



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 276 906**

51 Int. Cl.:
A61P 27/04 (2006.01)
A61K 31/716 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Número de solicitud europea: **02425379 .1**
86 Fecha de presentación : **10.06.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1421974**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **26.05.2004**

54 Título: **Solución oftálmica que contiene carboxi metilo beta-1,3 glucano.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.07.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.07.2007

73 Titular/es: **D.M.G. Italia S.R.L.**
Via Laurentina Km. 26,700
00040 Pomezia RM, IT

72 Inventor/es: **Mercuri, Luigi**

74 Agente: **Morgades Manonelles, Juan Antonio**

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

Solución oftálmica que contiene carboxi metilo beta-1,3 glucano.

5 La presente invención se refiere al campo de las sustancias farmacéuticas y más especialmente se refiere a la preparación de una solución oftálmica que contiene glucano, que puede: aumentar la hidratación y lubricación de la córnea, facilitar los procesos de regeneración, proteger la córnea de los efectos nocivos de las radiaciones solares y que tiene efectos inmunoestimuladores.

10 Como es bien sabido, la córnea es la lente del sistema óptico ocular, de hecho puede refractar la luz y dirigirla hacia las estructuras de percepción visual de la retina y, junto con el cristalino, es responsable del enfoque de las imágenes. La histología y metabolismo de la córnea son responsables del mantenimiento de la elevada transparencia de la córnea necesaria para realizar sus funciones específicas.

15 La córnea posee la siguiente estructura histológica, en donde pueden distinguirse tres capas:

- un epitelio pavimentoso multiestratificado situado en la membrana basal;
- un estroma conectivo formado por una matriz de mucopolisacáridos, fibras de colágeno y queratinocitos;
- un endotelio de una sola capa con una elevada actividad metabólica.

20 La composición química de la córnea es la siguiente: 80% agua, 16% proteínas, especialmente colágeno, 4% mucopolisacáridos, lípidos y sales minerales.

25 En particular, los mucopolisacáridos, que representan el principal constituyente de la matriz conectiva, son cadenas poliméricas lineales de aminoazúcares: glucosamina y galactosamina. Los mucopolisacáridos pueden clasificarse del siguiente modo:

- mucopolisacáridos ácidos, poseen una carga negativa debido a la presencia de residuos de ácidos urónicos y de sulfatos (es decir, queratán sulfato, condroitina y sulfato de condroitina), pueden fijar cationes, que unen muchas moléculas de agua y que ayudan a la cohesión de las fibras de la matriz;
- mucopolisacáridos estructurales neutros, es decir, queratoglucosaminoglucano (KGAG) que es el principal componente del cemento que une las moléculas de tropocolágeno de la matriz.

30 Beta-1,3-glucanos, que son los componentes fundamentales de las paredes celulares de hongos saprofitos, patógenos y algunas bacterias, han provocado un gran interés científico. De hecho, se sabe que dichas moléculas pueden activar las defensas del huésped ya que interactúan con receptores específicos de la membrana plasmática de células inmunes competentes tales como macrófagos y monocitos.

35 En particular, se ha demostrado que el betaglucano de la levadura de panificación *S. Cerevisiae*, puede inhibir la fagocitosis monocítica humana de partículas de antígenos, debido a que se une a los receptores anteriormente mencionados provocando una disponibilidad reducida del receptor para una respuesta fagocítica posterior a los activadores en partículas. (Joyce K. CZOP y K. Frank Austen, 1985, The J. of Immunol., 134 (4), 2588-2593). Recientemente, se ha demostrado que el betaglucano puede unirse a la superficie de células que no son inmunocompetentes, es decir, NHDF (fibroblasto dérmico humano normal, en sus siglas en inglés), (Kougias, P., et to the., 2001, Infection and Immunity, 69(6), 3933-3938).

40 Se han demostrado otros efectos de beta-1,3-glucano, como por ejemplo, su capacidad de inducir la curación de heridas (WO 90/12564A; EP-A-0 819 703). De hecho, su administración tópica o intravenosa tiene como resultado la curación de heridas debido a la estimulación del metabolismo de los macrófagos. Además, los propios macrófagos inducen la migración de fibroblastos y la proliferación y síntesis del colágeno y la angiogénesis local (Browder W., et al., 1988, Surgery, 104 (2), 224-230).

45 Se han realizado diversos ensayos para evaluar el uso de los beta-1,3-glucanos para la preparación de productos para su administración tópica. Se ha demostrado que los glucanos insolubles pueden tener efectos tóxicos no deseados y en consecuencia se ha identificado una forma soluble en agua del beta-1,3-glucano: Carboximetil-betaglucano (CMG), que puede utilizarse fácilmente y de forma segura en productos farmacéuticos y cosméticos. Particularmente, CMG ha demostrado la capacidad de inducir la proliferación celular *in vitro* y de reducir el estrés oxidativo provocado por los rayos UV. Ensayos realizados *in vivo*, aplicando emulsiones de aceite en agua o hidrogel que contenían CMG en un porcentaje del 0,04 al 0,4% en la piel de los pacientes, han demostrado que dichos preparados pueden aumentar la humedad de la piel, la proliferación celular y la renovación de los tejidos y, además, inhiben la oxidación de escualeno (principal componente lipídico del sebo) y su posterior liberación de radicales libres inducida por los rayos UV (Zulli F., et to the., 1996, Cosmetics & Toiletries, 111 (12), 91-96; Zugli et al., 1994, Cosmetics & Toiletries, 131-136; Zulli et al., 1998, Intl. J. Cosmetic Sci., 20(2), 79-86; WO 00/54747; WO 99/41282; Pellegrini et al., 1999, J. Cell. Biol., 145(4), 769-782; WO 01/37851).

