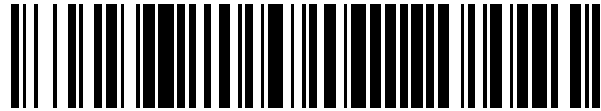


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 583 127**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2013 E 13715448 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2822536**

54 Título: **Aplicación transdérmica de prostaglandina E1 para el tratamiento de la isquemia ocular**

30 Prioridad:

02.02.2012 IT RM20120036

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

19.09.2016

73 Titular/es:

STEIGERWALT, ROBERT DAVIS JR. (100.0%)

Via A.Brofferio, 6

I-00195 Roma, IT

72 Inventor/es:

Steigerwalt, Robert, Davis Jr.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 583 127 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

Aplicación transdérmica de prostaglandina E₁ para el tratamiento de la isquemia ocular

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al uso de prostaglandina E₁ en aplicación transdérmica para el tratamiento de la isquemia ocular. Más específicamente, la invención se refiere al uso de una preparación que contiene prostaglandina E₁ en un vehículo adecuado para la administración sobre la piel, para el tratamiento por vía transdérmica de enfermedades oftálmicas crónicas de naturaleza isquémica, y, en general, para el tratamiento de enfermedades oftálmicas donde está implicado un mecanismo isquémico de la región ocular.

Antecedentes de la invención

10 En el campo de la oftalmología, el término genérico neuropatía óptica denota formas de disfunción del nervio óptico, que pueden ser, en general, de naturaleza inflamatoria, tal como la inflamación del nervio óptico que se denomina mediante el término específico neuritis óptica, o pueden ser de origen traumático o tóxico, o también pueden ser originadas por compresión. Las formas más importantes de neuropatía óptica son sin embargo las formas isquémicas, que son debidas a un flujo sanguíneo hacia el nervio óptico insuficiente, dando como resultado un suministro inadecuado de oxígeno a las células neuronales que puede causar su muerte, con la consiguiente pérdida total o parcial de visión.

15 La neuropatía óptica isquémica se llama "anterior" o "posterior" según si los tejidos afectados son los de la cabeza del nervio óptico (disco óptico) o los de la porción retro-bulbar del nervio óptico. La neuropatía óptica isquémica anterior más común está causada por un infarto de la cabeza del nervio óptico, y representa la causa más común de déficit agudo de la función visual en pacientes de más de 50 años de edad. Se caracteriza por una reducción grave en la agudeza visual asociada con deficiencias del campo visual, edema isquémico de la cabeza del nervio óptico y ligeros signos de hemorragia peripapilar. La enfermedad puede ser diferenciada en dos formas clínicas diferentes: la forma no arterítica, más común, que está causada por una oclusión en base aterosclerótica asociada con factores de riesgo locales relacionados con la forma de la cabeza del nervio óptico, y la forma arterítica, que es parte de una enfermedad generalizada (arteritis de Horton), originada por una oclusión de base inflamatoria. El resultado del evento isquémico es, en ambas formas, la atrofia de fibras nerviosas y la aparición de palidez del disco óptico.

20 La neuropatía óptica isquémica anterior arterítica (AAION, por sus siglas en inglés) es una afección inflamatoria del nervio óptico que afecta típicamente a las personas por encima de 65 años de edad, y preferentemente afecta a las arterias de tamaño medio, en particular la arteria temporal superficial, la arteria oftálmica, las arterias ciliares posteriores. Se presenta con una seria y repentina disfunción visual unilateral, asociada con dolor alrededor de los ojos, y un dolor de cabeza generalizado, fiebre, pérdida de peso asociada con anemia, dificultad en masticar, acompañado por una arteria temporal tortuosa, dolorosa y pulsante. A los pocos meses el edema se resuelve, pero queda una atrofia óptica severa, dando como resultado un déficit significativo en la función visual.

25 La neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION) es una forma inflamatoria primitiva del nervio óptico que puede producirse como un evento aislado en sujetos de entre 45 y 65 años, y es debida habitualmente al bloqueo de las arterias ciliares posteriores cortas. Se presenta habitualmente con un comienzo agudo de disfunción visual, sin dolor ni síntomas de aviso previos. El edema del disco óptico se resuelve gradualmente y queda una atrofia óptica, asociada con un afinamiento posterior de las arterias retinales.

30 La neuropatía óptica isquémica posterior (PION), más rara pero incluso más devastadora, se caracteriza por un daño isquémico a la porción retro-bulbar del nervio óptico, y puede tener también una forma arterítica (A-PION), causada por una enfermedad inflamatoria generalizada que es considerada autoinmune en origen (arteritis de Horton) y una forma no arterítica, que es la de incidencia más alta entre las dos.

35 La neuropatía óptica isquémica arterítica posterior aparece especialmente en mujeres de edad avanzada, con una repentina e indolora pérdida de función visual, que en la mayoría de los casos afecta a la percepción de los colores. El déficit es inicialmente unilateral, pero en ausencia de un tratamiento antiinflamatorio inmediato, evoluciona rápidamente para afectar a ambos ojos, causando una pérdida de la función visual. El tratamiento pretende impedir la progresión posterior de la enfermedad, pero la pérdida visual es irreversible.

40 La forma no arterítica de PION puede afectar, con un mecanismo que es probablemente multifactorial, a pacientes que han sufrido cirugía larga (no oftálmica), o cirugía asociada con pérdida de sangre significativa, o en pacientes que han tenido sangrado severo, tal como después de accidentes. Por esta razón tal forma se denomina neuropatía óptica isquémica posterior perioperativa, o neuropatía óptica isquémica posterior inducida por choque. En este caso la pérdida de función visual es descubierta a menudo por el paciente al despertar de la anestesia.

