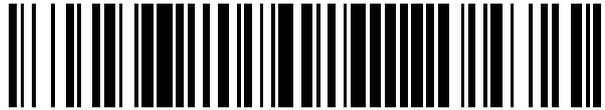


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 247**

51 Int. Cl.:

C07D 251/18 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2006 E 06745731 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016 EP 1876175**

54 Título: **Agente terapéutico para la enfermedad corneal**

30 Prioridad:

27.04.2005 JP 2005129450

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

02.09.2016

73 Titular/es:

**TEIKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
3-27, Arakawa 1-chome Toyama-shi
Toyama 930-0982, JP**

72 Inventor/es:

**KIMURA, TAKAHITO;
FUJISHITA, SHIGETO y
KAWADA, HIROYOSHI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 581 247 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 terapéutico para la enfermedad corneal

5 **Campo de la técnica**

La presente invención se refiere a un agente terapéutico para un trastorno del epitelio anterior de la córnea, particularmente en una formulación de soluciones oftálmicas.

10 **Antecedentes de la técnica**

Los trastornos del epitelio anterior de la córnea se pueden clasificar a grandes rasgos en 4 tipos, a saber, (1) los producidos por una inflamación tal como por una infección, (2) una enfermedad hereditaria, (3) una lesión física exógena producida por productos químicos, y (4) un trastorno nutricional.

15 Entre ellos, en años recientes hay una tendencia al aumento de enfermedades corneales debido a la lesión física que acompaña a la hiposecreción lagrimal (denominada ojo seco) por la difusión de computadoras personales y lentes de contacto, y las que se producen por polinosis, que particularmente trastornan el epitelio anterior; por lo tanto, se ha demandado un fármaco eficaz para las enfermedades o trastornos corneales en el epitelio anterior de la

20 córnea.

Entre los fármacos que se han utilizado recientemente para las enfermedades corneales, se conocen las lágrimas artificiales que contienen un material visco-elástico tal como el ácido hialurónico o el sulfato de condroitina, cuyo efecto de retención de agua principalmente promueve la curación. Sin embargo, tienen una limitación en su aspecto

25 terapéutico, y además no se puede decir que curan fundamentalmente la enfermedad corneal. En consecuencia, se ha demandado un agente terapéutico totalmente nuevo.

En Journal of Surgical Research 77 (1998) 126-131 se describe que el maleato de irsogladina inhibe la angiogénesis en ratones al utilizar un ensayo de neovascularización corneal. En Ophthalmic Research 35 (2003), 137-142 se describe la inhibición de la neovascularización coroidea experimental por la irsogladina.

30

Divulgación de la invención

Problemas a resolver por la invención

35 Es un objetivo de la presente invención encontrar un fármaco que sea capaz de tratar eficazmente y mejorar la enfermedad corneal que se ha incrementado en los últimos años y proporcionar un agente terapéutico que lo comprenda como principio activo.

Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han buscado una variedad de fármacos que tengan un efecto terapéutico sobre las enfermedades corneales y han encontrado que el maleato de irsogladina, que se ha utilizado ampliamente como un medicamento de aplicación interna en el tratamiento de úlcera gástrica o lesión de la mucosa gástrica, tiene un

45 efecto terapéutico excelente en las enfermedades corneales. La invención se completó de esta manera.

Es decir, la presente invención proporciona un agente terapéutico para su uso en el tratamiento de una enfermedad corneal como se reivindica, que comprende la irsogladina o una sal de la misma como principio activo.

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

Efecto de la invención

55 El agente terapéutico para su uso en el tratamiento de una enfermedad corneal de la presente invención como se reivindica tiene un efecto que promueve significativamente una curación de las enfermedades corneales, particularmente la curación de trastornos del epitelio anterior de la córnea.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

La enfermedad corneal de la presente invención indica afecciones de córnea lesionada producidas por varios factores, especialmente que incluyen la queratitis producida por irritación física/química, alergia, infecciones por bacterias/hongos/virus, etc., así como la úlcera corneal, abrasión del epitelio anterior de la córnea (erosión corneal), edema del epitelio anterior de la córnea, quemaduras corneales, corrosión corneal por productos químicos y ojo

65 seco.

El agente terapéutico para una enfermedad corneal de la invención comprende la irsogladina o una sal de la misma como principio activo. La irsogladina y las sales de la misma como principios activos son fármacos que tienen un efecto anti-ulcerativo, uno de los cuales, el maleato de irsogladina (maleato de 2,4-diamino-6-(2,5 diclorofenil)- 1,3,5-triacina) se ha utilizado ampliamente como una formulación interna en el tratamiento de la úlcera gástrica o la lesión de la mucosa gástrica. Sin embargo, no se sabía aún que el ingrediente era eficaz como agente terapéutico para la enfermedad corneal, particularmente para el tratamiento de un trastorno del epitelio anterior de la córnea.

