

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 500**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5575 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2010 E 10787055 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2015 EP 2501388**

54 Título: **Uso de prostaglandinas F2alfa y análogos para la curación de lesiones de la córnea y la conjuntiva**

30 Prioridad:

19.11.2009 US 262664 P
28.05.2010 EP 10164376

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.11.2015

73 Titular/es:

SANTEN SAS (100.0%)
1, rue Pierre Fontaine, Bâtiment Genavenir IV
91000 Evry, FR

72 Inventor/es:

GARRIGUE, JEAN-SÉBASTIEN;
LALLEMAND, FRÉDÉRIC;
DAULL, PHILIPPE y
BAUDOIN, CHRISTOPHE

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 550 500 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

Uso de prostaglandinas F2alfa y análogos para la curación de lesiones de la córnea y la conjuntiva

5 Campo

La presente invención se relaciona con una respuesta/solución para uso en el tratamiento de lesiones de la córnea y la conjuntiva. Las lesiones de la córnea y la conjuntiva pueden deberse al síndrome de ojo seco, alergia, lesión, cirugía de catarata, cirugía refractiva con LASIK o PRK, quemadura química, traumatismo, irritación, infección bacteriana, fúngica o viral o efectos laterales de alguna medicación. Una lesión de la córnea o conjuntiva es una destrucción local de las células de la córnea, de la conjuntiva o caliciformes. Tales lesiones pueden ser locales o estar diseminadas y dar como resultado una erosión de la córnea, queratopatía puntiforme, defectos del epitelio, úlcera de la córnea, cicatrices de la córnea, adelgazamiento de la córnea, perforación de la córnea, edema de la córnea, queratitis, conjuntivitis, heridas, abrasiones diminutas, etc. La composición de la invención es capaz de mejorar el proceso de curación de estas lesiones.

Fundamento de la invención

Las lesiones de la córnea y la conjuntiva son una de las condiciones más diagnosticadas en pacientes que consultan a su médico, y una de las mayores causas de pérdida de visión. Estas lesiones pueden ser de varios orígenes, pero son debidas principalmente a alergia, infecciones (bacteriana, viral y fúngica), síndrome de ojo seco, cirugía y otros traumatismos. Estas lesiones son perjudiciales y muy dolorosas. Los síntomas de estas lesiones pueden ser sequedad, quemadura y una irritación del ojo con sensación arenosa/áspera. Los síntomas pueden ser descritos también como ojos con comezón, arañados, restringidos o cansados. Otros síntomas son dolor ocular, ojos rojos, una sensación de desgarramiento y presión detrás del ojo. El daño en la superficie del ojo incrementa la incomodidad y sensibilidad a la luz brillante. Las lesiones de la superficie ocular requieren ser tratadas y sanadas muy rápidamente para evitar que empeore la situación y complicaciones tales como aparición de úlceras, que pueden conducir a la pérdida de la agudeza visual y a la ceguera en los casos más severos. Para el tratamiento de lesiones debidas al síndrome del ojo seco, existen muchas soluciones lubricantes e hidrogeles hidratantes. Sin embargo, estos productos sólo alivian los síntomas pero no aceleran el proceso de curación de las lesiones. Para lesiones más profundas, existen algunas soluciones de vitamina A, las cuales pueden ayudar en la curación pero con eficiencia limitada. Además, pueden ser de interés composiciones que mejoran la secreción de mucinas. Las mucinas son proteínas extracelulares (proteínas de transmembrana o secretadas) que suministra efectos protectores y lubricantes a las células epiteliales, especialmente aquellas de la córnea y conjuntiva. Se ha demostrado que las mucinas son secretadas por vesículas de las células del epitelio de la córnea y caliciformes y son descargadas en la superficie del epitelio de la conjuntiva del ojo humano (Greinar et. al., Mucus Secretory Vesicles in Conjunctival Epithelial Cells of Wearers de Contact Lenses, Archives of Ophthalmology, 98: 1843-1846 (1980); y Dilly et. al., Surface Changes in the Anaesthetic Conjunctiva in Man, with Special Reference to the Production of Mucus from a Non-Goblet-Cell Source, British Journal de Ophthalmology 65: 833-842 (1981)).

Cuando se pretende el tratamiento de lesiones de la córnea y la conjuntiva, un problema es activar y promover los mecanismos naturales de curación, tales como la proliferación celular y la secreción de factores de crecimiento, mucinas y glicosil amino-glucano.

Otro problema es la mejora/incremento del proceso de curación y aliviar los síntomas, asociados o no, con la condición del ojo seco.

Xalatan® es, a la fecha, la medicina de mayor prescripción en el mundo contra el glaucoma. Ella contiene latanoprost, un análogo de prostaglandina F2alfa, a una concentración de 0.005%. Este producto es sólido en una botella de 5 ml para varias dosis, preservado con cloruro de benzalconio a 0.02%. Incluso aunque Xalatan® es muy apreciado para el tratamiento de glaucoma, tiene efectos laterales, algunos de los cuales pueden deberse a la presencia del agente conservante. Después de algunos meses de tratamiento de esta enfermedad crónica de larga duración, las gotas para ojos Xalatan® pueden comenzar a irritar y herir la superficie ocular. Así, las personas que sufren de glaucoma pueden a continuación sufrir lesiones de la córnea y la conjuntiva también. Se sospecha también que el uso por largo tiempo de este producto desencadena la condición de ojo seco (Erb et al. 2008; Eamon et Al. J Glaucoma, agosto de 2008). Por ello, no se aconseja el uso de medicaciones con conservante, incluyendo Xalatan®, para pacientes de glaucoma que sufren de enfermedades de la superficie ocular.

Existe un problema para pacientes que tienen condiciones de superficie ocular, y también que sufren de glaucoma, y es conseguir un tratamiento eficiente para su glaucoma mientras se trata también (sin empeorar) sus lesiones o enfermedades de superficie ocular.

US 2005124699 describe el uso de aplicaciones tópicas de prostaglandina E para tratar o prevenir desórdenes de células epiteliales de la córnea y/o conjuntiva. Esta patente describe de modo más particular el uso bien sea de prostaglandina E1 o E2, solas, en combinación, o en combinación con una medicina antiinflamatoria. Las

prostaglandinas F2alfa no son divulgadas ni sugeridas como un posible tratamiento para desórdenes de la córnea o la conjuntiva.

5 Las prostaglandinas E pueden ser usadas para el tratamiento de lesiones de la córnea y la conjuntiva. Sin embargo, es siempre beneficioso para el paciente tener tratamientos alternativos en caso de alergia o resistencia al tratamiento.

10 El Solicitante se aplicó a los problemas técnicos arriba citados, y formuló una nueva composición para el uso en el tratamiento de lesiones de la córnea y/o conjuntiva, en donde la composición incluye un análogo de prostaglandina F2alfa o derivado de ella, en una cantidad terapéutica, preferiblemente en una concentración que varía de 0.0001 a 0.005% p/p de la composición total, donde dicha composición está en una forma adecuada para aplicación tópica sobre la superficie ocular y está libre de cualquier clase de conservante perjudicial.

15 La composición de la invención fue probada en un modelo animal de alteración de superficie ocular para evaluar su potencial toxicidad. Como se esperaba, el solicitante notó que la composición no desplegaba signo de toxicidad sobre la superficie de la córnea, pero sorprendentemente la composición tenía propiedades curativas. Estas propiedades curativas no se observan con Xalatan®, incluso aunque Xalatan® usa como agente activo una prostaglandina (PG) F2 alfa. Con máxima probabilidad, esto se debe a la presencia del agente conservante usado en Xalatan®, que puede actuar como un agente de enmascaramiento de las propiedades curativas del análogo de PG.

25 Por ello, la composición de la invención es adecuada para el tratamiento de enfermedades de la superficie ocular, incluyendo lesiones de la córnea y la conjuntiva, más específicamente heridas de varios orígenes (cirugía, PRK, LASIK, infecciones, etc.) y síndrome de ojo seco (por causas iatrogénicas, inmunológicas o ambientales).

30 La composición de la invención tiene ventajas adicionales. Por ejemplo, las prostaglandinas F2alfa ha sido usadas en oftalmología por años y su toxicidad, efectos laterales y perfiles farmacocinéticos son bien conocidos. La composición de la invención desarrollada con una prostaglandina F2alfa puede ser puesta rápidamente a disposición de los pacientes, gracias a todo el conocimiento acumulado sobre esos agentes terapéuticos. Como hay una necesidad urgente para un tratamiento de lesiones de la córnea y la conjuntiva, la elección de una prostaglandina F2alfa parece apropiada.