En el campo oftálmico específico, se ha centrado un interés especial, hasta ahora, en la preparación de las llamadas "lágrimas artificiales", es decir, soluciones acuosas que pueden simular la función del fluido lacrimal usadas para mantener y/o restablecer la lubricación natural del ojo. Hasta ahora, dichos preparados contienen ciertos tipos de polisacáridos que no pueden activar su propia síntesis con los queratinocitos corneales.

Otros estudios realizados sobre diferentes tipos de preparados, que se utilizarán con el objeto anteriormente mencionado, han demostrado que las soluciones oftálmicas que contienen carboximetil betaglucano soluble en agua, poseen muchas características favorables en comparación con los preparados realizados hasta ahora, que contienen otros tipos de polisacáridos.

De hecho, los ensayos experimentales que han conducido a la definición del preparado, asunto de la presente invención, subrayaban que el carboximetil betaglucano aumenta directa e indirectamente la lubricación e hidratación de la córnea. Más precisamente, CMG no es solo un lubricante por sí mismo, sino que puede, al mismo tiempo, estimular la proliferación de queratinocitos corneales, que son las células responsables de la síntesis de los mucopolisacáridos. Así, se mejora de forma extraordinaria la capacidad de inducir la lubricación ocular. Además de este efecto no esperado, están presentes características complementarias: es decir, actividades antioxidantes y de inmunoestimulación y estimulación de la regeneración de los tejidos debido a los fibroblastos.

Los experimentos han conducido a la siguiente composición preferida para el estímulo inmune, preparación de regeneración y rehidratación según la presente invención, en la forma de una solución acuosa para uso oftálmico que contiene del 0,2% al 2% de carboximetil beta-1,3-glucano (CMG) que contiene más preferiblemente 0,5% de CMG y, más preferiblemente con la siguiente composición (Tabla I).

TABLA I

Carboximetil beta-1,3-glucano (CMG)	0,5%
Glicinato de N-Hidroximetil	0,001%
Edetato de sodio	0,1%
Solución isotónica (pH 7,2)	csp

La preparación inmunoestimuladora en una dosis de 15 ml tiene la siguiente composición (TABLA II):

TABLA II

Carboximetil beta-1,3-glucano (CMG)	80 μ l
Glicinato de N-Hidroximetil	0,2 μ l
Edetato de sodio	15 μ l
Solución isotónica (pH 7,2)	csp

En la Tabla III que sigue a continuación, referida a 100 ml del producto en forma de solución acuosa, se indica el rango de concentraciones (porcentaje) del carboximetil betaglucano farmacológicamente activo, manteniéndose sustancialmente sus efectos terapéuticos.

TABLA III

Carboximetil beta-1,3-glucano (CMG)	0,2% + 2%
-------------------------------------	-----------

En conclusión, el preparado objeto de la presente invención puede usarse ventajosamente para mejorar los procesos de regeneración del epitelio corneal, para aliviar la hipersensibilidad corneal producida por lesiones traumáticas de naturaleza postquirúrgica o producida por la exposición prolongada a los rayos solares o a las radiaciones emitidas por terminales de vídeo.

REIVINDICACIONES

1. El uso de carboximetil beta-1,3-glucano para la preparación de una composición farmacéutica para uso oftálmico para mejorar la lubricación ocular indirecta y para fomentar el proceso de regeneración.

2. Composición farmacéutica para uso oftálmico que mejora la lubricación ocular indirecta y fomenta el proceso de regeneración en donde ésta contiene carboximetil beta-1,3-glucano (CMG) en solución acuosa.

3. Composición farmacéutica para uso oftálmico según la reivindicación 2 que contiene carboximetil beta-1,3-glucano (CMG) en solución acuosa en un porcentaje del 0,2% al 2%.

4. Composición farmacéutica para uso oftálmico según las reivindicaciones 2 y 3 que contiene el 0,5% de carboximetil beta-1,3-glucano.

5. Composición farmacéutica para uso oftálmico que mejora la lubricación ocular indirecta y fomenta el proceso de regeneración que tiene la siguiente composición:

Carboximetil beta-1,3-glucano (CMG)	0,5%
Glicinato de N-Hidroximetil	0,001%
Edetato de sodio	0,1%
Solución isotónica (pH 7,2)	csp

6. Composición farmacéutica para uso oftálmico según las reivindicaciones 2, 3, 4 y 5 capaz de mejorar la hidratación corneal y la lubricación indirecta.

7. Composición farmacéutica para uso oftálmico según las reivindicaciones 2, 3, 4 y 5 que tiene efectos inmunoestimuladores.

8. Composición farmacéutica para uso oftálmico según las reivindicaciones 2, 3, 4 y 5 capaz de inducir la regeneración del epitelio corneal.

9. Composición farmacéutica para uso oftálmico según las reivindicaciones 2, 3, 4 y 5 capaz de proteger la córnea de la radiación solar.