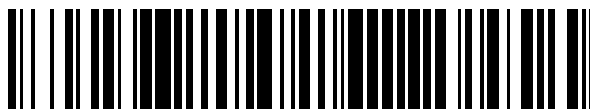


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 297**

51 Int. Cl.:

A61K 38/21 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.05.2012** **PCT/RU2012/000381**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.08.2013** **WO13125977**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2012** **E 12869453 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.07.2018** **EP 2818180**

54 Título: **Gotas oculares antivíricas**

30 Prioridad:

24.02.2012 RU 2012106474

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.10.2018

73 Titular/es:

MARKOV, ILYA ALEKSANDROVICH (25.0%)
ul. Malaya Filevskaya 58-7
Moscow 121433, RU;
MARKOVA, ELENA ALEKSEEVNA (25.0%);
GAPONYUK, POLINA PETROVNA (25.0%) y
MARKOVA, INNA NIKOLAEVNA (25.0%)

72 Inventor/es:

MARKOV, ILYA ALEKSANDROVICH;
MARKOVA, ELENA ALEKSEEVNA;
GAPONYUK, POLINA PETROVNA;
MARKOVA, INNA NIKOLAEVNA y
GAPONYUK, PETR YAKOVLEVICH

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 688 297 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

Gotas oculares antivíricas

Campo técnico

- 5 La invención se refiere a la industria farmacéutica, específicamente al desarrollo de composiciones que contienen interferón capaces de aumentar su potencia antivírica y son aplicables en la oftalmología para el tratamiento de enfermedades víricas del ojo.

Antecedentes

- 10 Las enfermedades infecciosas tienen uno de los papeles clave en la oftalmología. El espectro de agentes antimicrobianos disponibles es bastante amplio. Incluye agentes antivíricos - compuestos naturales y sintéticos utilizados para la prevención y la terapia de enfermedades víricas, por ejemplo, nucleósidos modificados (idoxuridina, vidarabina, ribavirina, aciclovir, azidotimidina, etc.), aciclovir (Virolex, Zovirax, Medovir, Cyclovir), ganciclovir (Cymevene), zalcitabina (Hivid), zidovudina (Retrovir), idoxuridina (Keracide, Stoxil, Emanil), isopropiluracilo (Hevizos), ribavirina (Virazole), famciclovir (Famvir), derivados de adamantano (Remandadine, Adaprolin, Amantadina), derivados de tiosemi-carbazona, inductores de interferón (Gosipol, Poludan, Cycloferon), y agentes con efecto viricida (Bonafton, Oxoline, Tebrofen, Florinal).

15 Sin embargo, todavía hay muchos desafíos en la farmacoterapia de enfermedades oculares víricas. La razón es la falta de agentes específicos para el tratamiento de infecciones víricas en enfermedades víricas generales y oculares en particular.

- 20 La considerable eficacia de los derivados naturales del interferón para una aplicación tópica se ha demostrado en el tratamiento de enfermedades tales como la conjuntivitis - adenovírica, epidémica, hemorrágica (causada por enterovirus) y herpética; queratitis - adenovírica, herpética (vesicular, punteada, dendrítica, geográfica); queratitis - queratitis estrófica herpética con y sin ulceración; queratoconjuntivitis causada por el virus del herpes y adenovirus; uveítis herpética; y queratouveítis herpética (con y sin ulceración).

- 25 En nuestro país, tales enfermedades se tratan con Locferon que contiene interferón procedente de leucocitos de donantes. Su producción es inducida por un virus (virus de la parainfluenza de tipo 1 (virus Sendai); Colección Estatal de Virus nº "2339). Los métodos de microfiltración y de ultrafiltración se utilizan para concentrar y purificar el producto (documento de patente de RU, 2108804, A 61 K 38/21, 1998).

- 30 Sin embargo, los interferones de origen natural para los que se utiliza la sangre humana como material de partida, no son totalmente seguros en cuanto a su contaminación con virus (virus de la hepatitis, VIH, CMV y virus del herpes).