35 Otra ventaja de la composición es que ella puede combinar varios mecanismos de acción. En una realización de la invención, la composición puede ser hipoosmótica para corregir el efecto de sequedad. Puede añadirse a la composición un protector osmótico tal como por ejemplo eritritol, para proteger las células de la córnea de la pérdida osmótica. Pueden añadirse también agentes espesantes y/o humectantes, para ser un efecto lubricante y humectante.

40 En otra realización, la composición de la invención es isoosmótica.

La prostaglandina puede ser administrada por vía tópica bien sea como gotas de ojos o lágrimas artificiales; un gel, preferiblemente un gel viscoso; una inserción sólida o un ungüento.

45 La composición puede estar en forma de una solución, tal como por ejemplo una solución acuosa, una solución micelar; o en la forma de una suspensión; o en la forma de una emulsión aniónica o catiónica. De acuerdo con una realización preferida, la composición es una emulsión catiónica.

50 Sin la intención de estar unidos a cualquier teoría, el Solicitante sugiere que el efecto de la prostaglandina F2alfa podría ser explicado de acuerdo con el siguiente mecanismo: el análogo de prostaglandina F2alfa puede activar el receptor de FP (receptor de prostaglandina F sobre la superficie celular). Esta unión puede activar la secreción de la mucina MUC5AC desde las células caliciformes, incrementando así la hidratación de la superficie ocular y protegiendo la superficie del ojo (Chung WC, Ryu SH, Sun H, Zeldin DC, Koo JS. CREB mediates Prostaglandin F2alpha-induced MUC5AC overexpression. J Immunol. 2009; 182(4):2349-56). La prostaglandina puede al mismo tiempo incrementar la secreción de metaloproteinasas de matriz (MMP), la cual favorece la remodelación celular y cambio de la forma de las células durante la curación de heridas (Mietz H, Esser JM, Welsandt G, Kociok N, Hueber A, Jousen A, Esser P, Krieglstein GK. Latanoprost estimula la secreción de fibroblastos de tenon tanto in vitro como in vivo. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003; 44(12):5182-8.)

60 La prostaglandina puede mejorar también la curación de heridas a través de la inducción de EGR-1 (conocido antes como factor de respuesta 1) (Xu W, Chou CL, Sun H, Fujino H, Chen QM, Regan JW. FP prostanoid receptor-mediated induction of the expression of early growth response factor-1 by activation de a Ras/Raf/mitogen-activated protein kinase signaling cascade. Mol Pharmacol. 2008; 73(1):111-8.)

65 Los siguientes esquemas ilustran la cascada de eventos que siguen a una exposición a prostaglandina F2alfa: (+) significa "activación".

ES 2 550 500 T3

PGF2 alfa - (+) receptor de FP - (+) señal de PLC, PKC, Ca²⁺
↓ (+)
IP₃ y DAG
↓ (+) ↓ (+)
Aumento de Ca²⁺ PKC
↓ (+)
SPLA₂(tiene actividad de cicatrización de heridas)
PGF2 alfa - (+) EGF + EGFR - (+) proliferación celular
↓ (+)
15-HETE (tiene actividad secretaoqo de mucinas)
↓ (+)
LXA₄ (es antiinflamatorio y favorece la reepitalización)

La activación de estas cascadas puede dar como resultado la secreción de mucinas que contribuyen de manera significativa a curación de lesiones (Landreville S, Coulombe S, Carrier P, Gelb MH, Guérin SL, Salesse C. Expression de phospholipases A2 and C in human corneal epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004 Nov;45(11):3997-4003 ; Gronert K. Lipid autacoids in inflammation and injury responses: a matter of privilege. Mol Interv. 2008; 8(1):28-35.)

De acuerdo con la invención, el Solicitante seleccionó como sustancia activa una prostaglandina F2alfa o análogo, y derivados de ellas, más preferiblemente latanoprost, latanoprost ácido libre, 15-ceto-latanoprost, nitróxido de latanoprost, unoprostone, bimatoprost, travoprost, tafluprost y otros derivados sin limitaciones.

De acuerdo con una realización, la concentración de la prostaglandina en la composición está comprendida entre 0.0001 y 0.005% peso/peso.

De acuerdo con otra realización, la composición no es preservada.

De acuerdo con una realización, la composición es estable a temperatura ambiente.

De acuerdo con otra realización, la composición es preservada mediante conservantes suaves. Los conservantes suaves pueden ser ácido sórbico, ácido bórico, EDTA, sulfato de zinc, perborato de sodio, purita, o polihexametilen biguanida.

La composición oftálmica puede contener antioxidantes (ácido ascórbico, vitamina E, EDTA).

De acuerdo con una realización, la composición de la invención es estéril. De acuerdo con una realización preferida, la composición de la invención es esterilizada por calor o filtración.

De acuerdo con una realización, la composición es hipoosmótica.

La composición puede ser una combinación de prostaglandina F2alfa o análogos, y derivados de ellas, con agentes espesantes y/o humectantes tales como polímeros usados para el alivio del síndrome de ojo seco tales como por ejemplo polivinilalcohol, dextrano, policarbofil, hidroxipropilmetil celulosa, carboximetil celulosa, polivinilpirrolidona, povidona, PEG-400, carbopols, hipromelosa, polisorbato 80, hidroxipropil guar, ácido hialurónico, quitosano, dextrano y otros sin limitación. Estos polímeros pueden ser añadidos solos o con otros en la composición.

La composición puede ser combinada con osmoprotectores tales como por ejemplo glicerina, dextrosa, propilenglicol, glutamato, colina, N-acetil aspartato, glicina, betaína, trehalosa, prolina, L-carnitina, sarcosina, asparagina, glicina, dimetilglicina, taurina, beta-alanina, eritritol, glucosa y maltosa. La composición puede tener uno o más osmoprotectores.

La composición puede ser combinada también con otros agentes de curación tales como por ejemplo acetilcisteína, vitaminas A, D, E y K, luteína, extracto de aloe vera tal como aloína, cianocobalamina y derivados.

La composición puede ser combinada con otros agentes que pueden detener infecciones o activar el factor de crecimiento epitelial, es decir agentes secretagogos tales como por ejemplo 15(S)-HETE, prostaglandinas E y F1 alfa, o agentes anti inflamatorios que puede ayudar a curación de lesiones mediante un mecanismo de acción complementario a F2alfa prostaglandinas. Aquellos agentes pueden ser antibióticos tales como por ejemplo cloramfenicol, ciprofloxacina, gentamicina, eritromicina, vancomicina, imipeneme, sulfadiazina; sustancias antifúngicas tales como por ejemplo amfotericina B, ketoconazol, econazole, fluconazol, iconazol; antivirales tales como por ejemplo idoxuridina, aciclovir, ganciclovir, cidofovir, interferón, DDI, AZT, foscarnet, vidarabina; anti-inflamatorios tales como por ejemplo antiinflamatorios no esteroides tales como por ejemplo salicilato, indometacina, ibuprofeno, diclofenaco, flurbiprofeno, piroxicam o agente terapéutico esteroide incluyendo pero no limitado a

beclometasona, betametasona, corticosterona, cortisona, dexametasona, dexametasona palmitato, difluprednato, flumetasona, fluocinolona acetona, prednisolona, prednisona, rimexolona, tixocortol, triamcinolona y análogos, derivados, profármacos, sales y ésteres lipófilos de ellos, derivados de prostaglandina.

5 En otra realización, el agente terapéutico puede ser combinado con un agente curativo incluyendo pero no limitado a vitamina A, vitamina E, vitamina D y vitamina K, derivados de alfa-tocoferol, derivados de retinol, luteína, extractos de aloe vera tales como por ejemplo aloína, ácidos grasos omega-3, cianocobalamina, L-cistina, piridoxina, acetilcisteína, aceites esenciales tales como por ejemplo aceite de caléndula, cedro como lavanda y sus análogos y derivados de ellos.

10 De acuerdo con una realización, la composición puede ser amortiguada para mantener el pH estable, mediante inclusión de amortiguadores apropiados tales como por ejemplo amortiguadores de fosfato o borato.

15 La composición de la invención puede comprender agentes espesantes y/o agentes humectantes.

De acuerdo con una realización, la composición es empacada en viales de uso individual, cuentagotas de varias dosis o cuentagotas de varias dosis libres de conservantes.

20 Método de uso

Otro objeto de esta invención es un método para el tratamiento de condiciones de superficies oculares, que comprende la administración a un paciente que necesita del mismo, de una composición de la invención como se describió arriba, donde la cantidad terapéutica de prostaglandina F2 alfa en la composición varía preferiblemente en el rango de 0.0001 a 0.005% en peso respecto al peso de la composición total. En esta realización, la composición de la invención es administrada preferiblemente por lo menos una vez al día, con un máximo de cuatro instilaciones por día.

