



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 253 744**

⑤① Int. Cl.⁷: **A61K 31/19**
A61K 31/38
A61P 27/00

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **95906760 .4**

⑧⑥ Fecha de presentación : **03.01.1995**

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **0749303**

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **27.12.1996**

⑤④ Título: **Método de tratamiento para trastornos del ojo.**

③⑩ Prioridad: **12.01.1994 US 180482**

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.06.2006

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.06.2006

⑦③ Titular/es: **Duke University**
230 North Building
Research Drive, Box 90083
Durham, North Carolina 27708-0083, US

⑦② Inventor/es: **Epstein, David, L.**

⑦④ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 253 744 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

Método de tratamiento para trastornos del ojo.

Esta invención se hizo, al menos en parte, con ayuda del Instituto Nacional del Ojo de los Institutos Nacionales de la Salud (Beca N° EY01894). El Gobierno tiene ciertos derechos en la invención.

Campo técnico

La presente invención se refiere, en general, a métodos para tratar trastornos del ojo y en particular a métodos para tratar enfermedades caracterizadas por presión intraocular elevada (hipertensión ocular), tales como glaucoma. La invención además se refiere a compuestos y a composiciones, adecuados para su uso en tales métodos.

Antecedentes

El glaucoma es una enfermedad del ojo que se caracteriza por una elevación en la presión intraocular. La elevación de la presión resulta de una deficiencia en la salida de humor acuoso de la cámara anterior del ojo vía la malla trabecular (véase Tripathi *et al.*, Drug Develop. Res. 27:191 (1.992)). Los tratamientos para el glaucoma se centran en disminuir la presión intraocular y de ese modo evitar el daño al nervio óptico. El glaucoma dejado sin tratar puede conducir a ceguera.

Se han usado numerosos agentes para el tratamiento del glaucoma, sin embargo, muchos están acompañados por efectos secundarios no deseables, tales como dolor ocular y alergia localizada.

Los ejemplos de tales agentes incluyen: amina adrenérgica, epinefrina e inhibidores de la colina esterasa. Aunque se usa típicamente aplicación tópica, la absorción de al menos algunos de estos compuestos puede dar como resultado efectos sistémicos adversos incluyendo dolores de cabeza, náuseas y similares.

En la patente de EE.UU. 4.757.089 se describe un tratamiento para el glaucoma que implica la administración al ojo de ácido etacrínico o análogos del mismo que reaccionan con grupos sulfhidrilo de la malla trabecular del ojo. Erickson-Lamy *et al.* (Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 33: 2.631 (1.992)) han indicado que el ácido etacrínico, que actúa vía un mecanismo reactivo de SH, induce a cambios del citoesqueleto que dan como resultado los efectos fisiológicos observados en la posibilidad de salida. En la patente internacional WO 92/16199 se describe una mejora en el método descrito en la patente de EE.UU. 4.757.089 que implica el uso de agentes que enmascaran el sitio reactivo de sulfhidrilo a medida que el fármaco pasa al ojo. El agente enmascarante se disocia en el ojo liberando de ese modo el sitio reactivo de sulfhidrilo para la interacción con la malla trabecular. El uso de tales agentes enmascarantes evita los efectos secundarios (tales como edema corneal) que tiene lugar en ausencia de los enmascaramientos. (Véase también Epstein *et al.*, Current Eye Res. 11:253 (1.992)).

La presente invención proporciona una propuesta adicional al tratamiento del glaucoma. El presente método implica el uso de compuestos que incrementan la salida de humor acuoso pero no son reactivos de SH. El mecanismo de acción de los compuestos presentes parecería así distinto del del ácido etacrínico y los análogos del mismo descritos en la patente de EE.UU. 4.757.089 y la patente internacional WO 92/16199.

Es un objeto general de la invención proporcionar un método para tratar trastornos del ojo.

Es un objeto específico de la invención proporcionar un método para tratar el glaucoma o presión ocular elevada, incrementando la salida de humor acuoso.

Es otro objeto de la invención proporcionar un método para prevenir el comienzo del glaucoma, por ejemplo, siguiendo al tratamiento quirúrgico de cataratas.

Es un objeto adicional de la invención proporcionar compuestos y composiciones adecuados para su uso para prevenir o tratar el glaucoma o presión ocular elevada y proporcionar medios de envase que los incluya.

La presente invención proporciona por lo tanto el uso de un derivado de ácido fenoxiacético, no reactivo de sulfhidrilo, que incrementa la salida de humor acuoso en la fabricación de un medicamento para disminuir la presión intraocular en un ojo de un animal de sangre caliente con necesidad de tal tratamiento. El derivado se administra típicamente por vía tópica a dicho ojo. Alternativamente, el derivado se puede inyectar en dicho ojo o tejido circundante. Preferiblemente el derivado se inyecta en la cámara anterior o malla trabecular de dicho ojo.

