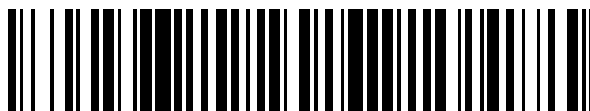


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 751 248**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7032 (2006.01)

C07H 15/04 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.11.2012 PCT/JP2012/080391**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.05.2013 WO13077433**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.11.2012 E 12851333 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2019 EP 2783689**

54 Título: **Agente protector queratoconjuntival o agente inhibidor de trastornos queratoconjuntivales**

30 Prioridad:

24.11.2011 JP 2011256516

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

30.03.2020

73 Titular/es:

**TOYO SUGAR REFINING CO., LTD. (50.0%)
18-20 Nihonbashi - Koami-cho, Chuo-ku
Tokyo 103-0016, JP y
OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY, INC.
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**AIZAWA, KYO;
IIDA, YOSHIHISA;
SHIMOIDA, TAKASHI;
KOTANI, YASUHIRO;
IWATA, KOUISHI y
DOI, KAZUHISA**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 751 248 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Agente protector queratoconjuntival o agente inhibidor de trastornos queratoconjuntivales

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un agente protector para la queratoconjuntiva o un agente supresor para un trastorno queratoconjuntival, y más particularmente se refiere a un agente protector para la queratoconjuntiva o un agente supresor para un trastorno queratoconjuntival, que suprime un trastorno queratoconjuntival causado por secado o similares y protege la queratoconjuntiva.

Antecedentes de la técnica

El líquido lagrimal se extiende por la superficie del ojo formada por la córnea y la conjuntiva (queratoconjuntiva) para mantener el ojo húmedo y evitar que se seque la superficie del ojo. Además, el líquido lagrimal sirve como lubricante para proteger la queratoconjuntiva de la estimulación mediante el parpadeo y contribuye al mantenimiento de la suavidad de la superficie de la queratoconjuntiva. Además, el líquido lagrimal tiene un efecto bacteriostático para prevenir la infección con bacterias, hongos, virus, etc., y también proporciona a la queratoconjuntiva oxígeno y diversos nutrientes y elimina el dióxido de carbono y los metabolitos.

Recientemente, el número de pacientes con ojos secos (xerosis queratoconjuntival) aumenta, y la causa de estos ojos secos se considera una disminución en la cantidad de líquido lagrimal secretado. Debido a la anomalía del líquido lagrimal en términos de calidad y cantidad, se produce un trastorno en la queratoconjuntiva que causa molestias en el ojo, como sequedad, dolor u ojo rojo, infección en el ojo, como conjuntivitis, o similares. Si se exacerban los ojos secos, la queratoconjuntiva puede dañarse para reducir la agudeza visual en algunos casos.

Como tratamiento de los ojos secos, se realiza principalmente la instilación de un fluido lagrimal artificial que contiene una sustancia viscoelástica como el ácido hialurónico y una proteína como la sericina, y por ejemplo, se conoce un agente protector para la queratoconjuntiva o un agente mejorador para un trastorno queratoconjuntival que contiene una proteína de seda, la sericina, como principio activo (véase, por ejemplo, el documento de patente 1).

Por otro lado, el glucosilglicerol (glucósido de glicerilo) es un componente contenido en un producto elaborado como el sake refinado (vino de arroz japonés), y tiene dulzura, estabilidad térmica, baja reactividad en la reacción de Maillard, propiedades de retención de agua, propiedades no cariogénicas, propiedades no digeribles, etc., y también tiene un efecto promotor sobre la proliferación de células endoteliales vasculares, un efecto supresor sobre un aumento en el nivel de glucosa en sangre, un efecto antimicrobiano, etc., y se ha utilizado en alimentos, cosméticos, productos farmacéuticos, etc. Por ejemplo, se conocen un agente blanqueador que contiene α -D-glucopiranosilglicerol (α -glucosilglicerol) como principio activo (véase, por ejemplo, el documento de patente 2), un agente para acelerar la producción de matriz dérmica que contiene α -D-glucopiranosilglicerol (α -glucosilglicerol) como principio activo (véase, por ejemplo, el documento de patente 3), y así sucesivamente. El documento JP-A-2007-137862 describe el uso de glucopiranosilglicerol como agente antialérgico, por ejemplo, en forma de colirios, para el tratamiento de conjuntivitis alérgica.

Como se describió anteriormente, el α -glucosilglicerol tiene varios efectos y, por lo tanto, se aplica de diversas maneras; sin embargo, el compuesto se usa principalmente como una preparación externa para la piel y su efecto sobre la queratoconjuntiva del ojo para el tratamiento de enfermedades queratoconjuntivales según las reivindicaciones no se ha conocido hasta ahora.

50 Documento de la técnica anterior

Documento de patente

Documento de patente 1: JP-A-2010-83829
Documento de patente 2: JP-A-2004-331581
Documento de patente 3: JP-A-2004-331579

Sumario de la invención**60 Problemas que la invención tiene que resolver**

Como se describió anteriormente, se ha exigido un colirio que exhibe un efecto más potente para suprimir los síntomas para pacientes que padecen de ojos secos. En tal circunstancia, un objetivo de la invención consiste en proporcionar un agente protector para la queratoconjuntiva o un agente supresor para un trastorno queratoconjuntival, que tiene un excelente efecto supresor de un trastorno queratoconjuntival causado por secado o similares y de protección de la queratoconjuntiva.

Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores realizaron estudios intensivos para lograr un agente protector para la queratoconjuntiva que exhibe un efecto supresor sobre un trastorno queratoconjuntival, y como resultado, encontraron que el glucósido de glicerilo exhibe un excelente efecto supresor sobre un trastorno queratoconjuntival, y así completaron la invención.

Es decir, para lograr el objetivo anterior, la invención proporciona el agente protector, la preparación farmacéutica para administración tópica oftálmica y la formulación de colirio para los usos terapéuticos de acuerdo con las reivindicaciones. También se describen los siguientes aspectos (1) a (6):

(1) Un agente protector para una queratoconjuntiva o un agente supresor para un trastorno queratoconjuntival que comprende glucosilglicerol como principio activo.

(2) El agente protector para la queratoconjuntiva o el agente supresor para un trastorno queratoconjuntival como se describió en el punto (1) anterior, en donde el agente se usa para proteger la queratoconjuntiva contra una enfermedad endógena del síndrome de Sjögren, síndrome de Stevens-Johnson o síndrome de sequedad ocular (ojos secos) o una enfermedad exógena debido a poscirugía, un fármaco, una lesión o el uso de lentes de contacto o la supresión del trastorno queratoconjuntival debido a dichas enfermedades.

(3) Uso de glucosilglicerol para la fabricación de un producto farmacéutico para proteger una queratoconjuntiva o suprimir un trastorno queratoconjuntival.

(4) El uso como se describe en el punto (3) anterior, en donde la protección de la queratoconjuntiva o la supresión del trastorno queratoconjuntival es la protección de la queratoconjuntiva contra una enfermedad endógena del síndrome de Sjögren, el síndrome de Stevens-Johnson o el síndrome de sequedad ocular (ojos secos) o una enfermedad exógena debido a poscirugía, un fármaco, una lesión o el uso de lentes de contacto o la supresión del trastorno queratoconjuntival debido a dichas enfermedades.

(5) Un método para proteger una queratoconjuntiva o suprimir un trastorno queratoconjuntival que comprende administrar glucosilglicerol.

(6) El método descrito en el punto (5) anterior para proteger la queratoconjuntiva contra una enfermedad endógena del síndrome de Sjögren, el síndrome de Stevens-Johnson o el síndrome de sequedad ocular (ojos secos) o una enfermedad exógena debido a poscirugía, un fármaco, una lesión, o el uso de lentes de contacto o la supresión del trastorno queratoconjuntival debido a dichas enfermedades.

Efecto ventajoso de la invención

De acuerdo con la invención, se puede proporcionar un agente protector para la queratoconjuntiva y un agente supresor para un trastorno queratoconjuntival que tiene un excelente efecto supresor sobre un trastorno queratoconjuntival.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico que muestra los resultados de medición de la absorbancia medida en los ejemplos de la invención.

Modo para llevar a cabo la invención

A continuación, se describirá en detalle el agente protector para la queratoconjuntiva y el agente supresor para un trastorno queratoconjuntival de la invención.

En la invención, la "protección de la queratoconjuntiva" se refiere a la protección del tejido queratoconjuntival de un trastorno queratoconjuntival que puede ser causado por cualquiera de diversos factores. Específicamente, la "protección de la queratoconjuntiva" puede dividirse aproximadamente en la protección contra un trastorno queratoconjuntival causado por un factor exógeno y la protección contra un trastorno queratoconjuntival causado por un factor endógeno. Los ejemplos del factor exógeno incluyen una lesión, una lesión por quemadura, una sustancia química, un fármaco, luz ultravioleta, el uso de lentes de contacto, una sustancia extraña, una pestaña, el secado al aire libre y una infección. Además, el estrés quirúrgico en la córnea, como la cirugía queratorrefractiva o la cirugía de cataratas, también se incluye en el factor exógeno. Por otro lado, los ejemplos del factor endógeno incluyen el síndrome de Sjögren, el síndrome de sequedad ocular (ojos secos) y la queratopatía diabética.

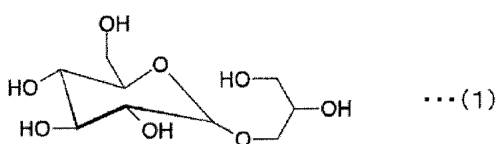
Además, en la invención, la "queratoconjuntiva" se refiere a la córnea y la conjuntiva, y la córnea está compuesta por cinco capas que incluyen una capa epitelial de la córnea, una membrana de Bowman, una capa del estroma de la córnea, una membrana de Descemet y una capa endotelial de la córnea, y la conjuntiva se compone de una capa epitelial conjuntival y una capa de lámina propia. Entre ellas, la capa epitelial de la córnea y la capa epitelial conjuntival se encuentran en las superficies más externas de la córnea y la conjuntiva, respectivamente, y cada una comprende un conjunto de capas de células epiteliales en las que las células migran entre sí, y es probable que se dañen por un efecto desde el exterior. Por lo tanto, de acuerdo con una realización preferida de la invención, la

queratoconjuntiva en la "protección de la queratoconjuntiva" se refiere al epitelio queratoconjuntival (el epitelio de la córnea y el epitelio conjuntival).

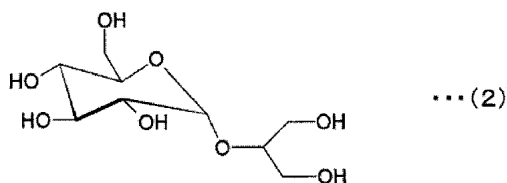
5 Además, en la invención, la "supresión de un trastorno queratoconjuntival" se refiere a la inclusión de la mejora de un trastorno queratoconjuntival causado por cualquiera de los factores descritos anteriormente, alivio de los síntomas, reducción de los síntomas, mitigación de los síntomas y también tratamiento, curación, aceleración de la curación, etc.

