

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 164**

51 Int. Cl.:

A61K 38/18	(2006.01)	A61K 31/375	(2006.01)
A61K 35/14	(2015.01)	A61K 47/38	(2006.01)
A61K 35/16	(2015.01)	A61P 37/02	(2006.01)
A61K 35/19	(2015.01)		
A61K 35/28	(2015.01)		
A61K 9/00	(2006.01)		
A61K 9/06	(2006.01)		
A61K 9/127	(2006.01)		
A61K 31/07	(2006.01)		
A61K 31/355	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.07.2011 PCT/EP2011/003328**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.01.2012 WO12003960**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2011 E 11735595 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2017 EP 2590666**

54 Título: **Aplicación tópica de eritropoyetina para uso en el tratamiento de lesiones de la córnea**

30 Prioridad:

06.07.2010 EP 10006960

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

11.09.2017

73 Titular/es:

**BADER, AUGUSTINUS (100.0%)
Krankenhausstrasse 7
04668 Parthenstein / OT Klinga, DE**

72 Inventor/es:

BADER, AUGUSTINUS

74 Agente/Representante:

ILLESCAS TABOADA, Manuel

ES 2 632 164 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 tópica de eritropoyetina para uso en el tratamiento de lesiones de la córnea

5 Área técnica de la invención

La invención se refiere al uso de eritropoyetina (EPO), en particular, EPO en una preparación farmacéutica para la mejora de la visión de un paciente, en particular, en el caso de lesiones mecánicas o patológicas de la córnea y afecciones relacionadas con las mismas.

10 En particular, la invención se dirige a la administración tópica y a la aplicación de EPO, por ejemplo, mediante colirios o formulaciones de tipo gel directamente en el ojo.

15 Asimismo, se incluye la aplicación simultánea de células de sangre periférica, plaquetas sanguíneas o células de la médula ósea o del ojo, así como la aplicación de vitaminas específicas y/o agentes antisépticos.

Antecedentes técnicos de la invención

20 La eritropoyetina (EPO) es una hormona glicoproteína que controla la formación de eritrocitos a partir de las células precursoras en la médula ósea (eritropoyesis). EPO se une en este caso a su receptor (EPO-R) y/o a su subunidad protectora tisular, la beta Cr (receptor común), que se expresa no sólo en todas las células hematopoyéticas, sino también en las células del ojo y neuronas. Anteriormente se creía que los sitios de formación de eritropoyetina se restringían a los riñones, más precisamente a las células endoteliales de los capilares peritubulares. Cantidades relativamente pequeñas también se sintetizan en las células hepáticas (hepatocitos).

25 La acción principal de EPO consiste así en el aumento del número de glóbulos rojos en la sangre, lo que resulta en un aumento de la captación de oxígeno.

30 En los últimos años, diversos autores han mostrado que la EPO también ejerce una acción no hematopoyética y EPO-R se expresa también, en consecuencia, por ciertas células no hematopoyéticas. De este modo, se describe la estimulación por EPO de células nerviosas, células neuronales del cerebro y células endoteliales, en algunos casos, junto con la expresión directa del receptor hematopoyético de EPO. En otros casos, se pronosticó la presencia de un receptor adicional no hematopoyético, pero esto aún no se ha demostrado en la literatura. Este receptor (beta Cr) se expresa en las células madre del ojo incluyendo células positivas CD 90.

35 Cada vez cobra más importancia, en particular, la acción no hematopoyética, que no se ha conocido durante mucho tiempo, de la eritropoyetina (EPO) en relación, por ejemplo, con la formación estimulada y la regeneración de las células endoteliales y tisulares, tales como tejido conectivo, tejido muscular, tejido epitelial y tejido nervioso.

40 El documento WO 02/053580 describe el efecto estimulante de la EPO y preferentemente de derivados de la EPO modificados específicamente en la generación de una diversidad considerable de tejido para el tratamiento de numerosas indicaciones médicas.

45 El documento WO 2004/001023 describe, entre otros, el uso de EPO y TPO para estimular la neovascularización, la regeneración de tejidos y la mejora de la cicatrización, por ejemplo, después de operaciones o lesiones.

50 El documento WO 2005/063965 enseña el uso de EPO para la regeneración dirigida, estructuralmente controlada, de un tejido traumatizado, en el que se estimula no sólo el crecimiento de células endoteliales, sino que también se promueve la regeneración del parénquima y la formación de estructuras de pared, lo que significa que se produce un crecimiento tridimensional coordinado para la construcción de un tejido funcional, órgano o partes del mismo.

55 La eritropoyetina, y derivados de EPO o también miméticos de EPO, parecen ser de este modo muy adecuados en el uso sistémico para iniciar y controlar específicamente la neoformación y la regeneración del tejido afectado en el caso de lesiones en la piel, la membrana mucosa, en el caso de heridas de piel abierta y superficiales o también en el caso de irritación cutánea causada por quemaduras o escaldaduras, y en última instancia, es capaz de promover y acelerar la curación.

60 El documento EP 1 779 862 B1 y el documento WO 2005/070450 describen el uso de EPO en la regeneración de vasos sanguíneos y tejido con una dosis semanal de menos de 90 UI/kg de peso corporal (= PC), incluyendo el área de cuidado de heridas. Aunque teóricamente se menciona en este caso la posible aplicación tópica, resulta preferente la aplicación sistémica. Por lo tanto, se postula administrar EPO en el caso de la aplicación sistémica en una dosis semanal sub-policitémica de menos de 90 IU (unidades internacionales)/kg de peso corporal (PC) en lugar de 150-300 UI/kg de PC, como hasta ahora era usual en las aplicaciones de EPO conocidas.