En una realización adicional la invención proporciona el uso de un derivado de ácido fenoxiacético, no reactivo de sulfhidrilo, que incrementa la salida de humor acuoso en la fabricación de un medicamento que previene, en un paciente, un trastorno caracterizado por una elevación en la presión intraocular. Típicamente, en la realización adicional, el derivado se administra por inyección intracameral en la cámara anterior de dicho ojo. Preferiblemente se administra por inyección en la malla trabecular de dicho ojo.

En una realización adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un derivado de ácido fenoxiacético, no reactivo de sulfhidrilo, que incrementa la salida de humor acuoso y un portador farmacéuticamente aceptable, en el que dicha composición está en la forma de un ungüento, una crema o un gel.

Los objetos y las ventajas adicionales de la presente invención estarán claros a partir de la descripción que sigue.

La presente invención se refiere a métodos para prevenir y tratar trastornos del ojo caracterizados por presión intraocular elevada, en particular, glaucoma. El presente método da como resultado un incremento en la salida de humor acuoso y así una reducción en la presión intraocular que puede ser perjudicial para el nervio óptico.

Compuestos adecuados para uso en el presente método incluyen derivados de ácido fenoxiacético, no reactivos de SH, tales como los agentes antihipertensivos indacrinona y ticinafeno, así como derivados no reactivos de SH de los mismos que incrementan la salida de humor acuoso. Se puede evaluar la no reactividad de SH, como se describe en los Ejemplos a continuación, administrando los compuestos en asociación con cisteína. La cisteína, que contiene un grupo sulfhidrilo reactivo, se ha mostrado en estudios previos que es ineficaz en influenciar la salida de humor acuoso. Cuando se administra en asociación con ácido etacrínico, sin embargo, la cisteína bloquea la capacidad de ese compuesto para incrementar la posibilidad de salida, indicando así que el ácido etacrínico ejerce sus efectos por un mecanismo relacionado con sulfhidrilo (véase la patente de EE.UU. 4.757.089). (Véase también Epstein *et al.*, Current Eye Res. 11:253 (1.992))

y Tingey *et al.*, Arch. Ophthal. 110:699 (1.992)). La cistefina usada en asociación con derivados de ácido fenoxiacético, no reactivos de sulfhidrilo, no bloquea la capacidad de estos compuestos para incrementar la posibilidad de salida (véanse los Ejemplos).

Los compuestos adecuados para uso en la invención tienen un margen de seguridad de al menos 2,0 y ventajosamente, al menos 4,0. Ese margen se mide como la relación de la dosis de una salida de humor acuoso que incrementa compuesto que produce efectos secundarios inaceptables y la dosis que produce un incremento clínicamente significativo en la salida de humor acuoso en un paciente que padece glaucoma de ángulo abierto avanzado. Los compuestos adecuados para uso en el método presente no producen alteraciones perjudiciales permanentes o a largo plazo, en el ojo.

Los compuestos de la invención se pueden formular en composiciones adecuadas para administración tópica. Tales composiciones toman típicamente la forma de soluciones acuosas que se administran gota a gota al ojo. Alternativamente, se pueden formular los compuestos en geles, ungüentos o cremas que se pueden aplicar por vía tópica al tejido que rodea al ojo. También se pueden formular los compuestos de la invención en soluciones estériles para su administración por inyección intracameral en la cámara anterior del ojo, por ejemplo, en el momento del tratamiento quirúrgico de las cataratas para evitar el comienzo posoperatorio del glaucoma. También puede ser eficaz la administración por inyección directa en la malla trabecular del ojo (por medio de ejemplo, véase Melamed *et al.*, Am. J. Ophthal. 113:508 (1.992)). Los compuestos de la invención también se pueden administrar al ojo por iontoforesis (véase, por ejemplo, Grossman and Lee, Ophthalmology 96: 724 (1.989); Sarraf *et al.*, Amer. J. Ophthal. 115:748 (1.993); Sarraf *et al.*, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 34 (ARVO Suppl): 1.491 (1.993)). También se considera la administración sistémica de los compuestos de la invención, bien administración oral o administración intravenosa. En el caso de administración oral, una composición adecuada es la forma de dosis unitaria y es una píldora, cápsula, comprimido o similar. Las composiciones adecuadas para administración intravenosa se formulan típicamente como soluciones estériles.