45 Otras formas de patologías oftálmicas agudas de naturaleza isquémica afectan a la retina, tales como oclusiones vasculares retinales, que consisten en una interrupción del flujo sanguíneo arterial o venoso en la retina (trombosis). El síntoma principal es una reducción de la visión severa y repentina, habitualmente sin dolor. La afección afecta habitualmente a un ojo solamente, y las causas se encuentran en alteraciones de las paredes de los vasos

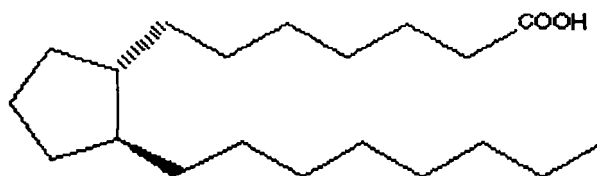
causadas por presión sanguínea alta, aterosclerosis y formación de trombos o émbolos.

Las oclusiones arteriales retinales afectan a la arteria retinal central (oclusión arterial retinal central) o una de sus ramas vasculares arteriales que están dirigidas hacia las regiones retinales periféricas (oclusión arterial retinal de rama). Se producen con un evento agudo y dramático, es decir, el cierre espástico o embólico del flujo sanguíneo arterial, que da como resultado una pérdida de visión que en pocas horas se hace severa e irrecuperable, especialmente si la arteria retinal central está afectada. Si está afectada una rama periférica, la pérdida visual es más sectorial y la visión central puede ser preservada. En la práctica, se produce un infarto en la retina, y por lo tanto el daño anatómico y la reducción de la visión son graves, y a menudo definitivos. El tratamiento debe ser inmediato para intentar solucionar la oclusión antes del desarrollo de un daño irreversible debido a isquemia; la prognosis es, sin embargo, reservada, incluso en los casos tratados precozmente.

Las oclusiones venosas retinales son eventos mucho más frecuentes que las oclusiones arteriales, y tienen una prognosis generalmente mejor. Se producen cuando la oclusión afecta a la vena retinal central (oclusión de la vena retinal central) o una de sus ramas (oclusión de la vena retinal de rama), y pueden ser isquémicas o no isquémicas. El obstáculo para el flujo sanguíneo venoso determina el consiguiente derrame sanguíneo, edema y sustancias de diversos tipos que se filtran desde el vaso en sí, y el grado de oclusión determinado por el trombo caracteriza dos formas diferentes de oclusión: la forma edematosa (oclusión parcial de la vena) y la forma isquémica (oclusión total de la vena). Los síntomas, proporcionales a la gravedad de la oclusión del vaso, son representados por una disminución repentina y variable de la visión sin ningún dolor.

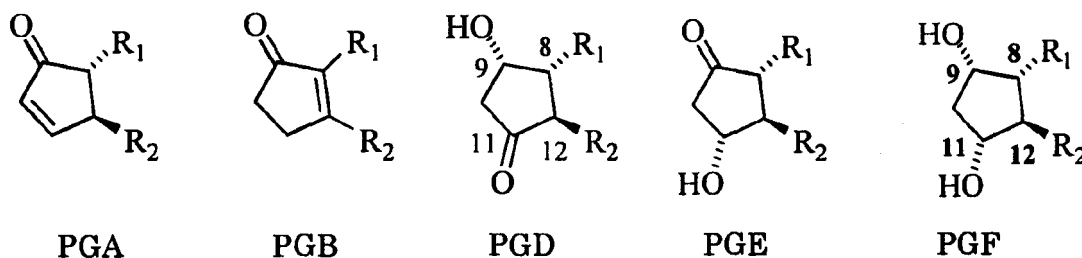
Como ya se señaló, todas las patologías agudas oftálmicas citadas anteriormente necesitan ser tratadas con prontitud para salvar al menos parcialmente la visión, e impedir la progresión de la enfermedad hacia la pérdida total de capacidad visual. Una terapia practicada hasta la fecha con éxito en muchos casos de patologías oculares isquémicas es la administración intravenosa de prostaglandinas, en particular prostaglandina E₁ (PGE₁) (Steigerwalt RD Jr et al., Arteritic anterior ischemic optic neuropathy treated with intravenous prostaglandin E1 and steroids. *Int J Angiol.* 2010; 19:113-5; Masayuki K et al., A case of recurrent anterior ischemic optic neuropathy simulating optic neuritis; *Jap J Clin Ophtalm* 2009; 57:8 1381-6; Steigerwalt RD Jr et al., Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy treated with intravenous prostaglandin E1 and steroids. *Int J Angiol.* 2008; 17:193-63; Steigerwalt RD et al., Non-arteritic posterior ischaemic optic neuropathy treated with intravenous prostaglandin E1 and oral corticosteroids. *Neuro-ophtalmology.* 2011; 35:81-4; Steigerwalt RD Jr et al., Acute branch retinal arterial embolism successfully treated with intravenous prostaglandin E1-Case Reports. *Angiology.* 2003; 54(4):491-3).

Las prostaglandinas son una familia de sustancias biológicamente activas producidas ubicuamente en el cuerpo, con funciones biológicas extremadamente complejas y a veces conflictivas, que incluyen estimulación del músculo liso, dilatación de arterias pequeñas y bronquios, disminución de la presión sanguínea, inhibición de la secreción gástrica, promoción de la agregación plaquetaria. Su estructura general es vista como que deriva de una estructura básica hipotética, el ácido prostanico, un ácido graso que tiene veinte átomos de carbono caracterizado por un anillo de cinco miembros enlazado a dos cadenas laterales lineales con siete y ocho átomos de carbono (20 C en total), llamadas respectivamente cadena α (cadena de cabeza, corriente arriba del anillo) y cadena ω (cadena de cola, corriente abajo del anillo).