65 Aunque algunos de los documentos de la técnica anterior mencionan la aplicación tópica de EPO para la regeneración de tejidos, la aplicación sistémica del compuesto activo se coloca no obstante, claramente en primer

plano, ya que, sobre la base de los resultados, el efecto de la EPO no hematopoyético encontrado puede atribuirse, en la opinión de los documentos más recientes, principalmente a la recientemente descubierta estimulación de células precursoras endoteliales, vasculares o positivas CD31 correspondientes, que circulan principalmente en el torrente sanguíneo, y sólo de manera secundaria al crecimiento de las estructuras tisulares del parénquima estimuladas de ese modo.

Así, la administración tópica de EPO para la reparación y regeneración de tejidos se basa en meras especulaciones en la mayoría de los documentos de la técnica anterior y sólo unos pocos de ellos proporcionan apoyo con datos sólidos. En la aplicación tópica de EPO, de acuerdo con la opinión hasta la fecha de los expertos, simplemente la distribución y accesibilidad inadecuadas a dichas células sistémicas o células precursoras por parte de la EPO significa que sólo se observará un efecto insatisfactorio, o ninguno, en la regeneración tisular.

En el caso de regeneración de tejidos después de, por ejemplo, traumatismo por quemaduras o escaldadura o también en el caso de heridas isquémicas, es necesario lograr el cierre rápido por defecto. Esto sólo puede ocurrir si la formación de los componentes del parénquima de la piel también se estimula lo más rápidamente posible. La estimulación diferida en el tiempo de un componente (CD31), con el fin de facilitar la formación de otro componente (parénquima), corresponde a la enseñanza de los autores del documento WO 2005/070450 y otras publicaciones.

El documento WO 2009/083203 describe finalmente formulaciones que comprenden EPO, especialmente hidrogeles, basados en polisacáridos, p. ej., hidroximetilcelulosas, que son útiles para la administración tópica de heridas cutáneas generadas por lesiones mecánicas o patológicas.

La aplicación tópica de una proteína, tal como EPO, sigue siendo considerada como un cierto reto debido a las pérdidas drásticas de acción que se esperan debido a la proteólisis de la EPO mediante procesos enzimáticos u otros procesos en la herida cutánea o en los tejidos, y por lo tanto existen prejuicios para utilizar EPO de manera efectiva para la generación de tejidos en un enfoque de aplicación tópica. Además, puesto que la EPO es conocida por promover procesos endoteliales (véase más arriba) en los que los vasos sanguíneos y su generación desempeñan un papel importante, parece que a primera vista no es obvio utilizar EPO para la (re)generación de tejidos que no están suministrados de manera óptima con sangre. Por lo tanto, el uso de EPO en una forma de administración tópica para el tratamiento de lesiones y desórdenes oculares y trastornos oculares basados en lesiones oculares, no se ha sugerido hasta ahora.

Resumen y detalles de la invención

Sorprendentemente, se ha descubierto ahora que, en aplicación tópica, EPO es eficaz en el tratamiento de lesiones oculares o daño inducido de manera patológica a la córnea del ojo.

En un aspecto de la invención, la EPO puede utilizarse con éxito para el tratamiento de la ulceración corneal refractaria.

Como se describe adicionalmente en este documento, EPO puede utilizarse con éxito para el tratamiento de trastornos oculares correlacionados con un "ojo seco" o con disfunción endotelial o distrofias del ojo, que pueden producirse durante o después de la cirugía o con enfermedades que son causadas por dicha disfunción endotelial o distrofia. Como se describe adicionalmente en este documento, la EPO puede utilizarse con éxito para prevenir o eliminar cicatrices después de una cirugía o lesiones oculares.

En otro aspecto, la invención proporciona formulaciones líquidas o en gel que comprenden EPO, en las que, por métodos específicos o ingredientes específicos, el efecto del fármaco puede ser significativo y potenciado. Así, mediante el uso de vehículos micelares o liposomales de EPO u otros fármacos, la disponibilidad de EPO y de cofármacos incluso en estructuras más profundas del ojo puede potenciarse considerablemente.

En un aspecto adicional de la invención, la adición de fármacos o tejidos coeficaces puede sorprendentemente y de forma sinérgica potenciar el efecto terapéutico de la EPO en el ojo. Así, la adición preferentemente de plaquetas de sangre autóloga, plasma, células madre, células de médula ósea y similares causa una fuerte mejora del efecto terapéutico en el ojo. Además, los cofármacos, tales como vitaminas o agentes antisépticos, tales como polihexametileno biguanida ("polihexanida"; PHMB) aumentan fuertemente el efecto de la EPO en formulaciones líquidas o en gel administradas al ojo, incluso si la enfermedad ocular no es causada principalmente por microorganismos.

En general, de acuerdo con la invención, mediante la administración de EPO al ojo enfermo, mayoritariamente la fuerte reducción de visión se puede mejorar, mediante la administración de EPO durante un máximo de 14 días, en un 30-50 %. Por lo tanto, en caso de que la enfermedad ocular haya conducido a una pérdida de visión de un 30-50 %, la visión completa puede restaurarse a aproximadamente al 100%.

Las úlceras corneales refractarias son úlceras superficiales que curan mal y tienden a reaparecer. También se conocen como úlceras indolentes. Se cree que son causadas por un defecto en la membrana basal y por la falta de

uniones hemidesmosomales. Son reconocidas por el epitelio socavado que rodea la úlcera y se descaman fácilmente de nuevo. Las úlceras corneales refractarias suelen ir acompañadas de diabetes mellitus o de trastornos de inmunodeficiencia.