30 Otro objeto de esta invención es un método para el tratamiento de condiciones oculares superficiales, preferiblemente lesiones de la córnea y/o conjuntiva, que comprende la administración a un paciente que lo necesita, de una composición de la invención, es decir una composición que comprende una cantidad terapéutica de una prostaglandina F2 alfa o análogo, o derivado de ellas. En una realización preferida, en el método de la invención, la cantidad terapéutica de prostaglandina F2 alfa o análogo, o derivado de ellas en la composición varía de 0.0001 a 0.005% en peso respecto al peso de la composición total. De manera ventajosa, la composición usada en el método de la invención es libre de conservantes dañinos. En una realización, el análogo de prostaglandina F2 alfa es seleccionado de entre el grupo consistente en latanoprost, latanoprost ácido libre, 15-ceto-latanoprost, nitróxido de latanoprost, unoprostone, bimatoprost, travoprost, tafluprost. De acuerdo con una realización, la composición es una solución acuosa, un gel viscoso o semiviscoso, una suspensión, una inserción sólida o una emulsión aniónica o catiónica. Preferiblemente la composición está en forma de gotas para los ojos, lágrimas artificiales, gel o ungüento. La composición usada en el método de la invención puede ser isoosmótica o hipoosmótica. La composición puede incluir además osmoprotectores, u otros agentes curativos, amortiguadores, agentes espesantes, agentes humectantes y agentes antioxidantes. Como se usa en el método, la composición de la invención puede ser no preservada, libre de conservante, autoconservada o conservada con conservantes suaves. De acuerdo con el método de la invención, la composición puede ser administrada por lo menos una vez por día, con un máximo de cuatro instilaciones por día. En una realización, la composición es administrada durante tres a cinco días. De acuerdo con el método de la invención, la composición puede además incluir un agente anti-glaucoma, un agente anti-inflamatorio, un antibiótico, un antiviral o un antifúngico, y otros compuestos secretagogos.

50 De acuerdo con una primera realización, el paciente no está afectado por glaucoma. En esta realización, la cantidad terapéutica de prostaglandina F2 alfa, preferiblemente latanoprost en la composición de la invención, varía preferiblemente de 0.0001 a 0.004% o a menos de 0.004%, preferiblemente de 0.0005 a 0.002% en peso respecto al peso de la composición total; en esta realización, preferiblemente, la composición es administrada durante tres a cinco días.

55 De acuerdo con una segunda realización, el paciente está afectado por glaucoma. En esta realización, la cantidad terapéutica de prostaglandina F2 alfa, preferiblemente latanoprost, en la composición de la invención varía preferiblemente de 0.004 a 0.005% o de más de 0.004 a menos de 0.005% en peso respecto al peso de la composición total. En esta indicación, el régimen de dosificación es preferiblemente una gota por día.

60 Proceso de producción

Solución acuosa

Se coloca la prostaglandina en la concentración adecuada en agua y se mezcla mediante agitación magnética. Si se presentan dificultades para la disolución de la prostaglandina, puede someterse la solución por 10 minutos a una

mezcla de alto corte. También para ayudar a la disolución, puede añadirse un surfactante o un cosolvente o puede calentarse ligeramente la solución a 50°C.

Emulsión

- 5 Las emulsiones de la invención son preparadas de acuerdo a los siguientes pasos:
- preparación de la fase oleosa mediante mezcla de la prostaglandina con un aceite saturado (tal como por ejemplo MCT),
 - 10 - preparación de la fase acuosa mediante mezcla de los ingredientes solubles en agua (agente osmoprotector, agente para aumentar la viscosidad, amortiguadores) con agua purificada;
 - incorporación de la fase oleosa en la fase acuosa;
 - calentamiento rápido de la emulsión gruesa obtenida, preferiblemente a 75°C;
 - reducción del tamaño de gotas de emulsión mediante cualquier medio adecuado conocido por la persona diestra en la técnica, por ejemplo mediante mezcla por corte;
 - 15 - enfriamiento de la emulsión preferiblemente a aproximadamente 20°C usando un baño de hielo;
 - homogenización de la emulsión fría;
 - opcionalmente, ajuste del pH a un pH fisiológico usando por ejemplo NaOH o HCl;
 - opcionalmente esterilización de la emulsión en un autoclave.

20 [Definiciones]

En el significado de esta invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

25 Conservantes suaves: un conservante es un compuesto que mantiene la composición libre de microorganismos durante el período de uso. Un conservante suave es un conservante que no tiene efectos dañinos sobre la superficie ocular. Incluye: ácido sórbico, ácido bórico, EDTA, sulfato de zinc, perborato de sodio, purita, o polihexametilen biguanida. Excluye cloruro de benzalconio, thimerosal, poliquaternium, metil y propil parabenos, clorobutanol, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de benzododecinio utilizados a la concentración usual.

30 Conservantes dañinos son conservantes que dañan la superficie ocular después de una a múltiples aplicaciones, o actúan como un agente enmascarante que previene que la prostaglandina cure lesiones de la córnea y la conjuntiva. Incluyen cloruro de benzalconio, thimerosal, poliquaternium, metil y propil parabenos, clorobutanol, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de benzododecinio utilizados a la concentración usual, es decir a la concentración que varía entre 0.006% y 0.2%.

35 Cantidad terapéutica significa una cantidad o concentración de sustancia activa suficiente para producir un efecto terapéutico sobre una condición ocular, tanto como para reducir o prevenir un síntoma de dicha condición ocular, comparada con un ojo no tratado.

40 Botella de varias dosificaciones libre de conservante es un contenedor de varias dosificaciones cuyo sistema permite evitar el uso de conservantes para mantener la esterilidad.

45 Osmoprotectores: Osmoprotectores son compuestos que previenen que las células estallen o sufran plasmólisis cuando son sometidas a un choque osmótico por penetración en las células y regulando el flujo osmótico. Estos compuestos incluyen glicerina, dextrosa, propilenglicol, glutamato, colina, N-acetil aspartato, glicina, betaína, trehalosa, prolina, L-carnitina, sarcosina, asparagina, glicina, dimetilglicina, taurina, beta-alanina, eritritol, glucosa y maltosa.

50 Lesiones de la córnea y la conjuntiva: son definidas como cualquier daño, herida, lesión o irritación de las células/tejidos de la córnea y conjuntiva causados por alergia, síndrome de ojo seco, de causas iatrogénicas, inmunológicas o ambientales, quemadura química, infección de origen viral, bacteriano o fúngico, lesión o cirugía (PRK, LASIK) u otro daño o traumatismo físico y químico.

55 Se dice que son no preservadas las gotas para ojos que no satisfacen las pruebas europeas y de la farmacopea de EEUU de eficacia antimicrobiana. De acuerdo con una realización, una composición no preservada está libre de cualquier conservante.

60 Vehículo farmacéuticamente aceptable se refiere a cualquier vehículo que cuando es formulado, es seguro y suministra liberación apropiada a la superficie ocular, de una cantidad efectiva de prostaglandina F2alfa.

65 Prostaglandina F2alfa o análogos de prostaglandina F2alfa: una prostaglandina es un miembro de un grupo de compuestos lípidos que son enzimáticamente derivados de ácidos grasos y tienen funciones importantes en el cuerpo. Toda prostaglandina F2alfa contiene 20 átomos de carbono, incluyendo un anillo de 5 carbonos. Ellas son mediadoras y tienen una variedad de efectos fisiológicos fuertes. Hay muchas diferentes familias de prostaglandinas, donde cada una es específica para un receptor particular, creando un efecto particular. La prostaglandina F2alfa y

análogos se unen al receptor de prostaglandina F2alfa. los análogos pueden representar las diferentes isoformas tales como por ejemplo 5-6 trans, 15-ceto, 15-epi, 15(S) prostaglandina F2a, prostaglandina modificada tal como por ejemplo ésteres, éteres, amidas, nitróxidos, peptidilo tales como por ejemplo latanoprost, travoprost unoprostone, bimatoprost y otros.

5 Agente curativo es un compuesto que inicia, promueve, mejora, aumenta o contribuye al proceso natural de curación de lesiones en el cuerpo humano. Ellos incluyen acetilcisteína, vitaminas A, D, E y K, luteína, extracto de aloe vera tal como aloína, cianocobalamina.