10 El agente protector para la queratoconjuntiva y el agente supresor para un trastorno queratoconjuntival (en lo sucesivo en el presente documento, a veces denominado colectivamente como agentes farmacéuticos) de la invención comprende glucosilglicerol como principio activo. Como el glucosilglicerol que se utilizará como principio activo, se conocen el glucósido de 1- α -glicerilo (fórmula 1), el glucósido de 2- α -glicerilo (fórmula 2), el glucósido de 1- β -glicerilo (fórmula 3) y el glucósido de 2- β -glicerilo (fórmula 4), que están representados por las siguientes fórmulas (1) a (4), y entre estos compuestos, se puede usar un tipo solo o se puede usar una pluralidad de tipos combinados.

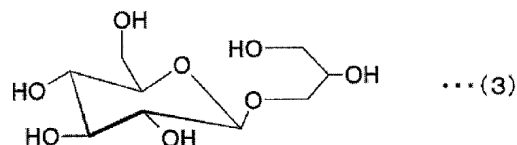
[Fórmula química 1]



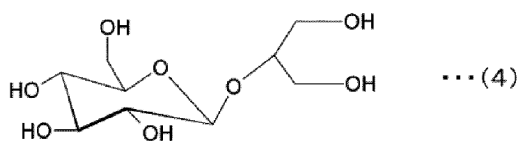
[Fórmula química 2]



[Fórmula química 3]



[Fórmula química 4]



35 El método para obtener dicho glucosilglicerol no está particularmente limitado y, por ejemplo, se pueden usar un método para permitir que la glicerina derivada de la palma actúe sobre un sustrato de un sacárido derivado de maíz, un método para permitir que la α -glucosidasa fúngica, la ciclodextrina glucanotransferasa o la sacarosa fosforilasa actúen sobre un sustrato de un carbohidrato en una solución de glicerol, un método para realizar la extracción y purificación de un producto elaborado como sake refinado (vino de arroz japonés), miso (pasta de soja fermentada) o mirin (sake dulce para sazonar), un método para tratar la isomaltosa, el maltitol o similares con tetraacetato de plomo o un peryodato para dividir el glicol, seguido de reducción, un método para someter un β -glucósido sintetizado por reacción de Koenigs-Knorr a anomerización, seguido de hidrólisis de β -glucósido con β -glucosidasa, o similar. Sin embargo, un método para permitir que la glicerina derivada de la palma actúe sobre un sustrato de un carbohidrato derivado de maíz, un método para permitir que la ciclodextrina glucanotransferasa actúe sobre un sustrato de un carbohidrato en una solución de glicerol (ver, por ejemplo, el documento JP-A-2004-099472), o un método para permitir que la sacarosa fosforilasa actúe sobre un sustrato de un carbohidrato en una solución de glicerol (ver, por ejemplo, el documento WO 2008/034158) es particularmente preferido desde el punto de vista de costo y seguridad.

45 El glucosilglicerol puede usarse como tal, pero puede usarse después de diluirse con agua o un disolvente polar, o

después de haber sido sometido a un tratamiento de purificación de decoloración y desodorización dentro de un rango que no causa desnaturalización o descomposición, o después de haber sido sometido a un tratamiento de fraccionamiento usando cromatografía en columna, o similar. Además, el glucosilglicerol puede usarse después de encapsularse en una vesícula tal como un liposoma, una microcápsula, o similar.

5 La cantidad de glucosilglicerol que se agregará al agente protector para la queratoconjuntiva o el agente supresor para un trastorno queratoconjuntival en la invención varía según la forma de dosificación o el tipo de agente farmacéutico, la gravedad del trastorno queratoconjuntival, etc., y no se puede especificar uniformemente, sin embargo, por ejemplo, el glucosilglicerol está contenido preferiblemente en el agente farmacéutico en una cantidad preferiblemente del 0,01 al 80 % en masa, más preferiblemente, del 0,05 al 50 % en masa, más preferiblemente aún, del 0,01 al 10 % en masa. Si el glucosilglicerol está contenido en el agente farmacéutico en una cantidad del 0,01 % en masa o más, el efecto deseado de la invención de esta aplicación se obtiene en forma suficiente y, por lo tanto, se prefiere dicha cantidad, y si la cantidad del mismo es del 80 % en masa o menos, un aumento en la viscosidad del agente farmacéutico debido al glucosilglicerol cae dentro de un intervalo deseado y, por lo tanto, se prefiere tal cantidad.

En el caso en que el agente protector para la queratoconjuntiva y el agente supresor para un trastorno queratoconjuntival de la invención se producen como preparaciones farmacéuticas para administración tópica oftálmica, el pH y la presión osmótica de los mismos no están particularmente limitados siempre que se encuentren dentro de un intervalo que es aceptable como preparación farmacéutica para administración tópica oftálmica. Sin embargo, su pH es preferiblemente de 5 a 9,5, más preferiblemente, de 6 a 9, más preferiblemente aún, de 7 a 9. La relación de la presión osmótica de la preparación farmacéutica (excepto un ungüento oftálmico) a la de solución salina fisiológica es, por ejemplo, de 0,3 a 4,3, preferiblemente de 0,3 a 2,2, con preferencia particular, de aproximadamente 0,5 a 1,5. El pH y la presión osmótica de los mismos pueden ajustarse mediante un método conocido en este campo técnico usando un agente de ajuste de pH, un agente isotonizante, una sal, o similares.