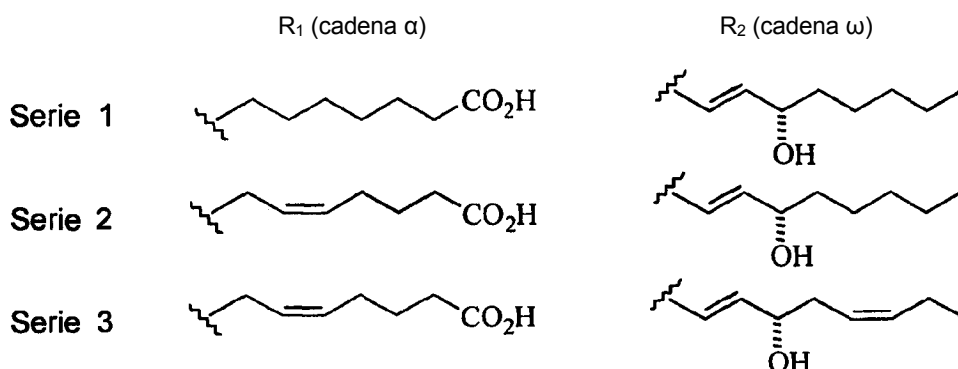


Ácido prostanico

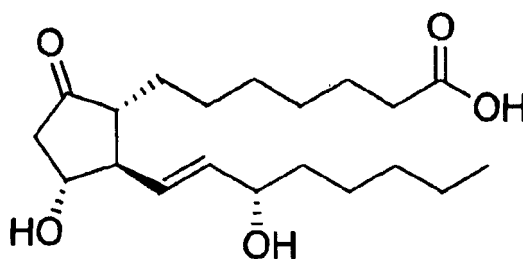
Las diversas subclases de prostaglandinas (PG) difieren unas de otras en los rasgos específicos del anillo de cinco miembros, y se identifican por una letra mayúscula del alfabeto latino (A a I), como se ilustra a modo de ejemplo a continuación.



El grado de saturación, en términos de dobles enlaces presentes totales en las dos cadenas laterales, es indicado por un subíndice numeral arábico en el símbolo de la subclase, según el siguiente esquema:



5 Según la simbología anterior, la prostaglandina E llamada PGE₁ tiene la siguiente fórmula estructural:



Siendo poderosos vasodilatadores, las prostaglandinas E, y específicamente PGE₁, han sido propuestas en la bibliografía para el tratamiento de patologías oclusivas periféricas, de infarto de miocardio agudo, angina de pecho, úlceras gastrointestinales, etc. Con respecto a las patologías isquémicas oculares mencionadas anteriormente y otros síndromes isquémicos del nervio óptico, la bibliografía conocida reporta como vía de administración experimentalmente solamente la vía intravenosa, ya mencionada, mientras que para otro compuesto de tipo prostaglandina con aplicación potencial similar, la unoprostona (un derivado sintético de PGF), la bibliografía experimental reporta administración ocular tópica (Tamaki Y et al, J Ocul Pharmacol Ther. 2001; 17:517-27) e inyección subconjuntival (Sugiyama T, et al. Arch Ophthalmol. 2009; 127:454-9). En cualquier caso, PGE₁ no podría ser administrada por vía oral, porque es inestable en un entorno ácido, y es degradada rápidamente antes de que pueda ser absorbida.

Con el uso de PGE₁ intravenosa según la bibliografía científica citada, las patologías oftálmicas isquémicas agudas consideradas anteriormente normalmente pueden ser resueltas, deteniendo su progresión. Para este fin, generalmente se requieren una o dos sesiones de tratamiento de inyección intravenosa.

20 Las neuropatías ópticas isquémicas y retinopatías de naturaleza crónica, por otra parte, pueden aparecer en miopía alta, en degeneración macular, en glaucoma y en retinopatía diabética.

En la miopía alta, el flujo sanguíneo puede ser reducido, y eso es más así cuanto más alta es la miopía (Karczewicy D, Modrzejewska M. Blood flow in eye arteries assessed by Doppler ultrasound in patients with myopia. Klin Oczna. 2004; 106(1-2 suppl):211-3; Shimada N et al., Reduction of retinal blood flow in high myopia. Graefes Arch Exp Ophthalmol. abril de 2004; 242(4):284-8). Se ha determinado también que en la miopía alta el coroides, que es el tejido del ojo con mayor flujo sanguíneo, es más fino que en un ojo sano, y que el grosor del coroides es más reducido cuanto más alta es la miopía (Fujiwara T et al., Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. Am J Ophthalmol. 2009; 148:445-50).

30 Dado que la sangre que perfunde el coroides es responsable de la nutrición de las células fotorreceptoras de la retina exterior, cuando el coroides es más fino la retina exterior recibe un flujo sanguíneo más bajo, y esto causa una disminución de la visión central y un estrechamiento del campo visual. En casos de miopía alta, por lo tanto, una pérdida total de funcionalidad visual es un posible riesgo. También en este caso, el único tratamiento propuesto que ofrece resultados apreciables es la terapia con prostaglandina E₁ por administración intravenosa (Steigerwalt RD Jr. et al., Ocular Ischemia in High Myopia Treated with Intravenous Prostaglandin E1. Retinal Cases & Brief Reports. 2009; 3:379-382).

En la degeneración macular asociada a la edad (AMD) hay un envejecimiento gradual de los tejidos retinales. La isquemia crónica no es la única causa de la degeneración macular, pero contribuye al empeoramiento de la misma. Diversos estudios sobre el flujo sanguíneo coroidal mostraron una disminución del flujo en pacientes con

degeneración macular, con una reducción mayor cuanto más avanzada está la degeneración macular. Por tanto, un tratamiento para aumentar el flujo sanguíneo coroidal sería importante para la terapia y profilaxis de la degeneración macular asociada a la edad también (Grunwald JE et al., Foveolar choroidal blood flow in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998; 39:385-90; Grunwald JE et al. Reduced foveolar choroidal blood flow in eyes with increasing AMD severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46:1033-9; Berenberg TL et al., The association between drusen extent and foveolar choroidal blood flow in age-related macular degeneration. *Retina.* Agosto de 2011).

Como se sabe, el glaucoma representa la neuropatía óptica crónica más peligrosa y extendida, y realmente engloba diversas formas, todas relacionadas por la presencia de un daño crónico y progresivo del nervio óptico que conduce, con el tiempo, a un estrechamiento gradual e irreversible del campo visual. Una presión intraocular elevada es el factor de riesgo más importante para esta enfermedad, pero también en este caso, la isquemia del nervio óptico puede tener un papel decisivo para el empeoramiento de la enfermedad, particularmente en el glaucoma de presión baja (Flammer J et al., The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog retin Eye Res.* 2002; 21:359-93; Zeitz O et al., Glaucoma progression is associated with decreased blood flow velocities in the short posterior ciliary artery. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90:1245-8).