En vista de lo anterior, los profesionales de la salud emplean interferones, con genes modificados, en su práctica más común, ya que estos productos se caracterizan por el más alto grado de purificación (hasta un 98%) y seguridad con respecto a la contaminación vírica.

- 35 Una composición antivírica farmacéutica para la preparación de gotas oculares también se conoce; contiene interferón humano, polímero biocompatible - 6% de solución de poliglucina y solución tampón con la siguiente concentración de ingredientes por ml de solución:

Interferón, UI - (1 - 6,6) * 10

Polímero biocompatible (poliglucina) - 5 - 30

Solución tampón - para llevar el pH de la solución a 7,0 - 7,6

- 40 (Documento de patente de Rusia, 2095081, Clase A 61 K 38/21, 1997)

Hay otro fármaco conocido con actividad antivírica y antimicrobiana "INTERLYSIN" que contiene las siguientes concentraciones de interferón leucocitario humano líquido y lisozima por ml:

Interferón - 2500 - 5000 UI/ml

Lisozima - 2,5 - 5,0 mg/ml

- 45 (Documento de patente de Rusia, 2188665, Clase A61K38/19, 2001)

Su desventaja está asociada con el uso de interferón humano, ya que no se puede garantizar que el producto esté exento de contaminantes víricos.

Berofor fabricado por Boehringer Ingelheim (Austria) está diseñado para una aplicación en forma de gotas oculares. El producto se prepara usando la tecnología del ADN recombinante con cepas de *E. coli* (F. I. Ershov. Interferon

System in the Normal and Abnormal Condition. M.: Meditsina. 1996, p. 216).

Otro agente antivirico disponible contiene fucoidan, derivado de las algas pardas, es decir, los géneros fucus o laminaria. Se presenta en forma de solución salina con un peso molecular de como máx. 30 kDa y contiene una variedad de polisacáridos vegetales en una concentración de 0,01 - 15%, incluyendo fucoidan, laminaran y alginato obtenido a partir de las algas pardas (género fucus o laminaria). La solución salina contiene un conservante procedente del siguiente grupo: benzoato de sodio en una concentración de 0,01 - 0,3% o sorbato de potasio 0,02 - 0,3%, o formaldehído en una concentración de 0,01 - 0,3%. Como solución salina, contiene cloruro de sodio en una concentración de 0,85 - 0,95% en la solución acuosa (el resto). La variedad de polisacáridos de origen vegetal incluye fucoidan, laminaran y alginato en proporciones seleccionadas al azar. En la composición preferida de polisacáridos vegetales, la concentración de fucoidan asciende a 10 - 99% (Documento de patente de Rusia 2381807, Clase A61K36/03, 2008).

Este producto tiene desventajas tales como una baja eficacia y posibles reacciones alérgicas.

Reaferon, interferón alfa recombinante, es otro agente disponible producido por una cepa de *Pseudomonas* con un gen de interferón alfa leucocitario humano insertado en su genoma. Tiene efectos antiviricos, inmunomoduladores y anticancerígenos. Reaferon se disuelve en la solución salina normal y se utiliza para el tratamiento de la conjuntivitis, queratoconjuntivitis y queratitis en forma de gotas para los ojos (2 gotas se instilan 6 - 8 veces al día y después 3 - 4 veces al día durante 2 semanas). Una ampolla se diluye en 10 ml de solución salina. El producto diluido se puede utilizar sólo durante 24 horas (M. D. Mashkovsky. Pharmaceutical Products. M.: Meditsina. 1993, Volumen 2, págs. 390-391).

El análogo más parecido de esta invención con respecto a su naturaleza y los resultados alcanzables propuestos, es un agente antivirico - gotas para los ojos "Ophthalmoferon", que contiene interferón recombinante; un estabilizador de propiedades biológicas y fisicoquímicas seleccionado a partir del grupo - poli(vinil pirrolidona), poli(alcohol vinílico), un derivado de metilcelulosa (carboximetil celulosa de Na); un estabilizador de la resistencia a una contaminación microbiana seleccionado a partir del grupo - Nipagin, compuestos de amonio cuaternario, clorhexidina; agente antioxidante; difenilhidramina (Dimedrol); y una mezcla de tampón compuesta por tampón borato acetato o fosfato (Documento de patente de Rusia, 2140286, A 61 K 38/21, 1999).