Cuando el agente protector para la queratoconjuntiva y el agente supresor para un trastorno queratoconjuntival de la invención se formulan en preparaciones farmacéuticas, pueden añadirse, según sea necesario, diversos componentes (incluido un componente farmacológicamente activo y un componente biológicamente activo) por usar en una preparación farmacéutica para administración tópica oftálmica dentro de un intervalo que no inhiba el efecto de la invención. El tipo de dicho componente no está particularmente limitado y, por ejemplo, se pueden ejemplificar un componente descongestivo, un componente de agente de acomodación ocular, un componente de agente antiinflamatorio o un componente astringente, un componente de agente antihistamínico o un componente de agente antialérgico, una vitamina, un aminoácido, un componente de agente antimicrobiano, un componente de agente microbicida, un sacárido, un polisacárido o un derivado del mismo, celulosa o un derivado de la misma o una sal de la misma, un polímero soluble en agua distinto de los componentes descritos anteriormente, un componente anestésico local, un componente esteroide, un componente terapéutico para glaucoma, un componente terapéutico para catarata, etc. Entre estos componentes, un componente puede usarse solo o dos o más componentes pueden usarse en combinación.

Los ejemplos del componente descongestivo incluyen agonistas α -adrenérgicos, derivados de imidazolina (tales como nafazolina y tetrahidrozolina), derivados de β -feniletilamina (como fenilefrina, epinefrina, efedrina y metilefedrina) y sus sales farmacéuticas o fisiológicamente aceptables (por ejemplo, sales de ácido inorgánico como clorhidrato de nafazolina, nitrato de nafazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, nitrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de fenilefrina, clorhidrato de epinefrina, clorhidrato de efedrina y clorhidrato de metilefedrina; sales de ácidos orgánicos como el hidrógeno-tartrato de epinefrina, etc.).

Los ejemplos del componente del agente de acomodación del músculo ocular incluyen inhibidores de colinesterasa que tienen un centro activo similar a la acetilcolina y compuestos de amonio cuaternario y sales de los mismos tales como metilsulfato de neostigmina.

Los ejemplos del componente de agente antiinflamatorio o componente astringente incluyen celecoxib, rofecoxib, indometacina, diclofenaco, diclofenaco sódico, piroxicam, meloxicam, aspirina, ácido mefenámico, indometacina farnesil, acetaminofeno, ibuprofeno, ácido tiaprofénico, loxoprofeno de sodio, clorhidrato de tiaramida, ácido épsilon-aminocaproico, berberina y sus sales farmacológicamente aceptables (tales como cloruro de berberina y sulfato de berberina), ácido azulensulfónico y sus sales farmacológicamente aceptables (tales como azulensulfonato sódico), sales de zinc (tales como sulfato de zinc y lactato de zinc), lisozima, cloruro de lisozima, salicilato de metilo, alantoina y ácido glicirricico y sus sales farmacológicamente aceptables (tales como glicirricinato de dipotasio y glicirricinato de amonio).

Los ejemplos del componente del agente antihistamínico o componente del agente antialérgico incluyen clorfeniramina, difenhidramina, iproheptina, cetotifeno, emedastina, clemastina, azelastina, levocabastina, olopatadina, ácido cromoglicico, tranilast, amlexanox, mequitazina, loratadina, fexofenadina, cetirizina, ibudilast, suplatast, pemirolast, repirinast, tazanolast, oxatomida, terfenadina, epinastina, astemizol, ebastina, y sales de los mismos (tales como maleato de clorfeniramina, clorhidrato de difenhidramina, clorhidrato de iproheptina, fumarato de cetotifeno, fumarato de emedastina, fumarato de clemastina, clorhidrato de azelastina, clorhidrato de levocabastina,

clorhidrato de olopatadina y cromoglicato de sodio).

Los ejemplos de la vitamina incluyen vitaminas A [tales como retinal, retinol, ácido retinoico, caroteno, deshidroretinal, licopeno y sus sales farmacológicamente aceptables (tales como acetato de retinol y palmitato de retinol)], vitaminas B [tales como tiamina, dicetiamina, clorhidrato de tiamina, nitrato de tiamina, nitrato de bistiamina, disulfuro de tiamina, sales de éster de nitrato de tiamina dicetilo, clorhidrato de dicetiamina, clorhidrato de fursultiamina, octotiamina, cicotiamina, bisbutiamina, bisbentiamina, fursultiamina, prosultiamina, benfotiamina, riboflavina, dinucleótido de flavina adenina, dinucleótido de flavina adenina sódica, riboflavina, fosfato de riboflavina sódica, butirato de riboflavina, piridoxina, clorhidrato de piridoxina, piridoxal, fosfato de piridoxal, fosfato de piridoxal cálcico, clorhidrato de hidroxocobalamina, acetato de hidroxocobalamina, cianocobalamina, hidroxocobalamina, metilcobalamina, desoxiadencobalamina, ácido fólico, ácido tetrahidrofólico, ácido dihidrofólico, ácido nicotínico, amida de ácido nicotínico, alcohol nicotínico, pantenol, ácido pantoténico, pantotenato de calcio, pantotenato de sodio, biotina, colina e inositol], vitaminas C [tales como ácido ascórbico y sus derivados, ácido eritórbico y sus derivados y sus sales farmacológicamente aceptables (tales como ascorbato de sodio y eritorbato de sodio)], vitaminas D [tales como ergocalciferol, colecalciferol, hidroxicolecalciferol, dihidroxicolecalciferol, dihidrotaquiesterol y sus sales farmacológicamente aceptables], vitaminas E [tales como tocoferol y sus derivados, derivados de ubiquinona y sus sales farmacológicamente aceptables (tales como acetato de tocoferol, nicotinato de tocoferol, succinato de tocoferol y succinato de tocoferol cálcico)] y otras vitaminas [tales como carnitina, ácido ferúlico, γ -orizanól, ácido orótico, cianocobalamina, rutina, eriocitrina, hesperidina y sus sales farmacológicamente aceptables (tales como cloruro de carnitina)].