10 Los amortiguadores son compuestos que mantienen el pH de la composición en un valor definido: pueden incluir amortiguadores de fosfato, acetato, citrato, carbonato o borato o una combinación de ellos.

15 Los agentes espesantes y/o humectantes son compuestos que son usados para aliviar el síndrome de ojo seco. Ellos pueden incluir polivinilalcohol, dextrano, policarbofil, hidroxipropilmeti celulosa, carboximetil celulosa, polivinilpirrolidona, povidona, PEG-400, carbopols, hipromelosa, polisorbato 80, hidroxipropil guar, ácido hialurónico, quitosano, dextrano y otros sin limitación, o una combinación de ellos.

20 Antioxidantes son compuestos que previenen o retardan el deterioro de productos por el oxígeno presente en el aire. Ellos pueden incluir vitamina C, vitamina E, EDTA, bisulfito de sodio o una combinación de ellos.

25 Compuestos secretagogos son una sustancia que causa que otra sustancia sea secretada de una manera controlada, tal como por ejemplo prostaglandinas E, que promueven la secreción de mucinas.

Breve descripción de las ilustraciones/figuras

25 Figura 1. Cicatrices en la superficie ocular el día 4 después de la remoción del epitelio de la córnea en la rata

30 Figura 2. Área de cicatriz en la córnea medida al final del período de tratamiento. *, $p < 0.05$ cuando se compara con Xalatan® o 0.02% BAK.

30 Figura 3. Imagen de microscopía in vitro confocal del epitelio superficial de las superficies oculares tratadas en el día 4, y comparada con las condiciones basales del día 0.

35 Figura 4. Tinción con hematoxilín-eosina de las córneas de rata tratadas. El * localiza el epitelio en la córnea.

35 Figura 5. Recuento de células caliciformes en la conjuntiva al final del período experimental. #, $p < 0.02$ cuando se compara con PBS; *, $p < 0.0001$ cuando se compara con PBS o con la emulsión de Latanoprost de la invención.

40 Figura 6. Localización inmunohistológica MUC5AC sobre la conjuntiva de ojos tratados.

40 Figura 7. Eficacia de los diferentes tratamientos sobre la supervivencia y migración celular 2 horas después de raspado y desafío con gota para ojos.

45 Figura 8. Eficacia de los diferentes tratamientos sobre la sobrevivencia y migración celular 24 horas después de raspado y desafío con gota para ojos.

50 Figura 9. Cierre de la herida a 2 y 24 horas después del raspado, medido como la distancia entre el borde de la capa monocelular. *, $p < 0.01$ cuando se compara con PBS o con la emulsión de Latanoprost de la invención; **, $p < 0.002$ cuando se compara con PBS o con la emulsión de Latanoprost de la invención.

50 Figura 10. Identificación inmunohistológica Ki67 de las células tratadas. Nótese que las células que están en división aparecen en gris a blanco sobre las ilustraciones.

Ejemplos

55 Ejemplo 1: Experimentos in vivo

60 Breve descripción del protocolo: se asignaron de manera aleatoria 16 ratas macho Sprague-Dawley que pesaban de 100 a 125 g a 4 grupos (4 ratas por grupo (Gp)): Gp1, solución amortiguadora de fosfato (PBS); Gp2, 0.02% cloruro de benzalconio (BAK); Gp3, Xalatan®; Gp4, emulsión de Latanoprost. Luego de anestesia general y local con ketamina/xilazina y Oxibucaína tópica, respectivamente, se raspó la parte superior de la córnea del ojo derecho de cada rata con un escalpelo quirúrgico siguiendo una aplicación de 50 µl de solución de etanol al 50%. Se removieron el epitelio superior de la córnea y limbo (el día DO). Se colocó una gota de Tobrex inmediatamente después del raspado. 2 y 5 horas después del raspado se aplicó una gota de los diferentes artículos que estaban en prueba sobre la córnea del ojo derecho. Se repitieron estas últimas instilaciones cada día por 4 días, y del día 4 después de

la última instilación se realizó la evaluación de la córnea con un microscopio confocal in vivo (IVCM-HRT). Al terminar el procedimiento experimental (la duración total del tratamiento es 5 días; desde el día D0 a D4), se sacrificaron los animales y se recuperaron los ojos para caracterizar la organización histológica de las córneas tratadas. Se evaluaron la integridad y funcionalidad de la conjuntiva, mediante la evaluación del recuento de células caliciformes, y la caracterización inmunohistológica del perfil de secreción del MUC5AC, respectivamente.

Resultados: la opacidad de la córnea del día 4 demostró que la cicatrización de la córnea fue dramática siguiendo repetidas instilaciones bien sea con Xalatan® o una solución 0.02% de BAK. Por el contrario, la emulsión de Latanoprost de la invención favorece la curación de la córnea sin estas cicatrices que amenazan la vista. La Figura 1 presenta ilustraciones de córneas tratadas al día 4 a continuación de la cicatrización y repetidas instilaciones de los diferentes artículos en prueba. Claramente, la emulsión de Latanoprost de la invención favorece una curación segura de la herida de la córnea, en la medida en que muy poco tejido blanco de cicatriz está presente en la córnea.

Se midió la superficie de esta área blanca al día 4 para cada uno los ojos tratados (ver Figura 2). Claramente la emulsión de Latanoprost de la invención presenta un muy buen perfil de curación cuando se compara con Xalatan®. Además, la emulsión de Latanoprost de la invención tiene una eficacia mejorada sobre PBS.

Los datos de IVCM (microscopía confocal in vivo) confirmaron que la córnea fue realmente bien curada, sin la formación de tejido de cicatriz (las áreas blancas vistas sobre la ilustración de la Figura 3). Nótese que el tejido de cicatriz (hiperreflectividad) visto en las ilustraciones obtenidas al día 4 para Xalatan® y la solución al 0.02% de BAK es el resultado de edema de córnea y desorganización del tejido, indicando claramente así la toxicidad de ambos objetos en prueba. Por el contrario, la ausencia de esta hiperreflectividad en los ojos tratados con emulsión de Latanoprost de la invención demuestra el efecto benéfico del análogo de prostaglandina, en la medida que incluso el control de PBS presenta un ligero edema (es decir las regiones blancas difusas entre las células). Es notable que el efecto potencial de curación de latanoprost fue enmascarado y prevenido por la presencia de BAK (0.02%), puesto que el análogo de prostaglandina presente en Xalatan® fue incapaz de proteger el epitelio y estroma de la córnea del efecto dañino del agente conservante.

La tinción de hematoxilina-eosina de la córnea tratada confirmó el efecto positivo de la emulsión de Latanoprost de la invención. Ni el adelgazamiento del epitelio, ni infiltraciones mayores del estroma con infiltrados inflamatorios importantes fueron observados en la córnea de ratas tratadas con dicha emulsión de Latanoprost de la invención (ver Figura 4). Los edemas e infiltrados inflamatorios son particularmente obvios en los animales tratados con BAK 0.02% y Xalatan®. La emulsión de Latanoprost de la invención está claramente asociada con una mejora en el proceso de curación de la córnea y la preservación de la integridad de la córnea.

Desde un punto de vista funcional, la emulsión de Latanoprost de la invención posee también efectos benéficos cuando se compara con ojos tratados con PBS (control), Xalatan® y BAK 0.02%. Las células caliciformes de la conjuntiva están preservadas (Figura 5), puesto que mejora el número de células viables por campo. Las células caliciformes son células que secretan mucinas con un importante papel en la protección de la superficie ocular. Por ello es importante que se mantenga la capacidad secretoria MUC5AC de estas células. Esto fue verificado a través de tinción inmunohistológica MUC5AC de los ojos tratados (Figura 6). Nuevamente, la emulsión de Latanoprost de la invención presentó una mejor tinción MUC5AC cuando se comparó con ojos tratados con los otros objetos de prueba. La emulsión de Latanoprost de la invención fue capaz también de mejorar el proceso natural de curación y de controlar y aliviar las señales negativas de fibrosis no controlada.

Ejemplo 2: experimentos in vitro

Breve descripción del protocolo: se inocularon células de epitelio de córnea humana (HCE) (100 000 células por pozo) en placas de 6 pozos y se cultivaron hasta confluencia. En la confluencia, se raspó la monocapa celular con una punta amarilla, se removió el medio y se incubó por 30 min con diluciones 1/10 de los diferentes artículos en prueba (PBS (solución amortiguadora de fosfato), Xalatan® (solución acuosa de latanoprost a 0.005%), BAK 0.02% (solución acuosa de cloruro de benzalconio), y la emulsión de Latanoprost de la invención (con 0.005% de latanoprost). A continuación del tratamiento, se removieron las diluciones de artículo de prueba y se reemplazaron con medio de cultivo fresco. Se evaluó el cierre del raspado 2 y 24 h después del tratamiento. Se ejecutó también inmunohistología de marcador de proliferación (Ki67) sobre células cultivadas por 24 h después del raspado.