El prototipo tiene tal inconveniente debido al corto tiempo de contacto entre el fármaco y la córnea del ojo. Como resultado, las gotas para los ojos se deben instilar múltiples veces y la duración del tratamiento debe ser más larga.

La experiencia clínica adquirida para los interferones a lo largo de los últimos años, ha demostrado que su eficacia se puede mejorar mediante la aplicación de ciertas formulaciones (basadas en las características patógenas de enfermedades específicas) para revelar su acción antivirica e inmunomoduladora y, al mismo tiempo para evitar efectos secundarios citostáticos u otros. De este modo, es conveniente desarrollar varias formulaciones de las gotas para los ojos.

Descripción de la invención

El objeto de la invención es el desarrollo de gotas para los ojos con una actividad mejorada antivirica, inmunomoduladora, antihistamínica y regeneradora, una capacidad de penetración incrementada y una acción de liberación sostenida que facilitará la recuperación del estroma de la córnea transparente en pacientes con enfermedades oculares víricas.

El resultado técnico de la invención es un aumento de la eficacia terapéutica de las gotas para los ojos reivindicadas, debido a su acción de liberación sostenida mediante una prolongación del tiempo de contacto entre el fármaco y la córnea, lo que asegura un curso terapéutico más corto y menos tasas de complicación frente al prototipo.

Para conseguir el resultado técnico anterior, las gotas para los ojos se componen de interferón recombinante, estabilizador de propiedades biológicas y fisicoquímicas, estabilizador de la resistencia a la contaminación microbiana, agente antioxidante y solución tampón, de acuerdo con la invención, contienen productos antihistamínicos seleccionados a partir del grupo: antazolina, azelastina, tetrizolina, y como estabilizador de las propiedades biológicas y fisicoquímicas, contienen agentes seleccionados a partir del grupo: macrogol 400 - 12000, como un estabilizador de la resistencia frente a una contaminación microbiana, las gotas para los ojos contienen agentes seleccionados a partir del grupo: ácido sórbico, ácido bórico; además, contienen cloruro de sodio y/o acetato de sodio con las siguientes concentraciones de componentes por ml de solución:

interferón recombinante, UI	500 - 10000000
agentes antihistamínicos, g	0,0001 - 0,1
estabilizador de propiedades biológicas, fisicoquímicas, g	0,0001 - 0,1

estabilizador de la resistencia frente a una contaminación microbiana, g	0,0001 - 0,1
agente antioxidante, g	0,0001 - 0,1
cloruro de sodio, g	0,0001 - 0,1
y/o	
acetato de sodio, g	0,0001 - 0,1
mezcla de tampón, ml	el resto

Las gotas para los ojos contienen agente antioxidante - Trilon B o butilhidroxitolueno en una cantidad del 0,0001 - 0,1 g por ml de la solución.

Las gotas para los ojos contienen interferón recombinante seleccionado a partir del grupo: interferón alfa, beta, gamma.

- 5 Las gotas para los ojos contienen una mezcla de tampón acetato borato o fosfato, o tampón borato.

Realizaciones de la invención

La esencia de la invención se destaca en los siguientes ejemplos.

- 10 (Referencia) Ejemplo 1. La tecnología de producción de gotas para los ojos "Ophthalmoferon" emplea estabilizadores: polivinilpirrolidona de bajo peso molecular y Nipasol. Se mezcla con antazolina. Se añade Trilon B, solución salina normal en tampón fosfato con pH 6,8 - 7,6. Se mezcla y se esteriliza con los filtros. A continuación, se añade el interferón alfa recombinante y se mezcla. Los productos acabados se envasan en los recipientes apropiados, se sellan y se etiquetan. Se emplean los componentes anteriores en las siguientes concentraciones por ml de solución:

	Opción 1	Opción 2	Opción 3
Interferón alfa recombinante, UI	500	10000	10000000
Polivinilpirrolidona, g	0,0001	0,001	0,1
Nipasol, g	0,0001	0,001	0,1
Antazolina, g	0,0001	0,001	0,1
Trilon B, g	0,0001	0,001	0,1
Cloruro de sodio, g	0,0001	0,001	0,1
Tampón fosfato, ml	el resto		

- 15 Ejemplo 2. Igual que en el Ejemplo 1, excepto que se va a emplear la composición de componentes en las siguientes concentraciones por ml de solución:

	Opción 1	Opción 2	Opción 3
Interferón beta recombinante, UI	500	1000	10000000
Macrogol 400, g	0,0001	0,001	0,1
Ácido sórbico, g	0,0001	0,001	0,1
Azelastina, g	0,0001	0,001	0,1

ES 2 688 297 T3

	Opción 1	Opción 2	Opción 3
Butilhidroxitolueno, g	0,0001	0,001	0,1
Acetato de sodio, g	0,0001	0,001	0,1
Tampón borato, ml	el resto		

Ejemplo 3: Igual que en el Ejemplo 1, excepto que se va a emplear la composición de componentes en las siguientes concentraciones por ml de solución:

	Opción 1	Opción 2	Opción 3
Interferón gamma recombinante, UI	500	100000	10000000
Macrogol 1200, g	0,0001	0001	0,1
Ácido bórico, g	0,0001	0,01	0,1
Tetrazolona, g	0,0001	0001	0,1
Trilon B, g	0,0001	0001	0,1
Cloruro de sodio, g	0,00005	0005	0,05
Acetato de sodio, g	0,00005	0005	0,05
Tampón borato acetato, ml	el resto		

- 5 (Referencia) Ejemplo 4. Igual que en el Ejemplo 1, excepto que se va a emplear la composición de componentes en las siguientes concentraciones por ml de solución:

	Opción 1	Opción 2	Opción 3
Interferón alfa recombinante, UI	500	5000	10000000
Interferón beta recombinante, UI	500	5000	10000000
Propilenglicol, g	0,0001	0,001	0,1
Nipasol, g	0,00005	0,0005	0,05
Ácido bórico, g	0,00005	0,0005	0,05
Clorhidrato de difenhidramina, g	0,0001	0,001	0,1
Trilon B, g	0,0001	0,001	0,1
Cloruro de sodio, g	0,0001	0,001	0,1
Tampón fosfato, ml	el resto		

(Referencia) Ejemplo 5. Igual que en el Ejemplo 1, excepto que se va a emplear la composición de componentes en las siguientes concentraciones por ml de solución:

	Opción 1	Opción 2	Opción 3
Interferón alfa recombinante, UI	500	10000	10000000
Interferón gamma recombinante, UI	500	10000	10000000
Macrogol 400, g	0,00005	0,001	0,05
Macrogol 12000, g	0,00005	0,001	0,05
Ácido sórbico, g	0,0001	0,01	0,1
Azelastina, g	0,00005	0,001	0,05
Clorhidrato de difenhidramina, g	0,00005	0,001	0,05
Butilhidroxitolueno, g	0,0001	0,01	0,1
Cloruro de sodio, g	0,0001	0,001	0,1
Tampón borato, ml	el resto		

El producto final - gotas para los ojos "Ophthalmoferon", tiene un aspecto de líquido transparente.

- 5 Se inspeccionaron formulaciones producidas para evaluar su pureza y eficacia. Las características evaluadas incluían el valor del pH, la transparencia, la rotación óptica, el efecto hidratante, la tensión superficial, la viscosidad dinámica, la falta de irritación de la córnea y el tiempo de contacto del fármaco con la córnea del ojo.

Se encontraron variaciones menores de los valores del pH dentro de 6,8 - 7,6 para las composiciones desarrolladas de gotas para los ojos.

Frente al ruido de fondo de color de negro en luz difusa, la transparencia de las soluciones sometidas a ensayo de gotas para los ojos no era diferente de la transparencia del agua.

- 10 La medición de la tensión superficial de las gotas para los ojos por métodos comúnmente utilizados, demostraba que todas las composiciones poseen actividad superficial y, como resultado, tienen una buena fluidez sobre la córnea.