Los ejemplos de los aminoácidos incluyen leucina, isoleucina, valina, metionina, treonina, alanina, fenilalanina, triptófano, lisina, glicina, asparagina, ácido aspártico, serina, glutamina, ácido glutámico, prolina, tirosina, cisteína, histidina, ornitina, hidroxiprolina, hidroxilisina, glicilglicina, ácido aminoetilsulfónico (taurina) y sus sales (tales como aspartato de potasio, aspartato de magnesio y clorhidrato de cisteína).

Los ejemplos del componente de agente antimicrobiano o componente de agente microbicida incluyen sulfonamidas (tales como sulfametoxazol, sulfisoxazol, sulfisomidina y sus sales farmacológicamente aceptables (tales como sulfametoxazol de sodio y sulfisomidina de sodio)), acrinol, compuestos de amonio cuaternario (tales como benzalconio, bencetonio, cetilpiridinio y sus sales farmacológicamente aceptables (tales como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio y bromuro de cetilpiridinio), alquilpoliaminoetilglicina, agentes de nuevaquinolona (tales como lomefloxacin, levofloxacin, ciprofloxacina, ofloxacina, norfloxacina y cloruro de ciprofloxacina), berberina y sus sales (tales como sulfato de berberina), agentes antimicrobianos de β -lactama (tales como sulbenicilina y cefmenoxima), agentes antimicrobianos de aminoglucósidos (tales como kanamicina, gentamicina, tobramicina, sisomicina y micronomicina), agentes antimicrobianos de tetraciclina (tales como oxitetraciclina), agentes antimicrobianos macrólidos (tales como eritromicina), agentes antimicrobianos de cloranficol (tales como cloranficol) y agentes antimicrobianos de polipéptidos (tales como colistina), y ejemplos adicionales de los mismos incluyen agentes antivirales (tales como idoxuridina, aciclovir, arabinósido de adenina, ganciclovir, foscarnet, valaciclovir, trifluorotimidina, cidofovir, y oxetanocina G carbocíclica) y agentes antifúngicos (tales como pimarcina, fluconazol, itraconazol, miconazol, flucitosina y anfotericina B).

Los ejemplos del sacárido incluyen monosacáridos (tales como glucosa), disacáridos (tales como trehalosa, lactosa y fructosa), oligosacáridos (tales como lactulosa, rafinosa y pululano) y alcoholes de azúcar (como manitol, xilitol y sorbitol).

Los ejemplos del polisacárido o derivado del mismo incluyen goma arábica, goma karaya, goma xantana, goma de algarroba, goma guar, resina de guayaco, semilla de membrillo, goma Dammar, tragacanto, goma de benzoína, goma de algarrobilla, caseína, agar, ácido algínico, dextrina, dextrano, carragenano, gelatina, colágeno, pectina, almidón, ácido poligalacturónico (ácido algínico), quitina y sus derivados, quitosano y sus derivados, elastina, heparina, heparinoide, sulfato de heparina, sulfato de heparano, ácido hialurónico, sulfato de condroitina y sus sales (tales como alginato de sodio, hialuronato de sodio y condroitinsulfato de sodio).

Los ejemplos de la celulosa o derivado de la misma o la sal de la misma incluyen celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboxietilcelulosa y nitrocelulosa.

Los ejemplos del polímero soluble en agua distinto de los componentes descritos anteriormente incluyen alcoholes polivinílicos (compuestos total o parcialmente saponificados) y polivinilpirrolidona.

Los ejemplos del componente anestésico local incluyen lidocaína, oxibuprocaína, dibucaína, procaína, aminobenzoato de etilo, mepirilcaína, mepivacaína, bupivacaína, cocaína y sus sales (tales como el clorhidrato de lidocaína y el clorhidrato de oxibuprocaína).

Los ejemplos del componente esteroide incluyen hidrocortisona, prednisolona, cortisol, metilprednisolona, triamcinolona, parametasona, betametasona y sus sales.

Los ejemplos del componente terapéutico para glaucoma incluyen maleato de timolol, clorhidrato de carteolol, clorhidrato de betaxolol, latanoprost, unoprostona, clorhidrato de dipivefrina, epinefrina, clorhidrato de apraclonidina, clorhidrato de pilocarpina, carbacol, clorhidrato de dorzolamida, acetazolamida, metazolamida y sus sales.

- 5 Los ejemplos del componente terapéutico para catarata incluyen pirenoxina, glutatión, hormona de las glándulas salivales, tiopronina, disulfonato de dihidroazapentaceno y sus sales (como el disulfonato de 5,12-dihidroazapentaceno sódico).

10 En la invención, a fin de producir preparaciones farmacéuticas en diversas formas deseadas, se seleccionan apropiadamente diversos componentes o aditivos de manera convencional de acuerdo con el uso pretendido o la forma de los mismos dentro de un intervalo que no perjudica el efecto de la invención, y se pueden agregar uno o más componentes o aditivos combinados. Como tal componente o aditivo, se puede ejemplificar, por ejemplo, diversos aditivos que se usan generalmente para la obtención de una preparación farmacéutica para administración tópica oftálmica, una preparación semisólida, una preparación líquida, etc., tales como un vehículo (tales como agua, un disolvente acuoso, o una base acuosa u oleosa), un agente espesante, un tensioactivo, un conservante, un agente microbicida o un agente antimicrobiano, un agente de ajuste del pH, un agente isotonzante, un saborizante o un agente refrescante, un agente quelante y un tampón.