Otra enfermedad oftálmica crónica que está asociada a menudo con problemas isquémicos a nivel de la región ocular es la retinopatía diabética. Los sujetos con diabetes desarrollan generalmente, según progresa la enfermedad, un daño en la retina y otras estructuras del ojo, debido a la fragilidad de los vasos sanguíneos de la microcirculación. Tal daño da como resultado la falta de un suministro de sangre (por tanto, suministro de oxígeno) adecuado a ciertas áreas de la retina, cuyos tejidos se hacen isquémicos y, antes de morir, liberan un factor de crecimiento para nuevos vasos. En la forma proliferativa de la retinopatía diabética (considerada la más grave) hay una proliferación vascular intensa, con vasos extremadamente frágiles que muy a menudo tienden a romperse, causando una ceguera real, mientras que en la forma no proliferativa la proliferación de nuevos vasos está ausente, y solamente se producen microaneurismas, que afectan tanto a los vasos retinales como a los de mayor calibre, a la vez que se producen exudados y depósitos, que empeoran igualmente la visión. En etapas tardías de la retinopatía diabética, por lo tanto, surgen problemas isquémicos, con una disminución del flujo sanguíneo al ojo (Burgansky-Eliash Z, et al., Reduced retinal blood flow velocity in diabetic retinopathy. *Retina.* 2010; 30:765-73).

De lo anterior es evidente que también en varias patologías oftálmicas crónicas con isquemia ocular, si no se tratan apropiadamente y con prontitud, pueden conducir a un daño grave de la visión. También en este caso, para tratar el evento isquémico de cada una de estas patologías, están disponibles vasodilatadores para administración sistémica, y el tratamiento con prostaglandina E₁ intravenosa es factible. Sin embargo, un inconveniente principal de tal estrategia reside en el hecho de que en este caso la terapia sería crónica, y entonces la inyección intravenosa debe ser practicada repetidamente, probablemente de manera indefinida. En el caso mencionado previamente de terapia de miopía alta con PGE₁ administrada por vía intravenosa, por ejemplo, la conclusión extraída en la publicación citada fue que el efecto de la administración por vía intravenosa no duró más que 6-8 semanas, y por lo tanto el tratamiento debe ser repetido con una cadencia correspondiente, durante extensos periodos de tiempo.

En general, para todas las formas de isquemia ocular no aguda, un tratamiento con prostaglandina E₁ debe ser llevado a cabo por vía intravenosa con una cadencia variable en el intervalo de 7 a 30 días, durante periodos de tiempo ilimitados. Actualmente, la PGE₁ administrada por vía intravenosa es el tratamiento que permite llevar el flujo sanguíneo más alto a los tejidos del ojo con los efectos secundarios más bajos. Sin embargo, los tratamientos intravenosos durante largos periodos de tiempo son muy desafiantes para los pacientes, y perjudican críticamente el éxito de la terapia.

Además, es de tener en cuenta también que los vasodilatadores activos para administración oral existentes hoy en día, que sean suficientemente fuertes para causar un aumento en el flujo sanguíneo en el ojo, pueden causar una disminución excesiva de la presión sanguínea y por tanto dar lugar a hipotensión sistémica.

Para algunas aplicaciones terapéuticas, la prostaglandina E₁ ha sido propuesta también en la técnica anterior en formas de entrega para administración transdérmica, como por ejemplo en las patentes de EE.UU. 5.464.868 y 5.681.850, ambas a nombre de Frölich et al. Estas patentes describen composiciones basadas en derivados de éster específicos de PGE₁, que serían convertidos en la PGE₁ deseada en el paso a través de la piel. Las indicaciones terapéuticas de la composición propuesta oscilan de enfermedad cardíaca isquémica e isquemia cerebral a impotencia, y de reacciones alérgicas a úlceras de la piel.

Como ejemplo adicional de administración transdérmica de prostaglandina E₁, la patente europea EP 0729538, a nombre de Minnesota Mining and Manufacturing Company (3M), describe una forma de dosificación para administración transdérmica (parche transdérmico) que comprende (i) una cantidad eficaz de PGE₁ o una sal farmacéuticamente aceptable o éster alquílico inferior de la misma, (ii) opcionalmente un excipiente con funciones de potenciador de la permeación transdérmica seleccionado de miristato de isopropilo, oleato de etilo y una mezcla de los mismos, y (iii) un adhesivo de poli-isobutileno sensible a la presión, en la que los dos primeros componentes están disueltos o dispersados de manera sustancialmente uniforme en el adhesivo de poli-isobutileno. También en este caso, aunque la forma de dosificación está ampliamente detallada, las posibles indicaciones terapéuticas del parche transdérmico descrito son definidas genéricamente sólo como "cualquier afección susceptible de tratamiento

con una prostaglandina”.

En la misma línea, las solicitudes de patente internacional publ. No. WO 00/69469, WO01/74279 y WO2004/089381 (cedidas a NexMed Holdings, Inc.) describen composiciones tópicas para entrega transdérmica de prostaglandina E₁, en donde la PGE₁ está presente en una forma no derivatizada, que incluyen un potenciador de la penetración transdérmica, un polisacárido o un polímero de poli(ácido acrílico) y un compuesto lipófilo, además de un sistema amortiguador. Se debe señalar que las composiciones son definidas como “tópicas” dado que están destinadas a actuar en la vecindad del sitio donde son aplicadas, si bien pasan a través de los tejidos de la piel. Específicamente, las preparaciones tópicas basadas en PGE₁ propuestas por los tres documentos de patente citados están indicadas para uso en disfunción eréctil, disfunción sexual femenina y en vasoespasmos, para aumentar el flujo sanguíneo en tejidos adyacentes al punto de aplicación de la preparación, y tratar entonces problemas de naturaleza isquémica en áreas limitadas del cuerpo.