Resultados: 2 y 24 h después del raspado, se tomaron fotografías de la monocapa celular, para evaluar la eficacia de los diferentes tratamientos sobre el cierre del raspado. Claramente, la emulsión de Latanoprost de la invención despliega un efecto positivo sobre la supervivencia y migración celular (Figuras 7 & 8). Hubo menos células muertas, y el cierre de la hendidura fue completo solamente 24 h después del raspado con la emulsión de Latanoprost de la invención, mientras Xalatan®, solución al 0.02% de BAK e incluso PBS no mostraron o mostraron sólo pequeño cierre.

La recopilación de estos datos para las diferentes condiciones en la prueba demostró que la emulsión de Latanoprost de la invención fue capaz de incrementar el ritmo de cierre de la herida, mientras que tanto Xalatan® y

solución 0.02% de BAK alteraron el proceso de curación in vitro de la herida. No se observó cierre con los últimos dos objetos de prueba (ver Figura 9), como se demostró por el % de cierre de herida 24 h después del raspado, que permanece muy bajo, 6% y 8% para Xalatan® y la solución 0.02% de BAK, respectivamente. Por el contrario la emulsión de Latanoprost tiene % de cierre de herida de 85%. Esto se confirma con datos de inmunohistología para Ki67, un marcador de proliferación (ver Figura 10). Más células positivas para Ki67 (es decir células que se están dividiendo) estuvieron presentes cerca al borde de la herida de raspado en las placas tratadas con la emulsión de Latanoprost de la invención.

Esto muestra las propiedades curativas de la composición de la invención sobre células de la córnea.

Ejemplo 3: composiciones de Prostaglandina F2alfa

Composición 1

Ingrediente	Función	% p/p
Travoprost	Ingrediente activo	0.002 %
Polisorbato 80	Agente humectante	0.050 %
Glicina	Agente osmoprotector	0.5 %
Eritritol	Agente osmoprotector	0.5 %
Agua para inyección	Diluyente	Hasta 100 %
NaOH/HCl 0.1M	Ajuste de pH durante la fabricación	

La composición 1 combina 3 mecanismos de acción: un análogo de Prostaglandina F2alfa, un agente humectante polisorbato 80, dos osmoprotectores más un efecto hipoosmótico para proteger las células de la córnea.

Composición 2

Ingrediente	Función	% p/p
Latanoprost ácido libre	Ingrediente activo	0.0005 %
Vitamina A	Agente curativo	0.005 %
Glicerina	Agente osmótico	1.6 %
Polivinil alcohol	Agente lubricante	1.0 %
Agua para inyección	Diluyente	Hasta 100 %
NaOH/HCl 0.1M	Ajuste de pH durante la fabricación	

La composición 2 combina tres mecanismos de acción: un análogo de prostaglandina F2alfa, vitamina A y un agente lubricante más un efecto hipoosmótico para proteger las células de la córnea.

Composición 3

Fase	Ingrediente	Función	% p/p
Fase oleosa	Latanoprost	Ingrediente activo	0.005 %
	Triglicéridos de cadena media	Agente aceitoso	1.00 %
	Polisorbato 80	Surfactante	0.050 %
	Cloruro de cetalconio	Agente catiónico	0.005 %
Fase acuosa	Glicerina	Agente osmótico	2.4 %
	Agua para inyección	Diluyente	Hasta 100%
	NaOH 0.1M	Ajuste de pH durante la producción	
	Nitrógeno	Gas inerte durante la producción	

La composición 3 combina también varios mecanismos de acción: un análogo de prostaglandina F2alfa, un aceite para prevenir la evaporación de agua, una glicerina agente lubricante.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Prostaglandina F2alfa o análogos para uso en el tratamiento de lesiones de la córnea y la conjuntiva, en donde la prostaglandina F2alfa o análogos están presentes en una cantidad terapéutica en una composición, donde dicha composición está en una forma adecuada para aplicación tópica sobre la superficie ocular, en donde
- 10 dicha composición está libre de conservantes dañinos que deterioran la superficie ocular después de una o múltiples aplicaciones o actúa como un agente que enmascara previniendo que la prostaglandina cure lesiones de la córnea y la conjuntiva,
- 15 dichos análogos son las diferentes isoformas de prostaglandina F2alfa seleccionadas en el grupo que incluye 5-6-trans, 15-ceto, 15-epi, y 15(S) prostaglandina F2alfa o prostaglandina F2alfa modificada, seleccionada en el grupo que comprende ésteres, éteres, amidas, nitróxidos y peptidil de prostaglandina F2alfa.
- 20 2. Prostaglandina F2alfa o análogos para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición es una solución acuosa, un gel viscoso o semiviscoso, una suspensión, una inserción sólida o una emulsión aniónica o catiónica.
- 25 3. Prostaglandina F2alfa o análogos para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde la composición está en forma de gotas para los ojos, lágrimas artificiales, gel o ungüento.
- 30 4. Prostaglandina F2alfa o análogos para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición es estéril.
- 35 5. Prostaglandina F2alfa o análogos para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la composición es isoosmótica o hipoosmótica.
- 40 6. Prostaglandina F2alfa o análogos para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la composición comprende además osmoprotectores, u otros agentes curativos.
- 45 7. Prostaglandina F2alfa para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, la cual es seleccionada de entre el grupo consistente en latanoprost, latanoprost ácido libre, 15-ceto-latanoprost, latanoprost nitróxido, unoprostona, bimatoprost, travoprost, tafluprost.
- 50 8. Prostaglandina F2alfa o análogos para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la cantidad terapéutica es una concentración de prostaglandina F2alfa o análogo que varía de 0.0001 a 0.005 %, preferiblemente de 0.0001 a menos de 0.005 %, más preferiblemente de 0.0001 a 0.002 % en peso respecto al peso de la composición total.
- 55 9. Prostaglandina F2alfa o análogos para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la composición comprende además un agente anti-glaucoma, agente anti-inflamatorio, un antibiótico, un antiviral o un antifúngico, y otros compuestos secretagogos.
- 60 10. Prostaglandina F2alfa o análogos para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la composición contiene amortiguadores, agentes espesantes, agentes humectantes, y agentes antioxidantes.
11. Prostaglandina F2alfa o análogos para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en un paciente que lo necesita, que incluye la administración de dicha composición por lo menos una vez al día, con un máximo de cuatro instilaciones por día, y la cantidad terapéutica de análogo de prostaglandina F2 alfa en la composición varía de 0.0001 a 0.005 % en peso respecto al peso del total de la composición.
12. Prostaglandina F2alfa o análogos para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en un paciente que lo necesita, en donde el paciente está afectado por glaucoma y la cantidad terapéutica de análogo de prostaglandina F2 alfa es 0.004 a 0.005 % en peso respecto al peso del total de la composición.
13. Prostaglandina F2alfa o análogos para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en un paciente que lo necesita, en donde el paciente no está afectado por glaucoma, y la cantidad terapéutica de análogo de prostaglandina F2 alfa es 0.0001 % a 0.004 % en peso respecto al peso total de la composición, y la composición es administrada durante tres a cinco días.