20 Los ejemplos del agente espesante incluyen polisacáridos y derivados de los mismos (tales como goma arábica, goma karaya, goma xantana, goma de algarroba, goma guar, resina de guayaco, semilla de membrillo, goma de Dammar, goma de tragacanto, goma de benzoína, goma de algarrobilla, caseína, agar, ácido alginico, dextrina, dextrano, carragenano, gelatina, colágeno, pectina, almidón, ácido poligalacturónico, quitina y derivados de los mismos, quitosano y derivados de los mismos, elastina, heparina, heparinoide, sulfato de heparina, sulfato de heparano, ácido hialurónico y sulfato de condroitina), ceramida, derivados celulósicos (tales como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboxietilcelulosa, celulosa y nitrocelulosa), alcoholes polivinílicos (compuestos completa o parcialmente saponificados), polivinilpirrolidona, macrogol, metacrilato de polivinilo, ácido poliacrílico, polímeros de carboxivinilo, polietilenimina, óxido de polietileno, polietilenglicol, ácidos ribonucleicos, ácidos desoxirribonucleicos, copolímeros de metil vinil éter-anhídrido maleico y sus sales farmacológicamente aceptables (tales como el alginato de sodio).

30 Los ejemplos del tensioactivo incluyen tensioactivos no iónicos tales como copolímeros de bloque de polioxietileno (POE)-polioxipropileno (POP) (tales como poloxámero 407, poloxámero 235 y poloxámero 188), aductos de copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno de etilendiamina (tales como poloxamina), ésteres de ácidos grasos de sorbitano POE tales como monolauratos de sorbitano POE (20) (polisorbato 20), monooleatos de sorbitano POE (20) (polisorbato 80) y polisorbato 60, aceites de ricino hidrogenados POE como aceite de ricino hidrogenado POE (60), alquiléteres POE como lauriléter POE (9), alquiléteres POE-POP como cetiléter POE (20) POP (4), alquilfeniléteres POE como nonilfeniléter POE (10) y alquilfeniléteres POE como nonilfeniléter POE (10); tensioactivos anfóteros tales como tensioactivos de glicina tales como alquil diamino etil glicina, tensioactivos de acetato de betaina tales como lauril dimetil amino acetato de betaina y tensioactivos de imidazolina; tensioactivos aniónicos tales como alquil éter fosfatos POE como lauril éter fosfato de sodio POE (10) y sus sales, sales de N-acilaminoácido tales como lauroil metil alanina sódica, sales de alquil éter carboxilato, sales de N-aciltaurina tales como N-cocoilmetiltaurina sódica, sales de sulfonato tales como tetradecensulfonato sódico, sales de alquilsulfato tales como laurilsulfato de sodio, sales de alquil éter sulfato POE tales como lauril éter sulfato de sodio POE (3) y sales de sulfonato de α -olefina; tensioactivos catiónicos como sales de alquilamina, sales de alquilamonio cuaternario (tales como cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio) y sales de alquilpiridinio (tales como cloruro de cetilpiridinio y bromuro de cetilpiridinio).

50 Los ejemplos del conservante, agente microbicida o agente antimicrobiano incluyen ácido sórbico y sus sales (tales como ácido sórbico, sorbato de potasio, sorbato de sodio y sorbato de triclocarbán), ésteres de p-hidroxibenzoato (tales como p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de etilo, p-hidroxibenzoato de propilo y p-hidroxibenzoato de butilo), acrinol, cloruro de metilrosanilina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, clorhexidina y sales de los mismos, polihexametilenbiguanida, alquilpoliaminoetilglicina, alcohol bencílico, alcohol fenético, clorobutanol, isopropanol, etanol, fenoxietanol, fosfato de circonio con carga de plata, mercurocromo, materiales cargados con yodo povidona o similares, timerosal, ácido deshidroacético, clorxilenol, clorofeno, resorcina, ortofenilfenol, isopropilmetilfenol, timol, hinokitiol, sulfamina, lisozima, lactoferrina, triclosán, 8-hidroxiquinolina, ácido undecilénico, ácido cáprico, ácido propiónico, ácido benzoico, ácido propiónico, halocarbán, tiabendazol, polimixina B, 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona, 2-metil-4-isotiazolin-3-ona, polilisina, peróxido de hidrógeno, cloruro de polidronio, Glokill (nombre comercial, por ejemplo, Glokill PQ, fabricado por Rhodia, Inc.), cloruro de polidialildimetilamonio, dicloruro de poli[oxietileno(dimetiliminio)etileno-(dimetiliminio)etileno], productos de policondensación de polietileno-poliamina-dimetilamina epiclorhidrina (nombre comercial: por ejemplo, Busan 1157, fabricado por Buckman Laboratories, Inc.), compuestos de biguanida (Cosmocil CQ (nombre comercial, que contiene clorhidrato de poli(hexametilenbiguanida) en una cantidad de aproximadamente el 20 % en peso, fabricado por Avecia, Inc.) y sus sales farmacológicamente aceptables.

65 Los ejemplos del agente de ajuste del pH incluyen ácidos inorgánicos (tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido polifosfórico y ácido bórico), ácidos orgánicos (tales como ácido láctico, ácido acético, ácido

cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido glucónico, ácido fumárico, ácido propiónico, ácido acético, ácido aspártico, ácido epsilon-aminocaproico, ácido glutámico y ácido aminoetilsulfónico), gluconolactona, acetato de amonio, bases inorgánicas (tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio), bases orgánicas (tales como monoetanolamina, trietanolamina, diisopropanolamina, triisopropanolamina y lisina), bórax y sus sales farmacológicamente aceptables.