La solicitud de patente internacional publ. No. WO2008/041054 (por parte de Techfields Biochem Co. Ltd) describe nuevos profármacos solubles en agua equipados con carga positiva, que se pueden preparar a partir de cualquier prostaglandina o prostaciclina, a fin de mejorar la capacidad de permeación transdérmica. Las indicaciones terapéuticas descritas en este documento para cada una de las diversas prostaglandinas o prostaciclinas activas conocidas son las indicaciones que ya se conocían en la fecha de presentación del documento en cuestión. Aunque el documento concernido se refiere en general a administración transdérmica, para todas las patologías oftálmicas el documento solamente describe una administración tópica al ojo, y no una administración a través de la superficie de la piel.

Akiharu Isowaki et al. describen la entrega transdérmica de fármacos hidrófobos al ojo. Esta entrega transdérmica es más eficaz que la administración tópica u oral de los fármacos, y se puede usar como un nuevo tratamiento para enfermedades oculares (Akiharu Isowaki et al., Drug delivery to the Eye with a Transdermal Therapeutic System. Biol. Pharm. Bull. 26(1) 69-72 (2003)).

Compendio de la invención

A la luz de la técnica anterior precedente, el objeto de la presente invención es, por lo tanto, proporcionar una terapia para neuropatías y retinopatías ópticas crónicas de naturaleza isquémica o manifestaciones isquémicas acompañantes en la región ocular que permita tratar con prontitud y con éxito estas patologías, sin tener que someter al paciente a medidas exigentes tales como la administración de fármacos por vía intravenosa.

Según la invención, se ha encontrado que la administración de dosis apropiadas de prostaglandina E₁ (PGE₁) en cualquier vehículo adecuado para aplicación en la piel, en una superficie de piel periférica, y en particular en la superficie de las extremidades superiores, en áreas de piel particularmente adecuadas para el paso transdérmico, es eficaz para conseguir el efecto antiisquémico deseado de la PGE₁ en la región ocular.

En el marco de los estudios conectados con la presente invención, la vía intravenosa de administración de PGE₁ en casos de patologías oftálmicas con una base isquémica ha sido evaluada preliminarmente, considerando los efectos relacionados. Cuando se usa por vía intravenosa según las propuestas de la técnica anterior, la PGE₁ se administra en una cantidad de 1 g por kg de peso corporal del paciente en dos o tres horas. Así, por ejemplo, un paciente que pesa 60 kg recibe 60 microgramos de PGE₁, diluidos en 100 o 250 ml de solución fisiológica para infusión intravenosa.

Usando PGE₁ preparada en un vehículo para aplicación en la piel, particularmente en la forma de una crema con una concentración de 10-30 microgramos de PGE₁ por ml de crema, y aplicando la crema sobre la superficie del brazo del paciente donde la piel es más suave, a saber, en el antebrazo interior, se ha encontrado experimentalmente un efecto de flujo sanguíneo aumentado a nivel de la región ocular, tal como para poder tratar con éxito enfermedades isquémicas del ojo, sin necesidad de administrar el fármaco por vía intravenosa. Específicamente, con una crema hecha de PGE₁ en una concentración de 20 µg por ml de crema, administrando a un paciente que pesa 60 kg una dosis total de 4 ml de crema (80 g totales de PGE₁) aplicada adecuadamente a la piel para absorción transdérmica, se pueden obtener efectos antiisquémicos en la región ocular que son comparables a los obtenidos con la administración de 60 microgramos de PGE₁ por infusión intravenosa.

Además, según la presente invención, se pueden obtener efectos antiisquémicos similares en la región ocular por administración de una cantidad y concentración apropiadas de PGE₁ en un parche transdérmico aplicado a la piel en una zona periférica adecuada, o en una preparación para administración a través de las membranas mucosas de la cavidad nasal.

Descripción detallada de la invención

Por tanto, la presente invención proporciona específicamente una preparación que contiene prostaglandina E₁ (PGE₁) como ingrediente activo en un vehículo adecuado para administración sobre la piel o sobre membranas mucosas, para uso en el tratamiento transdérmico o transmucosal de patologías oftálmicas isquémicas seleccionadas del grupo que consiste en: neuropatías ópticas isquémicas crónicas y retinopatías isquémicas crónicas, en donde dicho tratamiento se lleva a cabo por administración de dicha preparación sobre una o más áreas

periféricas de la superficie de la piel, o por administración de dicha preparación en las cavidades nasales.

Como ya se señaló, las patologías oftálmicas que se pueden tratar ventajosamente por administración de la preparación según la invención son patologías oftálmicas de naturaleza crónica o manifestaciones isquémicas acompañantes en la región ocular como, en particular, miopía alta, degeneración macular, glaucoma y retinopatía diabética.

Según la invención, el tratamiento por vía transdérmica de las patologías oftálmicas citadas se puede llevar a cabo aplicando la preparación de prostaglandina E₁ sobre áreas de la superficie de la piel de las extremidades superiores. Dichas zonas deben ser, preferiblemente, sustancialmente lampiñas y con un estrato córneo fino, a fin de potenciar la permeación del ingrediente activo. Preferiblemente, la preparación se aplicará sobre la piel de los antebrazos, en la cara interior.

En caso de administración de PGE₁ por vía transdérmica, la preparación propuesta puede estar en la forma de una crema, emulsión, solución o suspensión, pulverizador, loción, ungüento, pomada, liposomas o gel, o puede estar en la forma de un parche transdérmico adecuado, en la matriz del cual está presente PGE₁, posiblemente junto con un agente que potencia la penetración transdérmica, en una concentración tal como para conseguir el perfil de liberación deseado para el tratamiento de las patologías isquémicas oculares consideradas.

En el caso de administración de PGE₁ por vía transmucosal, la preparación propuesta, que debe ser dispensada sobre las membranas mucosas de las cavidades nasales, puede ser elegida, por ejemplo, de un pulverizador nasal basado en liposomas, un pulverizador nasal en nanoemulsión y un pulverizador nasal en solución de ciclodextrinas. Esta preparación puede ser formulada según tecnología farmacéutica conocida, de una manera tal como para conseguir, con la entrega de cada pulverización de producto, el perfil de liberación sistémica deseado para la terapia de las patologías oculares isquémicas consideradas.