Cualquiera que sea el modo de administración, las composiciones de la invención incluyen, como agente activo, el derivado de ácido fenoxiacético no reactivo de SH y un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones de la invención también pueden incluir agentes que fomenten o exalten la distribución, tales como tensioactivos y agentes humectantes, siendo uno de tales agentes el benzalconio. Las composiciones también pueden incluir conservantes que prolonguen el tiempo de durabilidad.

La cantidad de agente activo que se tiene que incluir en la composición variará con el derivado de ácido fenoxiacético, con la pauta posológica usada y con el efecto buscado. Las concentraciones preferidas se pueden determinar fácilmente. Asimismo, se puede determinar la cantidad óptima de derivado de ácido fenoxiacético que se tiene que administrar a cualquier paciente particular, sin excesiva experimentación.

Los compuestos y las composiciones de la invención se pueden proporcionar en diversos medios de envase. Las composiciones que se tienen que admi-

nistrar por vía tópica se pueden proporcionar como soluciones estériles en un medio de envase que facilite la administración de la solución al ojo en gotas. Por ejemplo, el medio de envase puede incluir una salida que permita la distribución de gotas directamente o alternativamente, el medio de envase puede incluir un medio cuentagotas independiente asociado de manera reversible con el mismo. Las composiciones que se tienen que administrar por vía tópica, que se formulan como cremas, geles o ungüentos, se pueden proporcionar en medios de envase que faciliten la administración al ojo o tejido circundante. Las composiciones que se tienen que administrar por inyección, por vía intravenosa o en el ojo o tejido circundante, se pueden proporcionar como soluciones en medios de envase estériles.

Los compuestos y las composiciones de la invención son adecuados para uso en cualquier mamífero que padezca glaucoma. Al tiempo que el tratamiento de seres humanos es el centro de la invención, también se considera el uso veterinario.

Ciertos aspectos de la invención se describen en mayor detalle en los Ejemplos no limitantes que siguen. Las técnicas usadas en los Ejemplos se describen en uno o más de: Erickson-Lamy *et al.*, Invest. Ophthal. Vis. Sci. 33:2.631 (1.992), Epstein *et al.*, Invest. Ophthal. Vis. Sci. 22:752 (1.982) y Epstein *et al.*, Invest. Ophthal. Vis. Sci. 20:625 (1.981). Los estudios previos con ácido etacrínico han demostrado que los resultados obtenidos usando el modelo de ojo bovino referido en estas publicaciones (y en los Ejemplos a continuación) son predecibles de efectos comparables *in vivo* (por ejemplo, en monos).

Ejemplos

Los protocolos experimentales que siguen se utilizan en los Ejemplos específicos expuestos a continuación:

Se obtuvieron ojos de vaca extraídos de un matadero comercial local, se enfriaron inmediatamente y se perfundieron después en veinticuatro horas usando una técnica de perfusión a presión constante, clásica. Se usaron para cada experimento parejas de ojos de un único animal y se sometieron a la misma manipulación excepto el fármaco experimental en el ojo experimental de perfusión. En pocas palabras, se retiró de cada ojo un botón de trefina de la córnea central, de 5 mm. Se llevó a cabo iridotomía radial para evitar la profundización artificial de la cámara anterior durante la perfusión. La cámara anterior se irrigó poco a poco después con medio de perfusión para retirar pigmento que se podría haber liberado por la iridotomía. Después se puso un ajuste de acero inoxidable de Grant en la córnea y se conectó por tubos de polietileno de calibre veintitrés al depósito de fluido del aparato de perfusión.

El medio de perfusión fue solución de sal tamporada de fosfato, de Dulbecco (PBS, por sus siglas en inglés). (Grand Island Biological Company, Grand Island, NY) con glucosa 5,5 mM añadida. Todas las soluciones se filtraron por un filtro Nuclepore de 0,2 μ m.

Se determinó el valor del flujo inicial después de que se hubieron perfundido los ojos durante una hora, que permitió tiempo suficiente para conseguir la estabilidad adecuada. Se retiró el ajuste corneal y se vació poco a poco la cámara anterior y se llenó con medio de perfusión fresco con fármaco añadido o solución de blanco. Se reemplazó el ajuste corneal y se

perfundió el ojo durante unas cinco horas adicionales. La posibilidad de salida (flujo/presión) se calculó al final del experimento y se comparó con la línea de referencia inicial después de la hora inicial (pre-fármaco, ambos ojos recibieron medio de perfusión de control durante la primera hora). El cambio en el ojo experimental se comparó con el cambio en el ojo de control asociado por un ensayo T por parejas. Los ojos de control se trataron de manera similar excepto que se añadió una cantidad osmóticamente equivalente de cloruro de sodio, al medio de perfusión, en lugar del fármaco. Todas las perfusiones se llevaron a cabo a 22° centígrados y la presión de perfusión fue 15 mm de mercurio.