En el agente terapéutico para una enfermedad corneal de la presente invención, el contenido en irsogladina o una sal de la misma, habitualmente es, por ejemplo, cuando se utiliza el maleato de irsogladina en una preparación líquida tal como una solución oftálmica o de lavado ocular preferentemente de un 0,01% p/v a un 3% p/v, más preferentemente de un 0,05% p/v a un 1% p/v, y más particularmente de un 0,1% p/v a un 0,5% p/v.

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

Por ejemplo, cuando el agente terapéutico para una enfermedad corneal de la presente invención se proporciona como una solución oftálmica, es posible emplear además del ingrediente activo de irsogladina o una sal de la misma, una variedad de ingredientes oftálmicos que incluyen un tampón, un agente de tonicidad, un solubilizante, tensioactivo, estabilizante, conservante, ajustador del pH, y similares.

Se ejemplifican específicamente ingredientes adicionales por un tampón tal como un fosfato dihidrógeno de potasio, fosfato hidrógeno de sodio, ácido bórico, borato sódico, citrato sódico, acetato sódico, monoetanolamina, trometanol, y similares; un agente de tonicidad tal como el cloruro sódico, cloruro potásico, glicerina, glucosa, y similares; un solubilizante tal como el etanol, aceite de ricino, y similares, un tensioactivo tal como el polisorbato 80, aceite de ricino endurecido con polioxietileno, y similares; un estabilizante tal como el etilendiaminotetraacetato de sodio y similares; conservantes tales como el cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, clorobutanol, alcohol bencílico, y similares, y un ajustador de pH tal como el ácido clorhídrico, hidróxido sódico, y similares.

Además, el agente terapéutico para una enfermedad corneal de la presente invención se puede utilizar simultáneamente con otro tipo de ingredientes terapéuticos para una enfermedad corneal cuyo mecanismo de acción se considera diferente con el fin de aumentar aditiva o sinérgicamente el efecto terapéutico. El otro tipo de ingredientes terapéuticos para una enfermedad corneal incluye, por ejemplo, el ácido hialurónico o sus sales o el sulfato de condroitina o sus sales. Estos ingredientes se pueden combinar con irsogladina o una sal de la misma, o se pueden formular por separado en una formulación única para el tratamiento de una enfermedad corneal tal como para su uso concomitante.

El agente terapéutico para una enfermedad corneal que se obtiene de esta manera se puede aplicar apropiadamente en la córnea dependiendo del tipo o gravedad de la enfermedad corneal. En general, se puede administrar una dosis de aproximadamente 0,01 a 0,1 ml por ojo 3 a 6 veces al día.

Ejemplos

Los siguientes Ejemplos y el Ejemplo de Ensayo ilustrarán la presente invención con mayor detalle. El agente terapéutico para una enfermedad corneal de la invención, sin embargo, no se limita por los Ejemplos descritos posteriormente, y por su puesto se puede modificar de distintas maneras dentro del ámbito de la invención en la medida en que esté cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 1

Agente terapéutico-1 para una enfermedad corneal:

(Componente)

Maleato de Irsogladina	0,1 g
Polisorbato 80	2 g
Etanol	5 g
Solución salina fisiológica	Equilibrio hasta un total de 100 ml

(Método de preparación)

El maleato de irsogladina se disolvió en etanol, y se añadió polisorbato 80 a la solución. Luego, se añadió solución salina fisiológica a la mezcla para obtener 100 ml de un agente terapéutico para una enfermedad corneal como solución oftálmica.

Ejemplo 2

Agente terapéutico-2 para una enfermedad corneal:

(Componente)	
Maleato de Irsogladina	0,3 g
Polisorbato 80	5 g
Etanol	5 g
Solución salina fisiológica	Equilibrio hasta un total de 100 ml

(Método de preparación)

5 El maleato de irsogladina se disolvió en etanol, y se añadió polisorbato 80 a la solución. Luego se añadió solución salina fisiológica a la mezcla para obtener 100 ml de un agente terapéutico para una enfermedad corneal como solución oftálmica.

Solución oftálmica con base oleosa:

(Componente)	
Maleato de Irsogladina	0,3 g
Aceite de ricino	99,7 g

10 (Método de preparación)

Se mezcló el maleato de irsogladina con aceite de ricino de manera convencional para obtener un agente terapéutico para una enfermedad corneal como solución oftálmica con base oleosa.