En general, para la terapia por medio de aplicación sobre la superficie de la piel de las extremidades superiores, la preparación que contiene prostaglandina E₁ según la invención puede estar en la forma de crema, ungüento, linimento, pulverizador, loción, liposomas o gel, siendo conseguible cada una de estas formas según formulación convencional en el campo de la técnica farmacéutica. Preferiblemente la preparación contiene una concentración de 10 a 30 µg/ml de prostaglandina E₁ como ingrediente activo, opcionalmente en mezcla con uno o más agentes promotores de la permeación transdérmica.

En particular, según la invención, dicho tratamiento transdérmico consiste en la aplicación repetida de la preparación en forma de una crema sobre la piel de ambos antebrazos, sobre la cara interior. Preferiblemente, la crema tiene una concentración de ingrediente activo entre 15 y 25 µg por ml de crema, preferiblemente 20 µg por ml de crema. Esta concentración parece ser la más adecuada a la vista del hecho de que, con una concentración más alta, en caso de sobredosis, pueden surgir efectos hipotensivos indeseados, y con una concentración más baja el tiempo total requerido para la absorción transdérmica de la dosis total requerida se extendería excesivamente.

Según algunas realizaciones preferidas de la presente invención, la preparación de PGE₁ se presenta como una crema que el paciente puede aplicarse a sí mismo siguiendo las instrucciones del médico asistente, y sin necesidad de ir cada vez al hospital. Un recipiente especial permite al paciente aplicar a la piel una dosificación mínima de 0,5 a 1,0 ml, que contiene de 10 a 20 microgramos de PGE₁.

Al implementar la terapia, el paciente aplica de 10 a 20 g de producto sobre el interior del brazo, en el área libre de vello entre la muñeca y el codo, donde la piel es más suave y por lo tanto la absorción es más fácil. Es preferible extender la crema usando la misma porción de la piel del otro antebrazo, siempre desde el interior, frotando las dos partes entre ellas y distribuyendo la crema de una manera uniforme para cubrir toda la piel dentro de ambos brazos.

Los brazos cubiertos con el producto deben ser expuestos al aire durante al menos 20 minutos (preferiblemente de 30 a 45 minutos), el tiempo requerido para la absorción completa de la crema. Es necesario impedir que el producto entre en contacto con la ropa, ya que parte de un producto que acaba en la ropa no es absorbido por la piel.

Después de que la primera cantidad ha sido absorbida, se aplica otra dosis de crema, 0,5 a 1 ml, siguiendo el mismo modo y esperando de nuevo al menos 20 minutos para secar la crema. Esto continúa así para 5-8 aplicaciones, dependiendo de la prescripción del médico, esperando cada vez que el fármaco sea absorbido a través de la piel. El número de aplicaciones de cada tratamiento es calculado por el médico en base al peso del paciente, para que el paciente reciba sobre la piel un total de 1,2 a 1,5 microgramos de PGE₁ por kg de peso a lo largo de dos o tres horas.

Se debe tener en cuenta que si la PGE₁ se administrara más rápidamente podrían ocurrir efectos secundarios tales como hipotensión. Por la hipotensión, menos sangre alcanza el ojo y el paciente puede sentirse débil. En cualquier caso, puede ser prevista una ingesta oral de potasio antes del tratamiento, a fin de prevenir arritmias cardíacas.

Para mejorar el paso transdérmico del fármaco, la preparación según la invención puede contener, entre los excipientes, uno o más componentes activos tales como potenciadores de la penetración transdérmica, elegidos de los conocidos y usados para este fin en la técnica farmacéutica.

En base a lo anterior, una realización particularmente preferida de la preparación de PGE₁ según la invención se presenta en la forma de crema para ser aplicada por el propio paciente sobre la piel de ambos antebrazos, sobre la cara interior, en cantidades tales para contener 20 µg de prostaglandina E₁, se deja secar sobre la piel durante al menos 20 min (preferiblemente 30-45 min) y se reaplica de nuevo de la misma manera, repitiendo la operación hasta

5

Formulaciones particularmente adecuadas para implementar el tratamiento propuesto según la invención son aquellas en las que el vehículo está constituido por una crema base del tipo de las usadas normalmente en preparaciones galénicas en base acuosa. Estas consisten esencialmente en emulsiones aceite en agua o dispersiones acuosas de ácidos grasos microcristalinos y/o alcoholes de cadena larga, con la adición de cualesquiera excipientes opcionales con funciones específicas, tales como emulsionantes y co-emulsionantes, agentes de gelificación hidrófilos o lipófilos, humectantes y disolventes, emolientes, agentes potenciadores de la permeación u otras sustancias funcionales secundarias, tales como agentes acidificantes, alcalinizantes, amortiguadores, conservantes y antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes, colorantes, perfumes.

10

Como sustancias grasas para ser incluidas en la formulación de la preparación de la invención se pueden usar aceites vegetales (tales como aceite de almendra, jojoba, aguacate), aceites minerales, aceites de origen animal (tales como lanolina), aceites sintéticos (tales como los ésteres miristato de isopropilo, oleato de dodecilo, palmitato de isopropilo), aceites de silicona (tales como dimeticona y ciclometicona) y aceites fluorados. También es posible usar alcoholes y ácidos grasos, y ceras (tales como cera de abejas y acera de arroz).

15

Como emulsionantes y coemulsionantes se pueden usar ésteres de poliglicerol y ácidos grasos, ésteres de sacarosa y ácidos grasos, ésteres de sorbitán y ácidos grasos, ésteres de sorbitán y ácidos grasos etoxilados, alcoholes grasos y éteres de PEG, los éteres de glicerol y ácidos grasos, los sulfatos de alquilo, el étersulfato de alquilo, los fosfatos de alquilo, poliglucósidos de alquilo, copolios de dimeticona. Ejemplos de emulsionantes son esteareth-2 y esteareth-21 etoxilados, mientras que los ejemplos de emulsionantes basados en glucósidos son el cetearilglucósido y el aralquidilglucósido.