5 Las úlceras corneales refractarias pueden tardar mucho tiempo en cicatrizar, a veces meses de acuerdo con los métodos conocidos en la materia. En caso de úlceras progresivas o que no cicatrizan, la intervención quirúrgica con trasplante de córnea por un oftalmólogo puede ser necesaria para salvar el ojo.

10 Mediante la aplicación de dosis bajas de EPO (5-100 IU de EPO por dosis única/gota, p. ej., 25-500 UI/100 µl) en formulaciones líquidas o en gel, por ejemplo, administradas gota a gota, la visión de pacientes que padecen una diversidad de enfermedades oculares, como se especifica anteriormente y a continuación, puede mejorar en gran medida. Por ejemplo, en casos en que los pacientes tenían una visión reducida en un 70-80 % causada por su enfermedad antes del tratamiento, el 100 % de su visión original puede ser restaurada después del tratamiento con EPO en un plazo de una a cuatro semanas.

15 Los colirios de EPO, como se describe en la presente solicitud, pueden prevenir sorprendentemente todos los síntomas que se producen en relación con el ojo seco. Tal fenómeno de ojo seco, que se puede tratar con éxito con EPO, se puede producir también en el contexto del síndrome de Sjögren. El síndrome de Sjögren (también conocido como "síndrome de Sicca") es un trastorno autoinmunitario en el que las células inmunitarias atacan y destruyen las glándulas exocrinas que producen lágrimas y saliva. La EPO puede no curar el síndrome, pero puede mejorar, reducir o incluso eliminar sorprendentemente el síntoma de ojo seco. El efecto terapéutico, especialmente de mejora de la visión de las formulaciones de EPO se extiende además a las estructuras más profundas del ojo, incluida la retina.

25 En una realización preferente de la invención, las formulaciones de EPO contienen una o más vitaminas, preferentemente vitamina C, A, E y Q (coenzima Q). Sorprendentemente, la adición de estas vitaminas, solamente o en combinación mejora el efecto terapéutico de la formulación. Una mejora adicional puede obtenerse cuando las vitaminas se administran a la formulación en forma de una estructura micelar o liposomal. El efecto es fuerte probablemente debido a una penetración mejorada (30-50 %) sorprendente de los fármacos (vitaminas, EPO) en la estructura más profunda del ojo. Resultados similares se pueden obtener si la EPO se proporciona en una estructura micelar de este tipo. Una aplicación muy útil del tratamiento ocular con EPO de acuerdo con la invención es la combinación de EPO con las vitaminas A más C mencionadas anteriormente, que es eficaz en el tratamiento de la retinopatía diabética o la queratomycosis y especialmente la xerofthalmía.

35 La EPO se proporciona en la formulación de acuerdo con la invención, como solución o como liofilizado. En realizaciones preferentes, la EPO se introdujo en estructuras micelares o liposomales antes de aplicarse a la formulación líquida o en gel. Una vez más, se puede observar una mejor penetración en las estructuras más profundas del ojo, incluyendo la retina, de acuerdo con la invención. La preparación micelar o liposomal es bien conocida en la materia.

40 Las formulaciones de EPO de la invención (formulaciones líquidas y en gel) pueden contener otros fármacos o compuestos eficaces en la terapia respectiva. Pueden, por ejemplo, contener antibióticos o compuestos analgésicos que se conocen en la materia.

45 Las formulaciones de EPO de la invención se pueden utilizar también para trastornos oculares de la córnea, tales como úlcera corneal/abrasión corneal. Especialmente, la pérdida de la capa epitelial superficial de la córnea del ojo es una aplicación ventajosa de la terapia con colirios o gel para los ojos con EPO, como se describe en la presente memoria.

50 Estas formulaciones de EPO de acuerdo con la invención contienen compuestos antisépticos específicos, preferentemente polihexanida (PHMB) en una concentración de 0,001 %-0,004 % (p/p). PHMB (polihexametileno biguanida) se conoce en la materia como desinfectante utilizado para apósitos quirúrgicos y no quirúrgicos, cicatrización mejorada de heridas crónicas, úlceras, heridas por quemaduras, etc. Sorprendentemente, de acuerdo con la invención, combinaciones de EPO con PHMB muestran un efecto curativo potenciado en el ojo con respecto a las enfermedades oculares mencionadas anteriormente y a continuación, preferentemente después de la cirugía ocular, que es más que aditivo en comparación con el efecto solo de EPO o de PHMB (aumento del 20-30 % en comparación con la suma de la cantidad de los fármacos individuales). El efecto curativo potenciado se deduce aparentemente con respecto a la prevención de las infecciones primarias o secundarias que acompañan dicha enfermedad o cirugía.

60 En cualquier caso, sorprendentemente, pudo demostrarse que las composiciones de EPO-PHMB son muy ventajosas en el tratamiento de casi todas las enfermedades oculares y no sólo para las que están acompañadas o causadas principalmente por infecciones microbianas o virales. Actualmente no existe una explicación vigente para esto.

65 Además, las formulaciones de EPO, de acuerdo de la invención, pueden comprender células que son autólogas al

paciente a tratar. Tales células ayudan y mejoran la eficacia de la EPO. Células autólogas adecuadas, de acuerdo con la invención, son células sanguíneas, plaquetas sanguíneas, plasma sanguíneo, médula ósea, células limbares o células madre. El efecto de estas células administradas en la formulación líquida o en gel de EPO, o por separado, pero preferentemente de forma simultánea en el ojo no es sólo un efecto curativo mejorado y/o acelerado (p. ej., mejor visión) para el ojo, sino que además permite reducir fuertemente la cantidad de EPO por debajo de 0,1 o 0,2 IU/kg de peso corporal por dosis.