El índice de refracción de las composiciones de gotas para los ojos desarrolladas era relativamente bajo, no causaba una falta de definición visual y estaba cerca del valor del fluido lagrimal (1,334).

- 15 El tiempo de retención de las gotas para los ojos reivindicadas sobre la córnea se determinó en un grupo de conejos. Los resultados del estudio mostraban que la liberación prolongada de las composiciones de gotas para los ojos reivindicadas era dos o tres veces más alta frente al prototipo, debido a su mejor penetración en los tejidos oculares. También se encontró que tenían un mejor efecto de revestimiento, mayor viscosidad y selectividad para la superficie del ojo frente al prototipo.

- 20 Los efectos irritantes y tóxicos de las composiciones de gotas para los ojos se evaluaron en conejos experimentales. Las gotas para los ojos se instilaron en el saco conjuntival, 1 o 2 gotas, 5 - 8 veces al día durante dos semanas. No se encontró hiperemia, edema u otras anomalías conjuntivales en el estudio experimental. Además, no se informó de casos de muerte animal o intoxicación aguda.

- 25 Mediante el uso de un modelo de inflamación leve no infecciosa de la conjuntiva del ojo, se demostró una duración más corta de la terapia de lesiones oculares inflamatorias en animales tratados mediante instilación de las gotas para los ojos reivindicadas.

Aplicabilidad industrial

La eficacia de las gotas para los ojos preparadas de acuerdo con los ejemplos proporcionados se evaluó en cuatro grupos de pacientes (cada grupo incluía 5 pacientes) con el síndrome de ojo seco (DES) o queratoconjuntivitis seca.

- 30 El primer grupo (control) de pacientes con diagnóstico de queratitis estromal herpética de un ojo, recibió un tratamiento que consistía en el agente prototipo y una terapia antibacteriana concomitante. Veinte días más tarde, su estado mejoró. Los síntomas oculares se aliviaron por completo. La recuperación de la transparencia de la córnea

en ambos ojos se registró un mes después del inicio de la terapia.

5 El segundo grupo incluía pacientes con diagnóstico de queratitis estromal herpética de los dos ojos. La terapia administrada a esos pacientes incluía las gotas para los ojos reivindicadas, preparadas según el Ejemplo 1 (5 gotas 6 veces al día durante dos semanas). Al mismo tiempo, los pacientes recibieron una instilación de levomicetina. Se encontró que la terapia prescrita mejoraba signos tales como el lagrimeo y la fotofobia. Una semana más tarde, la irritación ocular se había reducido y las infiltraciones en el estroma de la córnea habían disminuido. El día 16 desde el inicio de la terapia, la irritación había desaparecido y la transparencia de la córnea se había recuperado completamente.

10 El tercer grupo de pacientes tenía el siguiente diagnóstico: queratoconjuntivitis por adenovirus, hiperemia grave y edema de la membrana mucosa de uno de los ojos. Infiltraciones subepiteliales punteadas en la córnea. Erosiones corneales recurrentes. Además de la terapia con antibióticos de rutina, los pacientes recibieron las gotas para los ojos reivindicadas, preparadas según el Ejemplo 2, basándose en el siguiente esquema: 5 - 8 gotas, 3 - 4 veces al día durante dos semanas. Se observó un efecto positivo el día 4: la hiperemia se había reducido y la incomodidad había desaparecido. Después de dos semanas de tratamiento, la opacidad de la córnea había concluido completamente con una epitelización completa. No se encontraron erosiones corneales recurrentes durante la visita de seguimiento, 6 meses después.

20 En el Grupo 4, los pacientes tenían un diagnóstico de queratoconjuntivitis por adenovirus. Recibieron instilaciones de levomicetina y las gotas para los ojos reivindicadas, preparadas según el Ejemplo 3. El día 5, se encontraron mejoras significativas: una reducción de la fotofobia y disolución de algunas de las opacidades subepiteliales. El día 14 del tratamiento, el ojo volvió al estado normal y la córnea se volvió completamente transparente.