Ejemplo I

Tratamiento de Ojos Bovinos con Indacrinona

Se perfundieron diez parejas de ojos de vaca extraídos, con indacrinona 0,125 mM frente a blanco de control. Las posibilidades de salida de la línea de referencia (microlitros por minuto por milímetro de mercurio de presión) fueron $2,35 \pm 0,20$ (SEM) en el ojo de control frente a $2,21 \pm 0,19$ en el ojo de indacrinona experimental. Al final del experimento, la posibilidad de salida había aumentado $43\% \pm 6\%$ en el ojo de control, frente a $113\% \pm 24\%$ en el ojo tratado de indacrinona. Esto fue estadísticamente significativo a $p < 0,01$.

En una serie de experimentos independientes, seis parejas de ojos de vaca se perfundieron con indacrinona 0,125 mM más cisteína 0,625 mM (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO) frente a control manipulado de blanco. El control contenía una cantidad osmóticamente equivalente de cloruro de sodio. En

estas seis parejas de ojos, la posibilidad de salida fue $2,25 \pm 0,09$ en los ojos de control y $2,42 \pm 0,23$ en los ojos tratados de indacrinona/cisteína, experimentales. Al final del experimento, la posibilidad de salida había aumentado $52\% \pm 7$ en el ojo de control y $91\% \pm 8$ en los ojos de indacrinona/cisteína experimentales. El ensayo T por parejas indicó que éste fue un incremento altamente significativo en posibilidad de salida con un valor de p menor que 0,005.

Ejemplo II

Tratamiento de Ojos Bovinos con Ticinafeno

Se perfundieron seis parejas de ojos de vaca con ticinafeno 0,125 mM frente a blanco. La posibilidad de salida de la línea de referencia fue $2,28 \pm 0,24$ en los ojos de control y $1,87 \pm 0,41$ en los ojos de ticinafeno experimentales. Al final del periodo de perfusión, la posibilidad de salida había aumentado $50\% \pm 20\%$ en los ojos de control y $102\% \pm 23\%$ en los ojos tratados de ticinafeno experimentales. El valor p indicó una significación a menos de 0,025.

En un experimento independiente, seis parejas adicionales de ojos de vaca se perfundieron con ticinafeno 0,125 mM con cisteína 0,625 mM añadida frente a ojos tratados con blanco (cloruro de sodio añadido). La posibilidad de salida de los ojos de control fue $3,12 \pm 0,18$ y la posibilidad de salida experimental fue $3,19 \pm 0,11$. Al final del periodo de perfusión los ojos de control habían aumentado $32\% \pm 11\%$ mientras los ojos de ticinafeno 0,125 mM/cisteína 0,625 mM habían aumentado $80\% \pm 9\%$. Esto fue altamente significativo con un valor de p menor que 0,01, que indica un incremento de posibilidad con esta asociación.

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Uso de un derivado de ácido fenoxiacético, no reactivo de sulfhidrilo, que incrementa la salida de humor acuoso, en la fabricación de un medicamento para disminuir la presión intraocular en un ojo de un animal de sangre caliente con necesidad de tal tratamiento.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho derivado se administra por vía tópica a dicho ojo.

3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que dicho derivado se inyecta en dicho ojo o tejido circundante.

4. Uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicho derivado se inyecta en la cámara anterior o malla trabecular de dicho ojo.

5. Uso de un derivado de ácido fenoxiacético, no reactivo de sulfhidrilo, que incrementa la salida de humor acuoso, en la fabricación de un medicamento que previene, en un paciente, un trastorno **caracterizado** por una elevación en la presión intraocular.

6. Uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicho derivado se administra por inyección intracamerar en la cámara anterior de dicho ojo.

7. Uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicho derivado se administra por inyección en la malla trabecular de dicho ojo.

8. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho derivado es indacrinona o un análogo no reactivo de sulfhidrilo del mismo que incrementa la salida de humor acuoso.

9. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho derivado es tircinafeno o un análogo no reactivo de sulfhidrilo del mismo que incrementa la salida de humor acuoso.

10. Una crema, un gel o un ungüento que se puede administrar directamente al ojo o tejidos circundantes y que comprende un derivado de ácido fenoxiacético, no reactivo de sulfhidrilo, que incrementa la salida de humor acuoso y un portador farmacéuticamente aceptable.

11. Una crema, un gel o un ungüento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho derivado es como se define en las reivindicaciones 8 ó 9.

12. Una crema, un gel o un ungüento de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, en que la crema, el gel o el ungüento también comprende un tensioactivo y/o un agente humectante.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65