De acuerdo con la presente divulgación, las formulaciones de EPO si se administran durante un periodo de tratamiento prolongado p. ej., 6 meses o más pueden ayudar a revertir los efectos neuropáticos en el contexto de trastornos oculares. El tratamiento es aplicable asimismo a la retinopatía, retinopatía prematura, así como a la degeneración macular relacionada con la edad ayudando a la regeneración de las células fotosensibles de la mácula.

De acuerdo con la presente divulgación, los geles y líquidos de EPO son también aplicables para tratar la degeneración de la retina periférica y ayudar en la hemorragia retinal y unir capas de la retina separadas. Ayudan en los procesos de curación para reducir el edema macular y de este modo mejoran la visión central distorsionada, debido a una reducción de la hinchazón de la mácula. En el glaucoma, la EPO administrada por vía tópica ejerce un fuerte papel protector contra la muerte celular neuronal. Las elevaciones de la presión se pueden tolerar 2-3 veces más que la tolerancia de tiempos de isquemia normal (20 horas o más, en lugar de 6-7 horas). El tratamiento con EPO prolongado en el ojo por medio de las formulaciones de EPO de acuerdo con la presente divulgación ayuda al remodelado y favorece así la curación de los trastornos del cuerpo vítreo y el globo. Esto incluye flotadores -formas similares a sombras que aparecen solas o junto con otras en el campo de visión.

En resumen y en detalle, la invención está relacionada con los siguientes problemas:

(i) el uso de eritropoyetina (EPO) (recombinante, humana) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento tópico de traumatismos o defectos o afecciones patológicas del ojo, y/o métodos respectivos de tratamientos, preferentemente en el contexto de disfunción endotelial o distrofia, en el que el traumatismo, defecto o afección patológica se relaciona con la córnea del ojo, o en el que el traumatismo es una lesión mecánica o patológica de la córnea.

(ii) el uso de EPO como se especifica en (i), en el que la afección patológica es ulceración córnea refractaria.

(iii) el uso de EPO como se especifica en (i), en el que el tratamiento elimina cicatrices en la córnea del ojo.

(iv) el uso de EPO como se especifica en (i) a (iii), en el que se comprenden estructuras más profundas del ojo, incluyendo la retina.

(v) el uso de EPO como se especifica en (i) a (iv), en el que EPO se proporciona como una formulación líquida en forma de gotas, un hidrogel o una formulación liposomal.

(vi) el uso de EPO como se especifica en (ix), en el que EPO se proporciona para dicha formulación como liofilizado o dentro de una estructura micelar o liposomal.

(vii) el uso de EPO para la fabricación de un medicamento para mejorar la visión de un paciente que padece una lesión o un defecto de la córnea del ojo o afecciones patológicas relacionadas con los mismos, en el que al paciente se le administran de 5 a 300 unidades de EPO, preferentemente 10-250 UI, 20-200 UI, 30-250 UI por dosis única, o de 15 a 600 UI de EPO, preferentemente 100-500 UI, 200-600 UI por día.

(viii) el uso de EPO como se especifica en (vii) para la mejora de la visión de un paciente que padece una lesión o defecto de la córnea del ojo o afecciones patológicas relacionadas con los mismos, en el que al paciente se le administran de 20 a 60 unidades de EPO/kg de peso corporal/semana o menos.

(ix) el uso de EPO como se especifica en (vii), en el que la EPO se proporciona en forma de gotas acuosas, de un hidrogel o de una formulación liposomal.

(x) el uso de EPO como se especifica en (ix), en el que la EPO se proporciona para dicha formulación como un liofilizado o dentro de una estructura micelar o liposomal.

(xi) el uso de EPO como se especifica en (ix) y (x), preferentemente pero no limitado a la prevención de infecciones después de cirugía ocular, en el que la formulación comprende además un agente antiséptico, tal como polihexanida (PHMB) o poliaminopropil biguanida (PAPB).

(xii) el uso de EPO como se especifica en (ix)-(xii), en el que la formulación comprende una vitamina seleccionada entre el grupo que consiste en vitamina A, vitamina C, vitamina E y coenzima Q, o mezclas de las mismas, preferentemente vitamina C y/o vitamina A.

(xiii) el uso de EPO como se especifica en (ix)-(xii), en el que la formulación comprende células autólogas seleccionadas entre el grupo que consiste en plasma sanguíneo, plaquetas sanguíneas, médula ósea, o células madre, preferentemente plaquetas sanguíneas.

5 (xiv) el uso de EPO como se especifica en (xiii), en el que la formulación comprende plaquetas sanguíneas y vitamina C y A, en el que las vitaminas y EPO se proporcionan en una estructura micelar.

10 (xv) el uso de EPO como se especifica en (xiii), en el que la formulación comprende plaquetas, vitamina A y C, y PHMB, en el que, opcionalmente, EPO y/o las vitaminas se proporcionan en una estructura micelar para el tratamiento de enfermedades oculares con o sin infecciones microbianas o virales.

15 La dosis efectiva de EPO puede variar en función de diferentes factores y condiciones. De acuerdo con la invención, la EPO se administra usando de 5 a 200 UI de EPO, preferentemente de 100 a 200 UI de EPO, como una dosis única disuelta en 1 a 3 gotas (cada una de 20-50 µl) de agua o en una solución de NaCl tamponada convencional o similar, aplicada de 1 a 5 veces, preferentemente 3 veces al día.