15 **Ejemplo 4**

Ungüento oftálmico:

(Componente)	
Maleato de Irsogladina	0,3 g
Parafina líquida	30,0 g
Vaselina	69,7 g

(Método de preparación)

20 Se añadió maleato de irsogladina a una mezcla de parafina líquida y vaselina, y la mezcla así obtenida se mezcló con agitado de manera convencional para obtener un agente terapéutico para una enfermedad corneal como ungüento oftálmico.

25 **Ejemplo de ensayo**

(1) Formación de la herida

30 Se anestesió un conejo blanco maduro (de aproximadamente 2 kg de peso corporal) con pentobarbital sódico (0,4 ml/kg) por inyección en la vena auricular; se abrieron los párpados ampliamente con un espéculo ocular, y se aplicaron 30 ml de una solución oftálmica de benoxil para anestesiarse la superficie ocular. Luego se colocó en el centro de la córnea del conejo un filtro de membrana (de 6 mm de diámetro) humedecido con n-heptanol durante un minuto para obtener una lesión corneal. Después de retirar el filtro, se lavó bien el ojo con solución salina fisiológica estéril.

35 Adicionalmente, inmediatamente después de la formación de las heridas, no había diferencia significativa entre los grupos en cuanto al área de las heridas; esto se confirmó en el mismo procedimiento así como en la observación de la curación como se menciona posteriormente.

40 (2) Aplicación de la preparación

45 A las tres, cuatro y cinco horas tras la formación de la herida, se aplicaron al ojo 100 µl de los agentes terapéuticos para enfermedad corneal (solución oftálmica) que se prepararon en el Ejemplo 1 y el Ejemplo 2, respectivamente. En este ensayo, se utilizó solución salina fisiológica que contenía un 2% de etanol y un 2% de polisorbato 80 como control para el Ejemplo 1, y solución salina fisiológica que contenía un 5% de etanol y se utilizó un 2% de polisorbato 80 como control para el Ejemplo 2.

(3) Tinción y observación de la cura

5 A las 24 horas después de la formación de la herida, se aplicó al ojo una solución de fluoresceína al 1% (50 µl) para la tinción. Tras esto, se lavó el exceso de fluoresceína con solución salina fisiológica estéril. Posteriormente, la córnea se fotografió con una cámara digital fijada a una lámpara de hendidura para fotografía para observar el estado de curación de la herida.

(4) Evaluación

10 En cada experimento, inmediatamente después y 24 horas tras la aplicación, se midió el área teñida utilizando un software de procesamiento de imágenes con una anchura marcada (5 mm) de espéculo ocular como referencia, y esto se consideró como un área de herida. A partir de estos resultados, se calculó la tasa de curación de acuerdo con la siguiente fórmula:

15
$$\text{Tasa de curación (\%)} = [1 - (S_B/S_A)] \times 100$$

S_A: área de la herida inmediatamente después de la formación de la herida

S_B: área de la herida tras la aplicación de la preparación

20 La Tabla 1 muestra los resultados del ensayo del agente terapéutico – 1 para una enfermedad corneal, y la Tabla 2 muestra los resultados del ensayo del agente terapéutico – 2 para una enfermedad corneal, respectivamente.

[Tabla 1]

	Tasa de curación (Media ± E.E. (n=3))
Control	33,59 ± 4,93
Agente terapéutico - 1	56,04 ± 0,82*
ensayo-t *P<0,05 vs Control	

25

[Tabla 2]

	Tasa de curación (Media ± E.E. (n=6))
Control	47,97 ± 3,30
Agente terapéutico - 2	58,22 ± 2,99*
ensayo-t *P<0,05 vs Control	

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

30 **Aplicabilidad industrial**

35 La preparación farmacéutica de la presente invención que comprende maleato de irsogladina como principio activo tiene un efecto que promueve significativamente la curación de una enfermedad corneal, particularmente, la curación de un trastorno del epitelio anterior de la córnea. La preparación farmacéutica, en consecuencia, es eficaz como un nuevo agente terapéutico para una enfermedad corneal.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un agente terapéutico que comprende irsogladina o una sal de la misma como principio activo para su uso en la promoción de la curación de una lesión o un trastorno del epitelio anterior de la córnea.
2. El agente terapéutico para el uso de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que el agente terapéutico está en forma de una solución oftálmica.
- 10 3. El agente terapéutico para el uso de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que dicho agente terapéutico se aplica en la córnea.
4. La irsogladina o una sal de la misma para su uso en el tratamiento de una lesión o un trastorno del epitelio anterior de la córnea.