Una revisión de los resultados del tratamiento con las gotas para los ojos propuestas, ha demostrado resultados terapéuticos positivos en los grupos de pacientes 2, 3 y 4, en los que no se desarrollaron ni efectos secundarios, ni reacciones alérgicas durante la aplicación de las gotas para los ojos reivindicadas.

25 La selección de los componentes de las gotas para los ojos y sus cantidades proporcionaba una oportunidad para lograr un resultado técnico novedoso - la demostración de un efecto antiinflamatorio satisfactorio y la prevención de lesiones patológicas en las células epiteliales de la conjuntiva y la córnea que pueden causar un deterioro del estroma de la córnea y el desarrollo de erosiones, úlceras y perforaciones.

30 Por lo tanto, se encontró que las gotas para los ojos reivindicadas habían mejorado la eficacia terapéutica en el tratamiento de infecciones oculares víricas, debido a su actividad de liberación sostenida y, por lo tanto, para reducir la duración de la enfermedad y aumentar el período de remisión hasta 6 meses en pacientes con enfermedades crónicas.

REIVINDICACIONES

1. Composición oftálmica que comprende (en concentraciones por ml de solución):

interferón recombinante (UI)	500 - 10000000
agentes antihistamínicos (g)	0,0001 - 0,1
estabilizador de propiedades biológicas y fisicoquímicas (g)	0,0001 - 0,1
estabilizador de la resistencia frente a una contaminación microbiana (g)	0,0001 - 0,1
agente antioxidante (g)	0,0001 - 0,1
cloruro de sodio (g) y/o	0,0001 - 0,1
acetato de sodio (g)	0,0001 - 0,1
solución de tampón (ml)	el resto;

en donde

- 5 (i) los agentes antihistamínicos se seleccionan a partir de antazolina, azelastina, tetrizolina;
- (ii) los estabilizadores de las propiedades biológicas y fisicoquímicas, se seleccionan a partir de Macrogol 400 - 12000;
- (iii) el estabilizador de la resistencia frente a una contaminación microbiana se selecciona a partir de ácido sórbico, ácido bórico.

2. Composición oftálmica que comprende (en concentraciones por ml de solución):

interferón beta recombinante (UI)	500 - 10000000
agentes antihistamínicos (g)	0,0001 - 0,1
estabilizador de propiedades biológicas y fisicoquímicas (g)	0,0001 - 0,1
estabilizador de la resistencia frente a una contaminación microbiana (g)	0,0001 - 0,1
agente antioxidante (g)	0,0001 - 0,1
acetato de sodio (g)	0,0001 - 0,1
solución de tampón borato (ml)	el resto;

10 en donde

- (i) el agente antihistamínico es azelastina;
- (ii) el estabilizador de las propiedades biológicas y fisicoquímicas es Macrogol 400;
- (iii) el estabilizador de la resistencia frente a una contaminación microbiana es ácido sórbico.

3. Composición oftálmica que comprende (en concentraciones por ml de solución):

interferón gamma recombinante (UI)	500 - 10000000
agentes antihistamínicos (g)	0,0001 - 0,1
estabilizador de propiedades biológicas y fisicoquímicas (g)	0,0001 - 0,1

estabilizador de la resistencia frente a una contaminación microbiana (g)	0,0001 - 0,1
agente antioxidante (g)	0,0001 - 0,1
cloruro de sodio (g) y	0,00005 - 0,05
acetato de sodio (g)	0,00005 - 0,05
solución de tampón borato (ml)	el resto;

en donde

- (i) el agente antihistamínico es tetrizolina;
- (ii) el estabilizador de las propiedades biológicas y fisicoquímicas es Macrogol 12000;
- (iii) el estabilizador de la resistencia frente a una contaminación microbiana es ácido bórico.

- 5 4. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el agente antioxidante es Trilon B o butilhidroxitolueno, ambos en una concentración de 0,0001 - 0,1 g/ml de solución.
5. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el interferón es interferón recombinante seleccionado a partir de interferón alfa, beta, gamma.
- 10 6. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la solución de tampón se selecciona a partir de tampón fosfato, tampón borato o tampón borato acetato.