20 Una forma preferente de cálculo se refiere al área del ojo o al volumen del ojo en lugar de peso corporal. Esto permite evitar la sobredosificación y es un beneficio importante de la aplicación tópica de EPO, sus derivados o compuestos miméticos al ojo.

25 Para ulceración corneal, una dosificación de 10-100 unidades de EPO por dosis es aplicable y para el tratamiento de áreas más profundas o secciones del ojo, EPO se administra por posicionamiento específico al sitio como gotas de 50-100 µl que contienen 10-100 unidades mediante una aguja de jeringa que avanza a través del bulbo ocular hasta la proximidad de la retina. La deposición de un depósito de tales gotas dará lugar a una difusión al área lesionada, inflamada o degenerada del ojo para estimular la regeneración de células tisulares.

30 De acuerdo con la invención, la EPO se puede utilizar mediante administración tópica para el tratamiento de la ulceración corneal infecciosa y puede ayudar a la terapia con antibióticos habitual, promoviendo así un proceso de curación más rápido.

35 En una forma preferente, un plasma autólogo del paciente se añade por mezcla con liofilizado de EPO (p. ej., 100-200 unidades). El plasma se obtuvo a partir del paciente de acuerdo con métodos convencionales normalmente justo antes de la intervención por extracción de 5-10 ml de sangre periférica. El plasma se obtiene por centrifugación en un plazo de 5-6 minutos. Las plaquetas sanguíneas se recogen al enriquecer el plasma utilizando procesos convencionales de centrifugación de g alto. El plasma o plasma enriquecido de plaquetas se mezcla con el liofilizado de EPO que contiene preferentemente 10-100 unidades. En una segunda realización preferente, células sanguíneas, de médula ósea, del limbo, o concentrado de células derivadas de tejido adiposo incluyendo plasma, plaquetas, se añaden por vía tópica en el ojo junto con la EPO. La mezcla puede realizarse con liofilizado o con una solución líquida de EPO.

45 La concentración total en relación con el peso corporal es de esta manera solamente de 0,1-0,2 hasta 1-2 unidades/kg de peso corporal. Esto produce una reducción drástica en el uso de la proteína EPO, lo que significa ahorro de costes y evitar por completo los efectos secundarios sistémicos. El riesgo de desarrollar alergias también se reduce en gran medida.

Por lo tanto, la aplicación de EPO humana a través de barreras de especies, tales como en caballos o perros y gatos, se facilita enormemente.

50 Especialmente, en todas las formas de riesgos presentes, persistentes o posibles de infecciones en el ojo debido a lesiones, parásitos, contaminación bacteriana o estado inmunitario reducido del paciente, esta combinación es drásticamente superior en comparación a solo EPO.

55 En una realización adicional, se pueden añadir vitaminas, tales como la vitamina C y A, preferentemente 1-10 % (p/p), a las gotas o al gel para los ojos. Una muy buena penetración en el ojo se obtiene cuando se añaden las vitaminas en una forma de estructura micelar utilizando sorbitol para la formación micelar. Esto mejora en gran medida la penetración en las estructuras más profundas del ojo en un 30-50 %.

60 Sorprendentemente, en una realización preferente específica de la invención, EPO se puede aplicar como un grupo micelar para mejorar la penetración en el ojo en comparación con un gel/hidrogel convencional, utilizando p. ej., un vehículo a base de metilcelulosa (por ejemplo, hidroximetilcelulosa), que provoca un mecanismo de liberación lenta con respecto a la aplicación tópica del ojo. Las estructuras o grupos micelares con EPO se pueden lograr mediante técnicas convencionales. Resultan preferentes las estructuras micelares de EPO formadas con sorbitol o compuestos relacionados. El uso de estructuras micelares de EPO o liposomales de EPO aumenta el efecto terapéutico en el ojo enfermo.

65 Los mejores resultados en el tratamiento de ojos traumatizados o enfermos, en particular en el caso de disfunción

5 endotelial o distrofias del ojo, incluyendo lesiones mecánicas o patológicas de la córnea y afecciones relacionadas con las mismas, así como lesiones después de la cirugía ocular, se pueden obtener de acuerdo con la invención, cuando la EPO se proporciona en una estructura micelar, opcionalmente junto con vitaminas proporcionadas dentro de una estructura micelar, a la formulación líquida o en gel. Otro efecto sinérgico se puede obtener si se utiliza además polihexanida (PHMB) en dichas formulaciones.

10 La EPO proporcionada para la presente invención se aplica habitualmente en forma de una solución de bases-salina acuosa, o alternativamente en forma de polímeros que forman geles, hidrófilos, de viscosidad moderada y alta en forma de geles o ungüentos, tales como derivados de celulosa, carbómeros, alcoholes grasos o macrogales (polietilenglicoles) o mezclas de los mismos, preferentemente polisacáridos que forman geles, en particular, del grupo de los éteres de celulosa y ésteres de celulosa, como sustancia o formulación vehiculante. El compuesto activo se distribuye en este caso uniformemente en una matriz viscosa, hinchada, polimerizada o gelatinosa, preferentemente matriz polisacárida, que lo protege y que además se libera de manera uniforme y lentamente a la superficie del ojo y a la córnea, respectivamente, en la que es capaz de desarrollar su acción directa e inmediatamente sin descomposición significativa.

