



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 362 604**

② Número de solicitud: 200931242

⑤ Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 38/31 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

② Fecha de presentación: **22.12.2009**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **08.07.2011**

④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
08.07.2011

⑦ Solicitante/s: **BCN PEPTIDES, S.A.**
Polígono Industrial Els Vinyets-Els Fogars
Ctra. Comarcal 244, Km. 22
08777 Sant Quintí de Mediona, Barcelona, ES

⑦ Inventor/es: **Ponsati Obiols, Berta;**
Farrera Sinfreu, Joseph;
Fernández Carneado, Jimena;
Gómez Caminals, Marc;
Hernández Pascual, Cristina;
Jordana i Lluch, Ribera y
Simó Canonge, Rafael

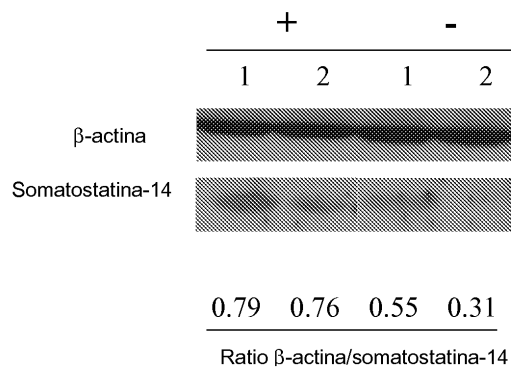
⑦ Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

⑤ Título: **Formulación tópica oftálmica de péptidos.**

⑤ Resumen:

Formulación tópica oftálmica de péptidos y su uso para el tratamiento y/o prevención local de enfermedades oculares, preferentemente enfermedades del segmento posterior del ojo.

Figura 1



ES 2 362 604 A1

DESCRIPCIÓN

Formulación tópica oftálmica de péptidos.

5 **Campo de la invención**

La presente invención pertenece al campo de la medicina, y en particular se refiere a una formulación farmacéutica en forma de composición tópica oftálmica de somatostatina y análogos de somatostatina.

10 **Antecedentes de la invención**

Las patologías de la retina y el cuerpo vítreo son causas principales de ceguera, y entre ellas destacan la retinopatía diabética y la degeneración macular asociada con la edad.

15 Aunque hay referencias en el estado de la técnica del potencial uso de somatostatina y análogos, en el tratamiento de enfermedades del segmento posterior del ojo, basadas en la evidencia de la sobreexpresión de receptores de somatostatina en estas patologías, no hay ejemplos claros de un efecto terapéutico.

20 Recientemente se ha descrito la presencia de somatostatina endógena y de receptores de somatostatina en distintas partes del ojo humano. Así por ejemplo, los receptores de somatostatina sstr1, sstr2 y sstr5 han sido detectados en las glándulas lacrimales, conjuntiva, córnea y conductos nasolacrimales [Minsel et al., *Endocrinology*, 2009, 150(5) : 2254-2263]. En el segmento posterior del ojo se ha descrito la presencia de genes correspondientes a los receptores de somatostatina sstr1, sstr2, sstr3, sstr4 y sstr5 en la retina, cuerpo ciliar y coroides en ojos humanos sanos [Klisovic et al., *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2001, 42(10) : 2193-2201], la presencia de mRNA de sstr2 y sstr3 en retina [van Hagen et al., *European Journal of Endocrinology*, 2000, 143 : S43-S51; Cervia et al., *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2008, 286 : 112-122] y también la presencia de somatostatina endógena en el humor vítreo y retina [Simó et al., *Diabetes Care*, 2002, 25(12) : 2282-2286]. También es conocido en el estado de la técnica que hay una menor expresión de somatostatina en retina en las primeras fases de la retinopatía diabética, posiblemente asociada a la neurodegeneración retiniana [Carrasco et al., *Diabetes Care*, 2007, 30(11) : 1-7].

30 Existen distintas vías de administración de fármacos para el tratamiento de enfermedades en el segmento posterior del ojo tales como sistémica, tópica, intraocular y periocular.