Los ejemplos del agente isotonzante incluyen sales inorgánicas (tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, cloruro de calcio, sulfato de magnesio, hidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato dipotásico, tiosulfato de sodio y acetato de sodio), alcoholes polihídricos (tales como glicerina, propilenglicol, etilenglicol y 1,3-butilenglicol) y sacáridos (tales como glucosa, manitol y sorbitol).

Los ejemplos del sabor o agente refrescante incluyen terpenos (como mentol, alcanfor, borneol, geraniol, cineol, anetol, limoneno y eugenol, que pueden estar en cualquier forma de las formas d, l y dl), aceites esenciales (como aceite de eucalipto, aceite de bergamota, aceite de menta, aceite de menta fresca, aceite de menta verde, aceite de hinojo, aceite de menta, aceite de canela y aceite de rosa).

Los ejemplos del agente quelante incluyen ácido edético, ácido cítrico, ácido polifosfórico, ácido hexametrafosfórico, ácido metafosfórico, ácido ascórbico, ácido succínico, trihidroximetilaminometano, ácido nitrilotriacético, ácido 1-hidroxietan-1,1-difosfónico y sus sales farmacológicamente aceptables.

Los ejemplos del tampón incluyen tampones de borato, tampones de fosfato, tampones de carbonato, tampones de citrato, tampones de acetato, ácido epsilon-aminocaproico y sales de aspartato. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen ácido bórico y sus sales (tales como borato de sodio, tetraborato de potasio y metaborato de potasio), ácido fosfórico y sus sales (tales como hidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio y dihidrogenofosfato de potasio), ácido carbónico y sus sales (tales como hidrogenocarbonato de sodio y carbonato de sodio), y ácido cítrico y sus sales (tales como citrato de sodio y citrato de potasio).

En cuanto a un método para producir el agente protector para la queratoconjuntiva o el agente supresor para un trastorno queratoconjuntival de la invención, la producción puede realizarse apropiadamente por un método conocido, y, por ejemplo, en el caso en que el agente se formula en un colirio, una solución de lavado de ojos, una solución para uso de lentes de contacto, o un agente para lentes de contacto, glucosilglicerol y componentes aditivos arbitrarios se mezclan en un diluyente apropiado, como agua destilada o agua purificada, la presión osmótica y el pH de la mezcla resultante se ajustan a los valores descritos anteriormente, y luego, la mezcla se somete a un tratamiento de autoclave o un tratamiento de esterilización por filtración en un entorno aséptico. A continuación, la mezcla resultante se llena asépticamente en un recipiente que se ha lavado y esterilizado, por lo que se puede lograr la producción. Además, por ejemplo, en el caso en que el agente se formula en un ungüento oftálmico, en una base de ungüento oftálmico usada convencionalmente, se mezclan α -glucosilglicerol y componentes aditivos arbitrarios, y la preparación puede realizarse asépticamente de acuerdo con un procedimiento común.

El agente protector para la queratoconjuntiva y el agente supresor para un trastorno queratoconjuntival de la invención pueden aplicarse con el propósito de prevenir un trastorno queratoconjuntival causado por una enfermedad endógena del síndrome de Sjögren, síndrome de Stevens-Johnson o síndrome de sequedad ocular (ojos secos), una enfermedad exógena debido a poscurugía, un fármaco, una lesión o el uso de lentes de contacto, aliviar dicho trastorno queratoconjuntival, mitigar o detener la progresión de dicho trastorno queratoconjuntival, acelerar la curación de dicho trastorno queratoconjuntival, etc.

Un método para aplicar el agente protector para la queratoconjuntiva o el agente supresor para un trastorno queratoconjuntival de la invención no está particularmente limitado, y puede aplicarse diariamente, o el agente supresor para un trastorno queratoconjuntival puede aplicarse con una frecuencia arbitraria después de que se produce un trastorno queratoconjuntival. Además, la cantidad de aplicación puede ajustarse adecuadamente de acuerdo con los síntomas, etc., y el agente generalmente se instila aproximadamente 1 a 6 veces al día en una dosis de aproximadamente 1 a 3 gotas por instilación.

Ejemplos

En lo sucesivo en el presente documento, la invención se describirá más específicamente con referencia a los Ejemplos. Incidentalmente, la cantidad de adición se expresa en "% en masa", a menos que se especifique lo contrario.

<Ejemplos 1 a 2 y Ejemplo comparativo 1>

De acuerdo con la formulación mostrada en la Tabla 1, se prepararon una solución de glucosilglicerol al 3 % (Ejemplo 1) y una solución de glucosilglicerol al 10 % (Ejemplo 2). Además, como Ejemplo comparativo 1, se usó una solución acuosa de hialuronato de sodio al 0,1 %. Incidentalmente, este glucosilglicerol es una composición

(nombre comercial: COSARTE-2G, fabricado por Toyo Sugar Refining Co., Ltd.) que contiene el 65,2 % de glucósido de glicerilo (forma α : 65 %, forma β : 35 %), 8,1 % de maltósido de glicerilo, 0,7 % de maltotriósido de glicerilo, 6,0 % de glicerina y 20,0 % de agua.

5

[Tabla 1]

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo comparativo 1
Glucosilglicerol (*1)	3	10	-
Solución salina fisiológica	97	90	-
Solución acuosa de hialuronato de sodio al 0,1 % (*2)	-	-	100

*1: COSARTE-2G (nombre comercial, fabricado por Toyo Sugar Refining Co., Ltd.)