20 Los derivados de celulosa se emplean preferentemente para los geles o formulaciones de acuerdo con la invención. El grupo de derivados de celulosa en relación con la presente invención incluye, en particular, éteres de celulosa y ésteres de celulosa y sales de los mismos. Los éteres de celulosa utilizados en este caso son, en particular, hidroxialquilcelulosas, tales como, por ejemplo, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o hidroxibutilcelulosa, pero en particular hidroximetilcelulosa o hidroxietilcelulosa. Los ésteres de celulosa utilizados en este caso son, en particular, carboxialquilcelulosa, en particular carboximetilcelulosa, carboxietilcelulosa, carboxipropilcelulosa o carboxibutilcelulosa, pero preferentemente carboximetilcelulosa o carboxietilcelulosa, en el que carboximetilcelulosa es más preferente.

25 Las formulaciones que contienen EPO de acuerdo con la invención pueden comprender opcionalmente adyuvantes conocidos *per se* para la estabilización de la preparación, incluyendo conservantes adecuados.

30 Si es necesario, por ejemplo después de la cirugía ocular, la formulación de EPO de acuerdo con la invención puede comprender al menos un inhibidor de proteinasa, que tiene por objeto inhibir las proteinasas que se producen en un grado masivo en la secreción de la herida. Un inhibidor de proteinasa particularmente adecuado de acuerdo con la invención es la aprotinina, que es capaz de inhibir la secreción de citoquinas proinflamatorias que se produce en una herida. Sorprendentemente, se ha descubierto que la EPO es particularmente eficaz en la cicatrización de heridas, preferentemente en el contexto de enfermedades oculares en administración tópica en presencia de aprotinina.

35 La formulación de EPO, tal como se describe en la presente memoria, se administra preferentemente en el ojo por diversas vías. La vía más sencilla es dejar caer gotas o presionar la formulación líquida o en gel en el ojo por medio de una aguja de jeringa o una pipeta (aplicación intravítrea). En caso de cirugía, el medicamento también se puede aplicar mediante administración intracameral. El término "intracameral" significa, de acuerdo con la invención, una inyección de la formulación de EPO en la cámara anterior del ojo, por lo general durante la cirugía.

A continuación, se proporciona un listado de cirugías oculares, que es meramente a modo de ejemplo y no limitado:

45 cirugía ocular con láser, cirugía de cataratas, cirugía de glaucoma, canaloplastia, cirugía refractiva, cirugía corneal, cirugía vítreo-retinal, cirugía del músculo del ojo, cirugía oculoplástica (cirugía de párpado, cirugía orbital), cirugía que implica el aparato lagrimal y enucleación. La cirugía de trasplante de córnea se utiliza para extraer una córnea opaca/enferma y reemplazarla con una córnea transparente de un donante.

50 Un campo importante de la presente solicitud es también la cirugía del músculo del ojo para corregir el estrabismo. Esto implica una mejora de la curación después de los procedimientos de miectomía, miotomía, tenectomía, tenotomía, endurecimiento/fortalecimiento. Una aplicación adicional incluye cirugía oculoplástica u oculoplastia. Esto incluye operaciones reconstructivas o de rejuvenecimiento en el área de los ojos. El apoyo a la cirugía de párpados incluye la blefaroplastia (cirugía de los párpados) para favorecer la curación después de la retirada de exceso de piel o de grasa subcutánea. El apoyo a la cirugía orbital incluye la curación en la reconstrucción orbital después de la implantación de prótesis oculares (ojos falsos).

60 En los trasplantes de córnea, la curación del trasplante en el receptor se acelera (acorta) en un 50 % cuando se utilizan formulaciones de EPO de acuerdo con la invención. En tales casos, los colirios se proporcionan durante la operación y durante un periodo de 2 semanas, 2 veces por semana posterior al trasplante.

En todas las formas de cirugías que inducen daños en el ojo, la aplicación tópica de colirios o geles de EPO de acuerdo con la invención favorece la velocidad y la calidad de curación específicas.

65 Para las formulaciones de acuerdo con la invención, se hace uso preferentemente de la eritropoyetina recombinante (humana), puesto que está disponible comercialmente. No obstante, también es posible emplear de acuerdo con la invención derivados de EPO que se han desarrollado con el fin de extender la vida media del compuesto activo en la

sangre o en el suero en comparación con la EPO nativa. Estos incluyen, por ejemplo, EPO pegilada, EPO con un patrón de glicosilación modificado (por ejemplo, Aranesp®), EPO sialilada o EPO que se ha fusionado con otros polipéptidos o fragmentos de inmunoglobulinas (por ejemplo a la parte Fc de un anticuerpo) (conocido, por ejemplo, por los documentos WO 02/49673 o WO 01/02017). Además, también se pueden emplear péptidos sintéticos miméticos de EPO biológicamente activos (como se conoce, por ejemplo, por los documentos WO 96/40749, WO 96/40772, WO 01/38342, WO 01/091780, WO 2004/101611, WO 2004/100997, WO 2004/101600, WO 2004/101606 y WO 2006/050959).

Los siguientes ejemplos tienen por objeto describir la invención con mayor detalle, pero sin restringirla en modo alguno. En particular, el experto en la materia será capaz, si lo desea, de generalizar el conocimiento de estos ejemplos con la ayuda de su conocimiento general.

Además, las sustancias indicadas en los ejemplos, incluyendo sus parámetros, propiedades, cantidades físicas, datos y métodos específicos descritos, para las cuales el experto en la materia también será capaz de generalizar y relacionar con otras que las indicadas en los ejemplos, a menos que se indique lo contrario o que lo impidan razones científicas/técnicas considerables, deben considerarse meramente como ilustrativas.