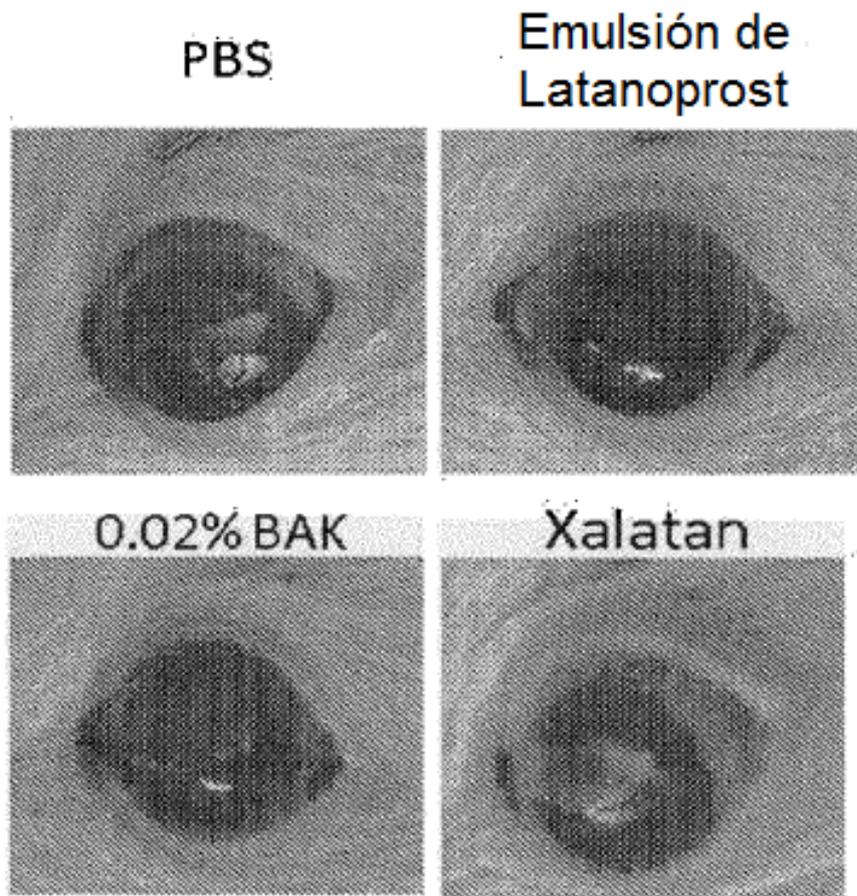
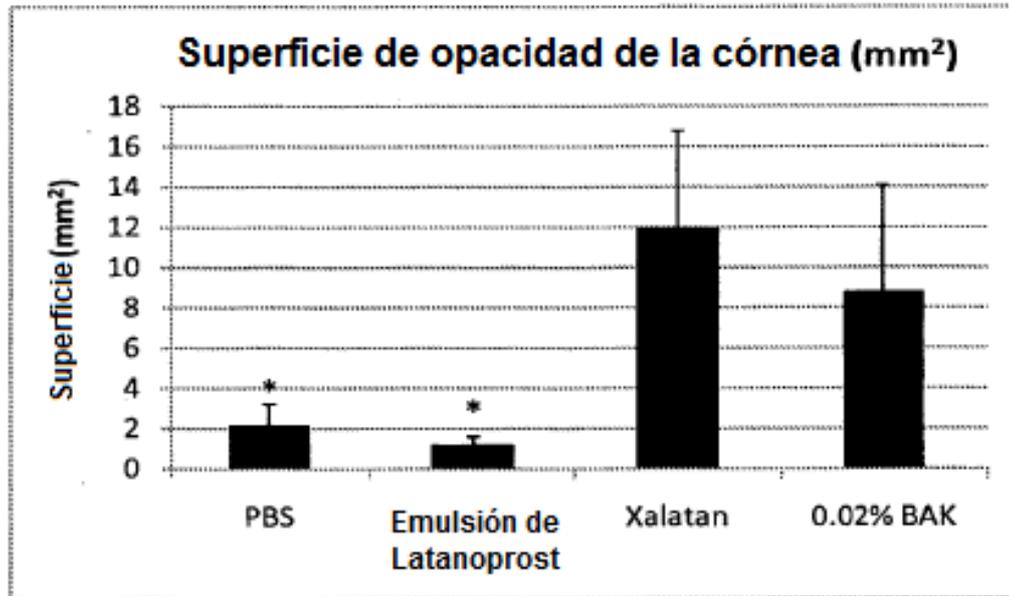


Figura 1



*, $p < 0.05$ cuando se compara con Xalatan® o 0.02% BAK.