* 2: solución oftálmica de Hyalein al 0,1 % (nombre comercial, fabricado por Santen Pharmaceutical Co., Ltd.)

<Método de prueba>

10 Se indujo anestesia general con uretano en seis conejos blancos de Nueva Zelanda hembra sin anomalía en los ojos, y se colocó un espéculo en el párpado sobre los dos ojos de cada conejo para abrir los párpados por la fuerza. Los conejos se dividieron en tres grupos, cada uno formado por dos conejos. A las 4 horas después de abrir los párpados, a cada conejo, se administraron 50 μ L de solución salina fisiológica como control por instilación en el ojo izquierdo y 50 μ L de cada una de las soluciones oftálmicas de los Ejemplos 1 a 2, y se administró el Ejemplo Comparativo 1 por instilación en el ojo derecho. Los párpados se mantuvieron abiertos durante 3 horas adicionales a partir de entonces, y a las 7 horas después del inicio de la prueba (apertura de los párpados), se instiló una solución de azul de metileno al 2 % para teñir una región en la que se causó un trastorno epitelial de la córnea debido a la apertura forzada de los párpados, y luego, los ojos se enjuagaron con solución salina fisiológica. Después de matar a los conejos bajo anestesia, se extirpó la córnea y se realizó la extracción durante la noche con 2 mL de una solución de extracción (acetona/una solución acuosa de sulfato de sodio saturado = 7/3 (vol/vol)). Al día siguiente, se midió una absorbancia a una longitud de onda de 660 nm. Se realizó el mismo tratamiento para el caso de solución salina fisiológica. En la Fig. 1, se muestra un valor promedio de la absorbancia en cada grupo. Incidentalmente, como en el caso de la solución salina fisiológica, se muestra un valor promedio para 6 conejos.

25 La Fig. 1 muestra una absorbancia a una longitud de onda de 660 nm, y un valor más alto indica una mayor gravedad del trastorno queratoconjuntival. Como se desprende de la Fig. 1, se encontró que las soluciones oftálmicas de los Ejemplos 1 a 2 pueden aliviar significativamente el trastorno queratoconjuntival en comparación con la solución oftálmica del Ejemplo comparativo 1. Además, incluso en comparación con solución salina fisiológica, las soluciones oftálmicas de los Ejemplos 1 a 2 pueden aliviar el trastorno queratoconjuntival, y además, en comparación con la solución oftálmica del Ejemplo 1, la solución oftálmica del Ejemplo 2 tiene un mayor efecto de alivio de un trastorno queratoconjuntival, y por lo tanto, se encontró que, como la concentración de glucosilglicerol se incrementa, se puede obtener un mayor efecto.

Aplicabilidad industrial

35 El agente protector para la queratoconjuntiva y el agente supresor para un trastorno queratoconjuntival de la invención tienen un excelente efecto para aliviar un trastorno queratoconjuntival y, por lo tanto, son útiles como agente protector para la queratoconjuntiva y un agente supresor para un trastorno queratoconjuntival para suprimir un trastorno queratoconjuntival causado por secado o por otras afecciones como se indica en las reivindicaciones, y para proteger la queratoconjuntiva.

40

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un agente protector para su uso como producto farmacéutico en el tratamiento de una queratoconjuntiva o un agente supresor para su uso como producto farmacéutico en el tratamiento de un trastorno queratoconjuntival, que comprende glucosilglicerol como principio activo, **caracterizado por que** el agente es para su uso en la protección de la queratoconjuntiva contra una enfermedad endógena del síndrome de Sjögren, síndrome de Stevens-Johnson o síndrome de sequedad ocular (ojos secos) o una enfermedad exógena debida a poscirugía, un fármaco, una lesión o el uso de lentes de contacto o la supresión del trastorno queratoconjuntival debido a dichas enfermedades.
- 10 2. El agente protector o el agente supresor para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** el glucosilglicerol se selecciona entre glucósido de 1- α -glicerilo, glucósido de 2- α -glicerilo, glucósido de 1- β -glicerilo, glucósido de 2- β -glicerilo y cualquier mezcla de los mismos.
- 15 3. El agente protector o el agente supresor para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** el glucosilglicerol está contenido en el agente en una cantidad del 0,01 al 80 % en masa.
- 20 4. El agente protector o el agente supresor para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado por que** el glucosilglicerol está contenido en el agente en una cantidad del 0,01 al 10 % en masa.
- 25 5. El agente protector o el agente supresor para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** dicho agente protector se aplica a la córnea y la conjuntiva.
- 30 6. Una preparación farmacéutica para administración tópica oftálmica que comprende el agente protector o el agente supresor de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en la protección de la queratoconjuntiva contra una enfermedad endógena del síndrome de Sjögren, síndrome de Stevens-Johnson o síndrome de sequedad ocular (ojos secos) o una enfermedad exógena debida a poscirugía, un fármaco, una lesión o el uso de lentes de contacto o la supresión del trastorno queratoconjuntival debido a dichas enfermedades.
7. Una formulación de colirio que comprende el agente protector o el agente supresor de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en la protección de la queratoconjuntiva contra una enfermedad endógena del síndrome de Sjögren, síndrome de Stevens-Johnson o síndrome de sequedad ocular (ojos secos) o una enfermedad exógena debida a poscirugía, un fármaco, una lesión o el uso de lentes de contacto o la supresión del trastorno queratoconjuntival debido a dichas enfermedades.

Fig. 1