Ejemplos

Ejemplo 1:

20.000 UI de EPO (*NeoRecormon; polvo y disolvente para la preparación de una solución inyectable en cartuchos, designación de lote MH6826008, PZN 742 914 3, Roche Reg Ltd., Welwyn Garden City, R.U.*) se disolvieron en 1,0 ml de NaCl (solución salina fisiológica). Para la administración tópica preferentemente en el saco del ojo, se utilizaron una a tres gotas de esta solución por medio de una jeringa de 1 ml, que contiene así 166 UI de EPO por gota. Por dosis única se aplicaron al ojo del paciente entre 166 UI y 500 UI de EPO.

Habitualmente, se administraron 1, 2 o 3 gotas 1 a 3 veces por día, donde cada gota contiene 150-170 UI, cada día o cada 2 días, durante una semana hasta tres semanas.

Para las preparaciones de tipo gel para la administración tópica en el ojo, la EPO se utiliza en forma del medicamento acabado. El compuesto activo se convierte en una preparación pre-esterilizable en condiciones asépticas utilizando los siguientes formadores de gel:

- hidroxietilcelulosa Ph, Eur. 5.1 (nombre comercial: hidroxietilcelulosa 250 HX Pharm, denominación de lote 06E29-N01, Fagron, D-Barsbüttel)
- carmelosa-sodio/carboximetilcelulosa Ph, Eur. 5.0 (nombre comercial Tylopur C600, denominación de lote 516 762 65, Caelo, D-Hilden)
- metilcelulosa/hidroxipropilmetilcelulosa USP (nombre comercial Metolose 90 SH-100, denominación de lote 206314, Shin-Etsu, D-Mülheim)
- Povidona Ph, Eur. 5.0 (nombre comercial Kollidon 25, denominación de lote 74-0915, BASF, D-Ludwigshafen)

se aplicaron 5-50 µl de preparación de tipo gel que contiene 50-450 UI de EPO al ojo enfermo.

Geles adecuados adicionales se describen, por ejemplo, en el documento WO 2009//083203.

Ejemplo 2:

Un paciente que padece úlcera corneal refractaria durante un periodo de 10 años, tratada antes sin éxito por terapia convencional, obtuvo una semana de administración con una solución salina de EPO como se ha descrito en el ejemplo anterior (3 gotas por dosis, tres veces al día, cada dosis correspondió a 500 UI de EPO).

El tratamiento en un intento modular mostró una mejora del 30 % de la visión en el paciente después de sólo 3 días de tratamiento.

Mediante el uso de 5 a 200 UI de EPO, preferentemente 100 a 200 UI de EPO, como dosis única disuelta en 1 a 3 gotas (cada una de 20-50 µl) de solución convencional de NaCl aplicada 1 a 5 veces, preferentemente 3 veces al día, la visión de un primer grupo de pacientes que padecen úlcera corneal refractaria se puede aumentar hasta un 30 % después de al menos una semana, preferentemente después de dos semanas de administración preferentemente tópica, administrando en total de 20 a 60 unidades de EPO/kg de peso corporal (PC). En los casos en que los pacientes con úlcera corneal tenían una visión reducida del 70-80 % causada por su enfermedad, el 100 % de su visión original puede ser restaurada después del tratamiento con EPO en un plazo de una a cuatro semanas.

Ejemplo 3:

En otro paciente que padece traumatismo del ojo inducido mecánicamente, especialmente la córnea, la mejora de la visión resultó de un 80 % de visión a un 100 % en un plazo de una semana tras someterse al mismo protocolo.

5

Ejemplo 4: Colirios o geles de EPO-PHMB basados en plasma

La ventaja de esta variante de la formulación de EPO-PHMB de acuerdo con la invención (con o sin vitamina A + C) es la mejora de la potencia regenerativa (factor de 2) sobre solo EPO. Esta sinergia hasta ahora desconocida de EPO y PHMB se activa además por la sinergia entre la EPO tópica y los factores de crecimiento derivados de plaquetas liberados en el sitio. En una realización adicional, concentrados celulares adicionales preferentemente de sangre periférica (células mononucleares, progenitoras, glóbulos blancos y rojos, células madre), médula ósea y grasa o incluso las células derivadas de tejidos dérmicos se utilizan junto con la formulación de EPO-PHMB. Por razones de viabilidad y reducción de la invasividad, la combinación de preparación de plaquetas derivada de sangre con o sin adición adicional de células derivadas de sangre autóloga es con diferencia el enfoque más práctico. Una sinergia drástica se observa y se desencadena duplicando el tiempo de cicatrización con respecto a los métodos convencionales. También se observa un efecto sinérgico adicional significativo en referencia a la formulación de EPO-PHMB (líquido o gel) sin la adición de plaquetas.

10

15

20

25

Se extraen 10 ml de sangre periférica del paciente después de examinar al paciente y de identificar ulceraciones o abrasiones corneales. Las plaquetas se obtienen por centrifugación de acuerdo con métodos convencionales. La sangre está idealmente heparinizada para prevenir la coagulación siguiendo métodos rutinarios conocidos. El plasma enriquecido con plaquetas, con o sin concentrados celulares de la sangre adicionales, médula ósea o tejido graso/dérmico, se inocula junto con las gotas de EPO y/o un concentrado de PHMB. La concentración final de PHMB es una vez más muy baja como se conoce en la literatura (0,001-0,004 %).

Se añaden vitaminas tales como la coenzima Q, y/o vitamina C, y/o vitamina E, y/o vitamina A de manera facultativa para potenciar la capacidad regenerativa.