20

Como agentes gelificantes hidrófilos, se emplean normalmente polímeros de carboxivinilo (carbómero), copolímeros acrílicos tales como copolímeros de acrilatos/acrilatos de alquilo, poli(acrilamidas), polisacáridos tales como goma xantana, las carrageninas, goma guar. Como agentes gelificantes lipófilos, se pueden usar arcillas, sales metálicas de ácidos grasos, sílice hidrófoba y etilcelulosa.

25

Los agentes con funciones de humectantes y disolventes que se pueden incluir en la formulación, además de agua, son por ejemplo glicerina, propilenglicol, butilenglicol, sorbitol, xilitol, betaína. Los humectantes son agentes que típicamente promueven la retención de humedad, por ejemplo agentes humidificantes. Ejemplos adicionales de agentes humectantes incluyen siloxanos, sorbitol, glicerina, glicereth-5-lactato, glicereth-7-triacetato, hexanotriol, como glicoles de metilpropanodiol, 1,2-pentanodiol, hexilenglicol y propilenglicol, glucosa alcoxilada, D-pantenol y sus derivados.

30

Los agentes emolientes son compuestos que suavizan y alisan la epidermis, y pueden facilitar así el paso del producto a través del estrato córneo. Ejemplos de emolientes incluyen aceites y ceras tales como cera microcristalina, ésteres de triglicéridos tales como aceite de ricino, aceite de cártamo, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de almendra, aceite de palma, manteca de cacao, escualeno, monoglicéridos acetilados, glicéridos etoxilados, ácidos grasos, ésteres alquílicos de ácidos grasos, ésteres alquénílicos de ácidos grasos, alcoholes, ácidos, lanolina y sus derivados, ésteres de alcoholes polihidroxilados, ésteres de ceras tales como cera de abejas, ceras vegetales, palmitato de isopropilo y estearato de glicerilo.

35

40

Como ya se señaló, el paso transdérmico de prostaglandina E₁ puede ser aumentado usando en la formulación compuestos que promueven la permeación del ingrediente activo, tales como dimetilsulfóxido, taurocolatos, fosfolípidos de membrana y diversos agentes tensioactivos adecuados para el uso dermatológico. Otros componentes ya usados como potenciadores de la permeación transdérmica son alcoholes o glicoles (tales como etanol y propilenglicol), ácidos grasos (tales como ácido oleico) y sus ésteres (tales como dimetil isosorbida).

45

Con respecto a cualesquiera amortiguadores adecuados, agentes acidificantes o alcalinizantes que mantienen o llevan el pH de la composición en el campo fisiológicamente aceptable, así como conservantes y antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes, colorantes y fragancias a ser incluidos en la formulación de la preparación de PEG₁ para el uso terapéutico según la invención, los componentes más adecuados se pueden seleccionar de los conocidos y usados en la técnica farmacéutica.

50

Exclusivamente a modo de ejemplo, una formulación posible de crema adecuada como vehículo para una preparación de PEG₁ para uso en la terapia de patologías oftálmicas isquémicas según la presente invención pueden tener los siguientes ingredientes:

55

agua, parafina líquida, alcohol cetílico (C₁₆), poli(estearato de oxietileno) (25) (emulsionante), estearato de glicerol (emulsionante, tensioactivo, emoliente), glicerina, alcohol estearílico (C₁₈), estearato de dimeticona PEG100 (emoliente), EDTA (agente quelante), metilparabeno y propilparabeno (conservante), butilhidroxianisol (BHA) (antioxidante), tocoferol (antioxidante), citrato de trietilo (desodorante antibacteriano), Transcutol (o éter monoetilico

de dietilenglicol, o carbitol) (aditivo multifuncional con funciones de solubilización de los ingredientes activos, potenciador del estrato córneo, estabilizante para algunas moléculas).

5 De nuevo a modo de ejemplo, una formulación posible de parche transdérmico con PGE₁ adecuado para el tratamiento de patologías oftálmicas isquémicas según la invención puede ser realizada en base al Ejemplo 1 de la patente EP 0729538 (3M), ya mencionada, cambiando las concentraciones superficiales de ingrediente activo en el parche para conseguir el perfil de liberación deseado para la patología isquémica oftálmica a ser tratada.

Aún a modo de ejemplo, los autores de la invención reportan en las siguientes tres formulaciones alternativas aplicables para la administración transmucosal de PGE₁, en las cavidades nasales, adecuadas para los fines terapéuticos de la invención.

10 Pulverizador nasal liposomal: 0,5% de fosfolípidos; 0,008% de PGE₁, fosfato de sodio bibásico bihidrato, fosfato de sodio bibásico monohidrato, EDTA, NaCl, pH: 6,8-7,4, Osmolalidad 300 mOsm/kg, estéril por filtración 0,2 µm

Nanoemulsión para pulverización nasal: 0,5% de fosfolípidos; 0,008% de PGE₁, aceite de soja 0,300, fosfato de sodio bibásico bihidrato, fosfato de sodio bibásico monohidrato, EDTA, glicerina, pH: 6,8-7,4, Osmolalidad 300 mOsm/kg, estéril por filtración 0,2 µm

15 Solución para pulverización nasal en ciclodextrina: ciclodextrina 1,0%; PGE₁ 0,008%, fosfato de sodio bibásico bihidrato, fosfato de sodio bibásico monohidrato, EDTA, NaCl, pH: 6,8-7,4, Osmolalidad 300 mOsm/kg, estéril por filtración 0,2 µm.

Ejemplos

20 Algunos resultados experimentales, obtenidos con la aplicación de una realización específica de la presente invención, incluyendo datos clínicos referentes a los resultados terapéuticos conseguidos con la aplicación de la invención, se dan a modo de ejemplo en lo que sigue.

Ejemplo 1 - Tratamiento de miopía alta con administración transdérmica de prostaglandina E₁

25 Los autores de la invención estudiaron once ojos en 6 pacientes con miopía alta. La media de la longitud axial (que está habitualmente entre 22 y 24 mm) fue 31,24 mm. Antes de ser procesados, todos los sujetos mostraron un campo visual con un déficit medio de -11,87 decibelios (dB)

Después de dos tratamientos según la presente invención, llevados a cabo en dos días diferentes, cada uno con 80 microgramos de PGE₁ en crema con los métodos descritos previamente, el déficit medio del campo visual fue de -9,43 DB. Ola diferencia fue estadísticamente significativa con un valor p = 0,02.