Figura 2

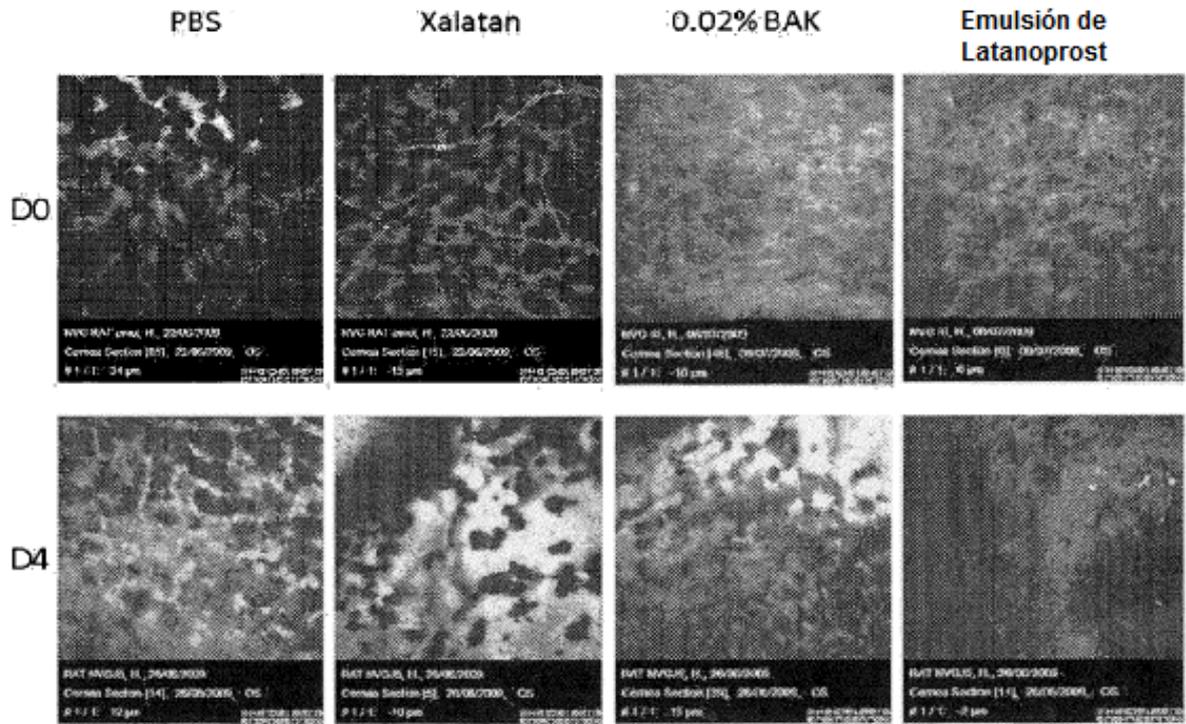


Figura 3

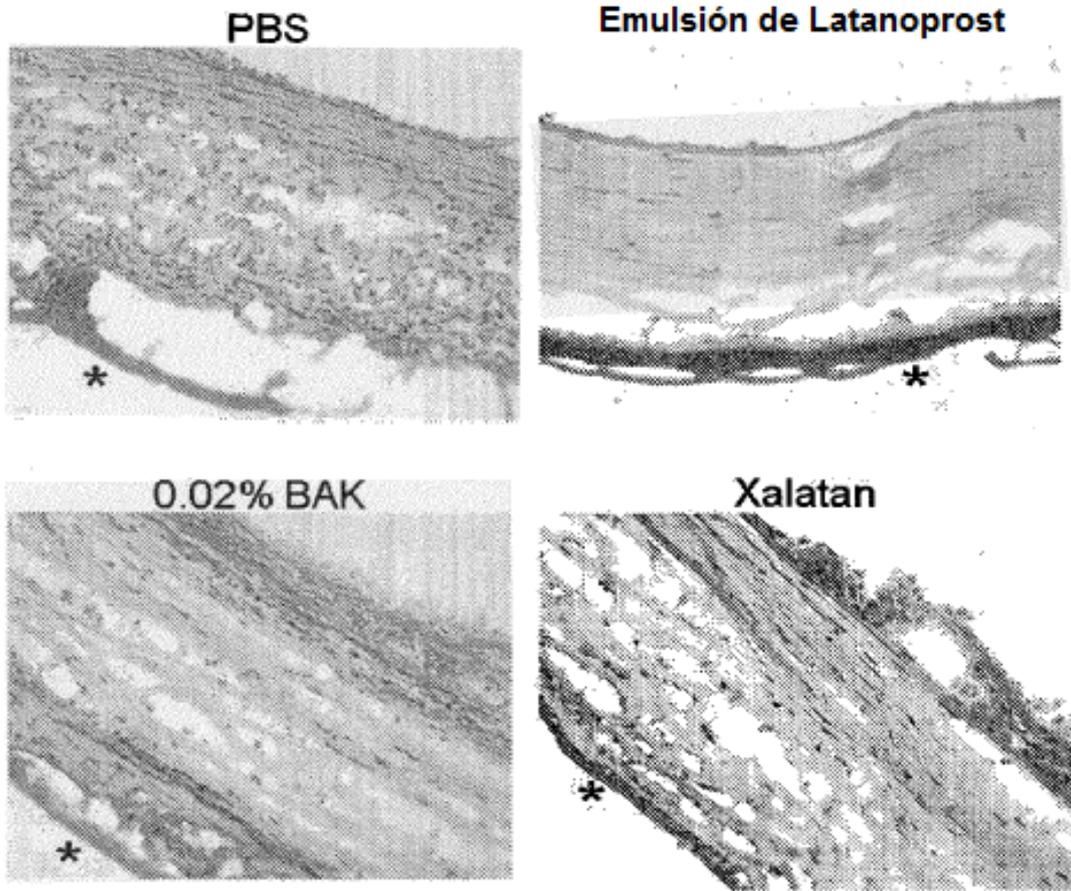


Figura 4

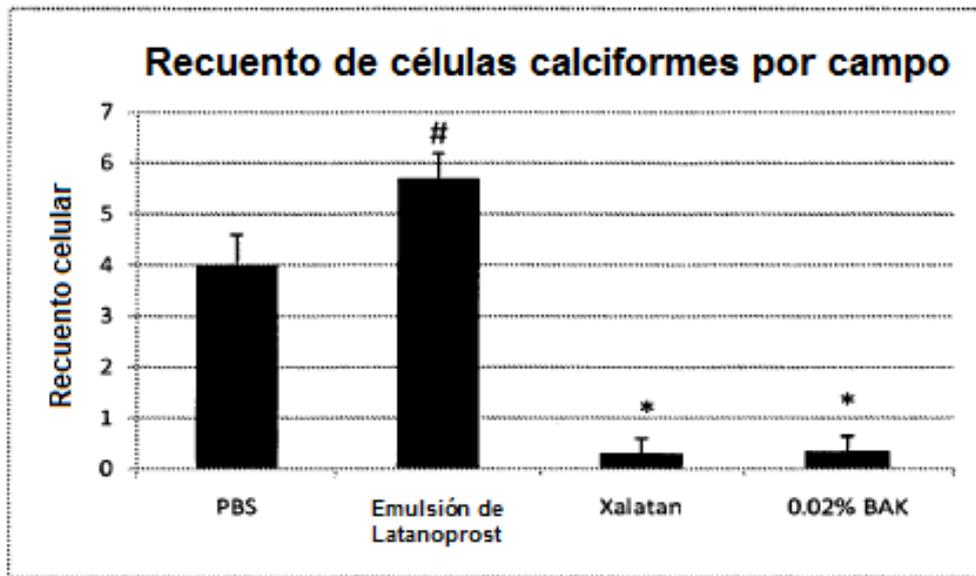


Figura 5

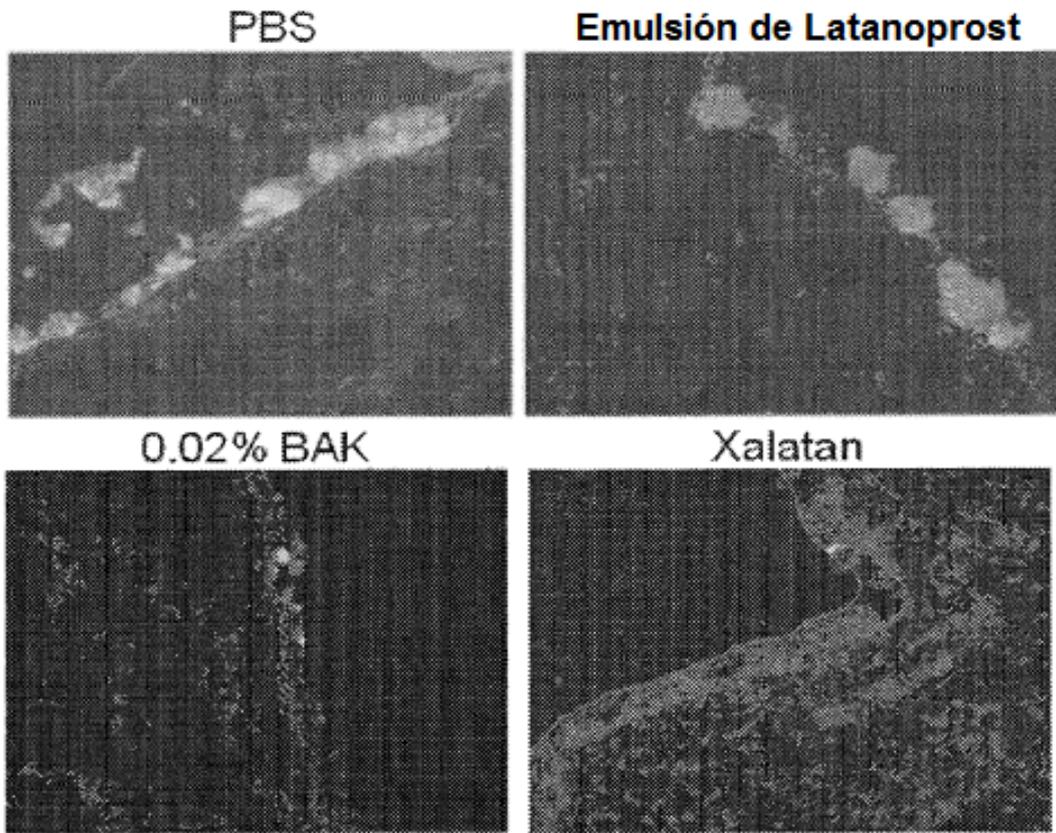