30

Ha de observarse que una ventaja adicional de este enfoque de gotas/preparación de gel de EPO es el reemplazo de un gel sintético (p. ej., metilcelulosa) con una matriz más biocompatible, tal como plasma.

Ejemplo de referencia 1:

35

Un tercer paciente con síndrome de Sjörgensen (Sjögren) tuvo una mejora de la visión de aprox. el 30 %. Además, el síntoma de ojo seco desapareció por completo durante los 10 días de tratamiento con una composición de EPO tipo gel (320 UI por dosis, 3 veces al día) como se ha descrito anteriormente.

Ejemplo de referencia 2:

40

Los mismos enfoques que se utilizaron en los ejemplos anteriormente especificados se aplicaron con éxito en pacientes después de cirugías oculares (incluyendo cataratas), lesiones oculares (quemaduras químicas incluidas) o con cicatrices corneales, distrofia de Fuchs, infecciones oculares bacterianas/micóticas/virales y degeneración macular.

45

Ejemplo de referencia 3: Esquema de aplicación para ojos infectados o para prevenir infecciones en el ojo después de la cirugía.

50

Un gel que contiene PHMB (1 ml, 0,001 %) se mezcla inmediatamente antes de la aplicación con una forma líquida o seca (liofilizada) de EPO (0,2 ml, 100 unidades). Además se añaden vitamina A y vitamina C en forma líquida (0.1 ml) Esto se hace de una manera estéril. Se añaden 100 µl del gel resultante al ojo con un dispensador de gotas. El proceso se repite cada 48 h dependiendo de la vida media del análogo, derivado o biomimético de EPO utilizado. En todos los pacientes tratados con la formulación de EPO antes especificada, no se produjo infección primaria o secundaria después de la cirugía ocular, mientras que en el grupo control (sin tratamiento con EPO) más del 20 % de los pacientes tuvieron infecciones después de unos pocos días tras la cirugía.

55

Ejemplo de referencia 4:

60

El mismo gel de PHMB-EPO se aplicó con éxito a pacientes que padecen varias infecciones de párpados, tales como:

- infección bacteriana de las glándulas sebáceas de las pestañas
- inflamación de párpados y pestañas
- infestación parasitaria del párpado

65

- dermatitis del párpado.

5 En el caso de que se identifique el agente infeccioso, el "gel para ojos" de acuerdo con la invención puede combinarse fácilmente con fármacos específicos conocidos por ser eficaces contra el agente infeccioso respectivo.

Ejemplo de referencia 5: Tratamiento de la degeneración macular

10 La forma llamada "seca" incluye la pérdida de fotorreceptores. En este caso, las gotas/geles de EPO de la invención se combinan con vitamina A y C, pero no se necesita PHMB. No obstante, preferentemente se añaden otros componentes, tales como suplementos vitamínicos con altas dosis de antioxidantes, luteína y zeaxantina.

15 Para ralentizar la degeneración macular, el tratamiento ha de repetirse 1-2 veces por semana y utilizarse durante varios meses o más (más de 6 meses).

20 En la DMRE húmeda (degeneración macular relacionada con la edad), un papel regulador de la angiogénesis vascular es un objetivo potencial del gel de EPO de la invención que sirve al menos de apoyo para otras intervenciones más invasivas conocidas en la técnica y asiste en el proceso de cicatrización después de tales intervenciones. Una leve ralentización de la degeneración macular húmeda es posible.

REIVINDICACIONES

- 5 1. EPO para uso en la mejora de la visión de un paciente que padece una lesión o un defecto de la córnea del ojo o afecciones patológicas relacionadas con las mismas, en el que al paciente se le administran de 20 a 60 unidades de EPO/kg de peso corporal/semana por vía tópica en forma de gotas acuosas, de un hidrogel o de una formulación liposomal.
- 10 2. EPO para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la EPO se proporciona para dicha formulación como un liofilizado o dentro de una estructura micelar o liposomal.
3. EPO para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que la formulación comprende polihexanida (PHMB).
- 15 4. EPO para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la formulación comprende una vitamina seleccionada entre el grupo que consiste en vitamina A, vitamina C, vitamina E y coenzima Q.
- 20 5. EPO para uso de acuerdo con la reivindicación 4, para el tratamiento de infecciones acompañadas de enfermedades oculares o de una cirugía ocular.
6. EPO para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la formulación tópica comprende células autólogas seleccionadas entre el grupo que consiste en plasma sanguíneo, plaquetas sanguíneas, células de médula ósea o células madre.
7. EPO para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la formulación comprende plaquetas sanguíneas.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCION

5 *La lista de referencias citada por el solicitante es solamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de patente europea. A pesar de que se ha procurado tener gran cuidado al compilar las referencias, errores u omisiones no pueden ser excluidos y la Oficina de Patentes Europea declina toda responsabilidad al respecto.*

Documentos de patente citados en la descripción

- 10
- WO 02053580 A [0008]
 - WO 2004001023 A [0009]
 - WO 2005063965 A [0010]
 - EP 1779862 B1 [0012]
- 15
- WO 2005070450 A [0012] [0015]
 - WO 2009083203 A [0016] [0064]
 - WO 0249673 A [0058]
 - WO 0102017 A [0058]
 - WO 9640749 A [0058]
 - WO 9640772 A [0058]
 - WO 0138342 A [0058]
 - WO 01091780 A [0058]
 - WO 2004101611 A [0058]
 - WO 2004100997 A [0058]
 - WO 2004101600 A [0058]
 - WO 2004101606 A [0058]
 - WO 2006050959 A [0058]