30 Durante más de un año, todos los sujetos han continuado el tratamiento con crema de PGE con intervalos que variaron dependiendo del caso, de 10 a 30 días. Los resultados terapéuticos obtenidos se resumen en la tabla a continuación.

Tabla 1

Paciente	Edad	Sexo	Ojo	Longitud (mm)	Campo visual antes (DB)	Campo visual después (DB)
1	57	F	OD	34,29	-11,28	-8,24
			OS	33,24	-8,71	-7,07
2	66	F	OD	30,37	-5,72	-5,66
			OS	30,36	-5,27	-4,61
3	71	F	OD	31,71	-8,01	-6,68
			OS	33,11	-26,60	-24,67
4	72	M	OD			
			OS	31,54	-20,29	-11,25
5	59	M	OD	33,10	-7,13	-6,51
			OS	32,22	-8,16	-6,23

Paciente	Edad	Sexo	Ojo	Longitud (mm)	Campo visual antes (DB)	Campo visual después (DB)
6	69	F	OD	27,31	-14,16	-12,67
			OS	26,30	-15,16	-10,07

Ejemplo 2 - Tratamiento de la degeneración macular con administración transdérmica de prostaglandina E1

Cinco pacientes con una degeneración macular fueron sometidos a exámenes electrofisiológicos del ojo para medir la funcionalidad de la retina. En particular fueron sometidos a electrorretinograma multifocal (mfERG).

- 5 Posteriormente, los cinco pacientes fueron tratados dos veces con 80 microgramos de crema de PGE₁ de la manera descrita previamente. Después de una semana fueron sometidos de nuevo a mfEGR y se ha encontrado una clara mejora de los valores de los valores.

- 10 Como se señaló anteriormente, la enfermedad cardiaca isquémica no es la causa principal de la degeneración macular, pero contribuye a la enfermedad, y entonces los experimentos llevados a cabo permiten concluir que el aumento del flujo sanguíneo en la región ocular mejora la función retinal, como es claro a partir del examen de mfERG, aliviando de este modo los síntomas de esta grave enfermedad crónica.

- 15 Como es evidente a partir de lo anterior, la aplicación de PGE₁ en la forma de una preparación tópica para la piel con medios apropiados y una dosificación apropiada permite, en patologías de la región ocular en las que el tratamiento con PGE₁ sería indicado, poder evitar practicar una infusión intravenosa de PGE₁ cada 7-30 días. El paciente puede aplicar la crema o un parche transdérmico equivalente de manera autónoma permaneciendo en casa, y la necesidad de ser hospitalizado cada vez en una estructura médica-hospitalaria para el tratamiento es evitada.

La presente invención ha sido descrita con referencia particular a algunas realizaciones específicas de la misma, pero debe entenderse que las personas expertas en la técnica pueden hacer modificaciones y cambios sin apartarse del alcance de la invención, definida en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación que contiene prostaglandina E₁ como ingrediente activo en un vehículo adecuado para la administración sobre la piel o sobre membranas mucosas, para uso en el tratamiento transdérmico o transmucosal de patologías oftálmicas isquémicas seleccionadas del grupo que consiste en:
- 5 neuropatías ópticas isquémicas crónicas y retinopatías isquémicas crónicas
- en donde dicho tratamiento se lleva a cabo por administración de dicha preparación sobre una o más áreas periféricas de la superficie de la piel, o por administración de dicha preparación en las cavidades nasales.
2. Una preparación que contiene prostaglandina E₁ para el uso según la reivindicación 1, en donde dichas neuropatías ópticas isquémicas crónicas o dichas retinopatías isquémicas crónicas aparecen en miopía alta, en degeneración macular, en glaucoma o en retinopatía diabética.
- 10
3. Una preparación que contiene prostaglandina E₁ para el uso según las reivindicaciones 1 o 2, en donde dicho tratamiento transdérmico consiste en aplicar dicha preparación sobre áreas de la superficie de la piel de las extremidades superiores.
4. Una preparación que contiene prostaglandina E₁ para el uso según la reivindicación 3, en donde dicha preparación está en la forma de una crema, una emulsión, una solución o una suspensión, un pulverizador, loción, linimento, pomada, liposomas o un gel.
- 15
5. Una preparación que contiene prostaglandina E₁ para el uso según la reivindicación 3, en donde dicha preparación está en la forma de un parche transdérmico.
6. Una preparación que contiene prostaglandina E₁ para el uso según las reivindicaciones 1 o 2, en donde dicho tratamiento transmucosal consiste en la administración de la preparación en la cavidad nasal, y dicha preparación se selecciona de pulverizadores nasales liposomales, pulverizadores nasales de microemulsión y pulverizadores nasales solubilizados en ciclodextrina.
- 20
7. Una preparación que contiene prostaglandina E₁ para el uso según las reivindicaciones 1 o 2, en donde dicha preparación está en la forma de una crema, pomada, linimento, liposomas o gel, y contiene de 10 a 30 µg/ml de prostaglandina E₁ como ingrediente activo.
- 25
8. Una preparación que contiene prostaglandina E₁ para el uso según la reivindicación 7, que contiene además uno o más potenciadores de la penetración en la piel.
9. Una preparación que contiene prostaglandina E₁ para el uso según la reivindicación 7, en donde dicho tratamiento transdérmico consiste en aplicar repetidamente dicha preparación en crema sobre la piel de ambos antebrazos, sobre la cara interna.
- 30
10. Una preparación basada en prostaglandina E₁ para el uso según la reivindicación 9, en donde en cada aplicación dicha preparación se aplica en tal cantidad como para contener 15-25 µg de prostaglandina E₁, y se deja secar sobre la piel.
11. Una preparación basada en prostaglandina E₁ para el uso según la reivindicación 10, en donde dicha preparación se aplica más que una vez sobre la piel, con el mismo procedimiento, siendo tal operación repetida hasta que se alcanza la dosis total deseada.
- 35