Figura 6

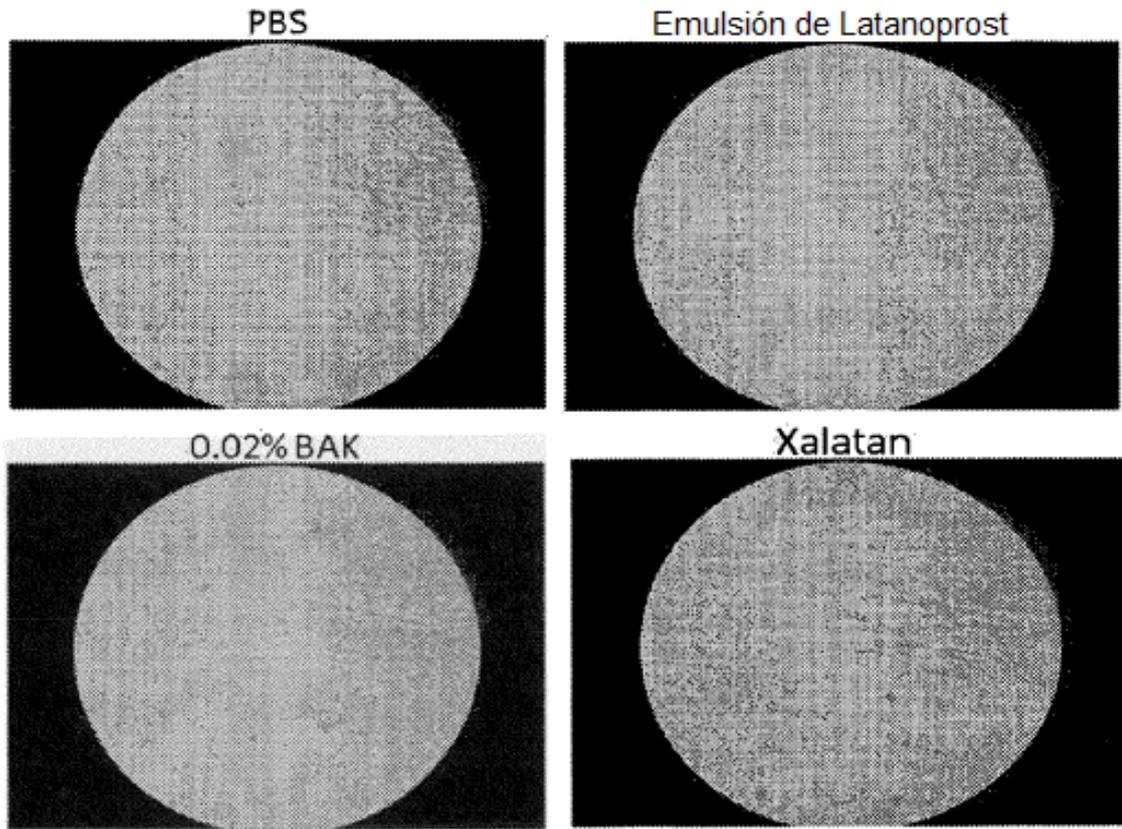


Figura 7

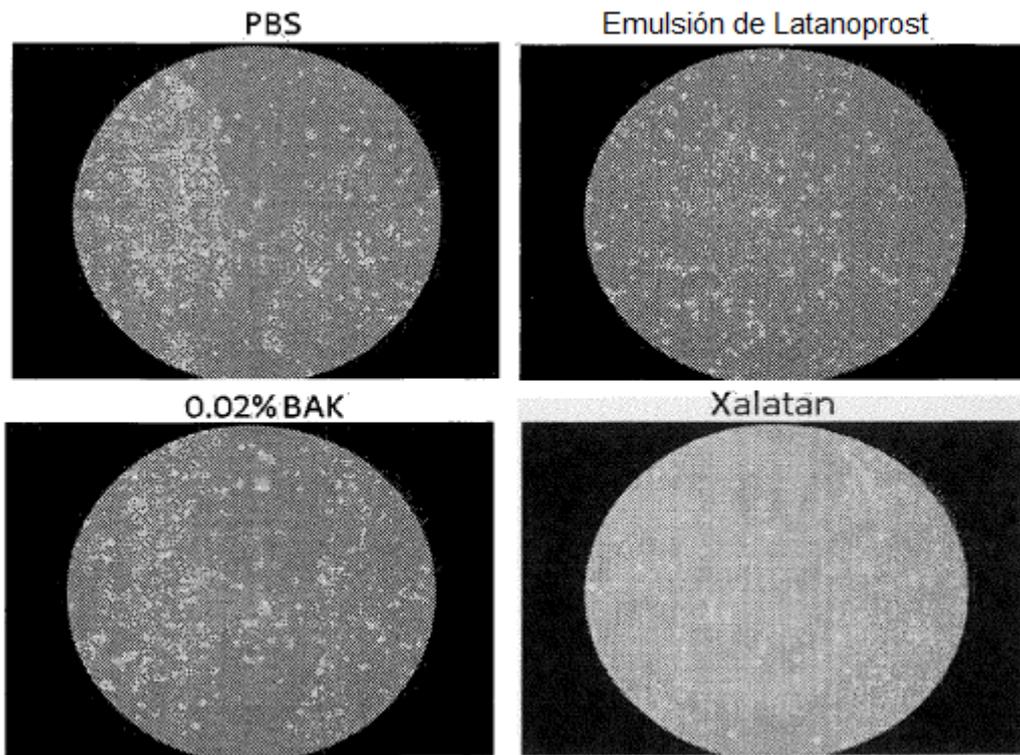


Figura 8

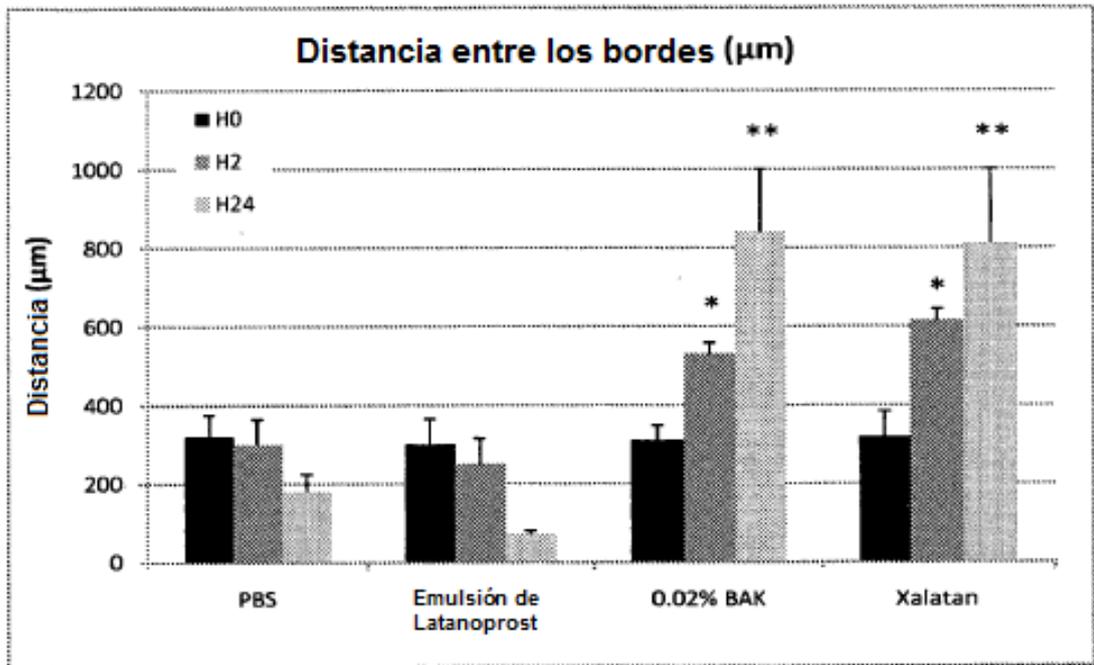


Figura 9

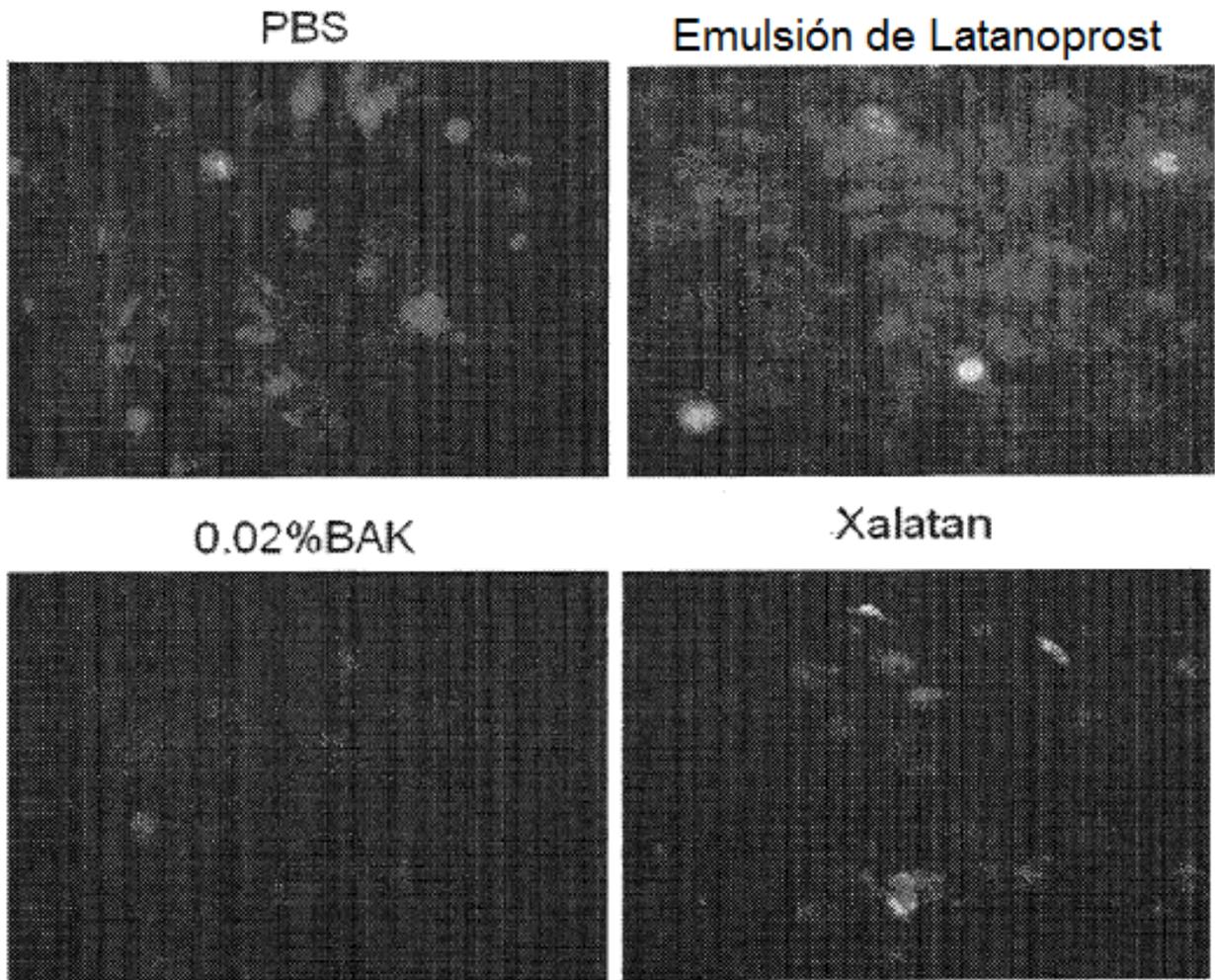


Figura 10