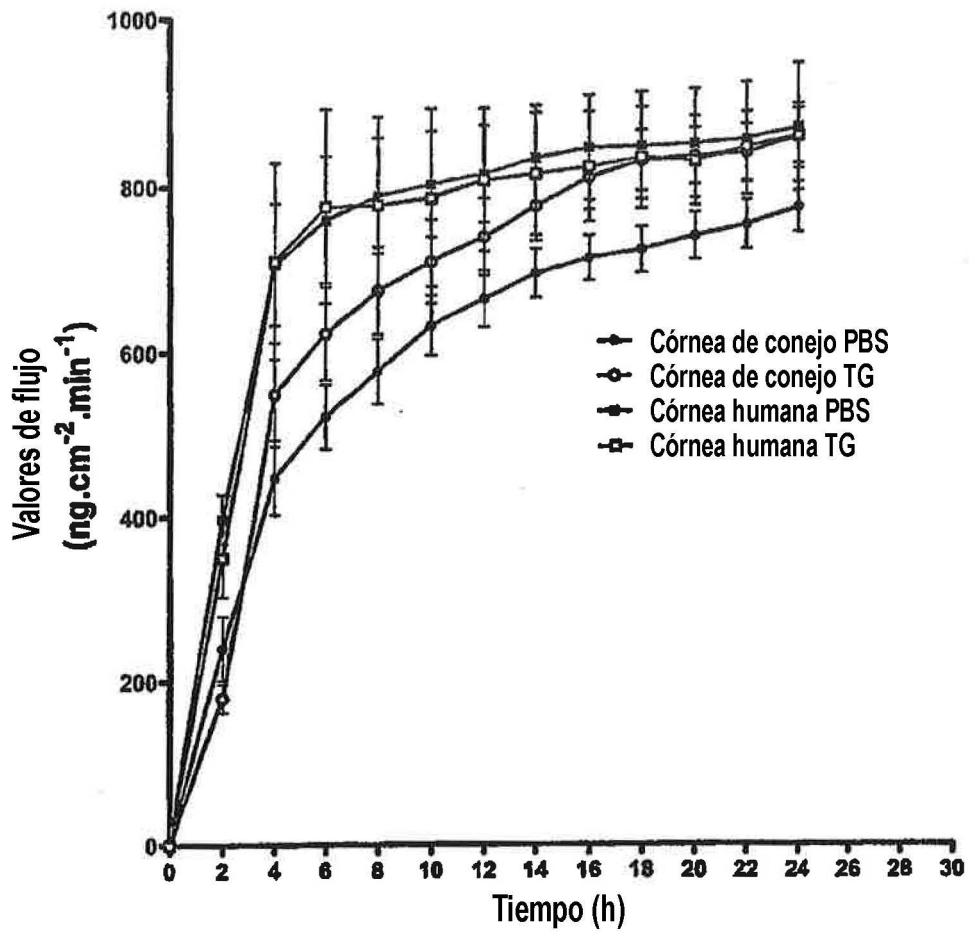


Figura 1