35 El documento WO 02/09739 A1 describe el uso de somatostatina o un análogo suyo para el tratamiento o prevención de desórdenes oculares. Entre las formas de administración nombradas en ese documento, la preferida es la administración sistémica parenteral, subcutánea o intramuscular, y no existen indicios en dicho documento de una formulación en forma de colirio para la administración de somatostatina o un análogo suyo. Sin embargo, en el caso de la administración sistémica es difícil alcanzar concentraciones terapéuticas en el segmento posterior del ojo debido a la barrera hemato-retiniana, que limita la penetración de fármacos en el ojo. Otra desventaja general de la administración sistémica es que su efecto no es local y no está dirigido en exclusiva al segmento posterior del ojo. Además, en el caso de somatostatina, serían necesarias dosis altas debido a su inestabilidad en sangre. En el caso del análogo octreotide distintos estudios clínicos han evaluado sus efectos mediante administración sistémica subcutánea, si bien los resultados no muestran un efecto terapéutico claro [Wegewitz et al., *Current Pharmaceutical Design*, 2005, 11 : 2311-2330; Palii et al., *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2008, 49(11) : 5094-5102].

45 Una alternativa a la baja disponibilidad en el segmento posterior del ojo de la ruta de administración sistémica es la administración local en el segmento posterior del ojo mediante inyecciones intraoculares e inyecciones perioculares como subconjuntiva, sub-Tenon y retrobulbar, o bien implantes subconjuntivales en dicho segmento [Geroski et al., *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2000, 41(5) : 961-964; Kiagiadaki et al. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2008, 49(7) : 3080-3089]. Sin embargo, estas formas de administración no son confortables para el paciente y presentan efectos secundarios cuya frecuencia aumenta si se realizan reiteradamente. Además en el caso de implantes, conllevan una intervención quirúrgica. Aunque este tipo de tratamientos han demostrado ser efectivos en estudios preclínicos, requieren la aplicación de inyecciones con regularidad lo que en ciertos casos provoca efectos secundarios como desprendimiento de retina, cataratas, rubeosis o endoftalmitis [Geroski et al., *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2000, 41(5) : 961-964; Herrero-Vanrell et al, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2007, 17(1) : 11-17; Robertson et al., *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 1997, 13(2) : 171-177].

60 Otra alternativa a las vías anteriores para la administración de fármacos en el ojo es la administración tópica ocular. Sin embargo, la vía tópica ocular, como vía de administración de un fármaco con diana en el segmento posterior del ojo, ha sido limitada hasta ahora debido a la estimación de que el porcentaje de sustancia activa capaz de alcanzar el segmento posterior resulta insignificante en la mayoría de los casos [Andrés-Guerrero et al., *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 2008, 83 : 683-686].

65 Dentro del estado de la técnica se han mencionado varias opciones para la administración tópica ocular de somatostatina y análogos. Así por ejemplo, el documento US 2005/074497 A1 describe un hidrogel que contiene un fármaco anti-angiogénico, como por ejemplo octreotide, para el tratamiento de enfermedades en el segmento posterior del ojo. El hidrogel se pone en contacto con el ojo mediante una lente de contacto o alternativamente se adhiere al ojo

ES 2 362 604 A1

mediante adhesivos o por intervención quirúrgica. En este documento queda explícitamente excluida la administración en forma de gotas en el ojo. Sin embargo, la administración a través de una lente de contacto conlleva un riesgo de infección en el ojo por patógenos y además no es tolerada en pacientes con elevada tensión ocular.

5 Otra posibilidad es la administración tópica en forma de pomada o ungüento en el interior del párpado. Sin embargo las pomadas tienden a ser poco confortables y disminuyen la agudeza visual debido a su excesiva viscosidad y lenta absorción.

Asimismo, el documento WO 99/24019 A1 describe una formulación seca, sólida, de distintos fármacos, entre ellos 10 somatostatina, que se reconstituye en una disolución líquida y se administra en forma de gotas oftálmicas. Aunque este documento no aporta ningún ejemplo de una formulación de somatostatina, ni ninguna indicación de éste u otro fármaco que llegue al segmento posterior del ojo aplicado mediante un colirio.

Por otro lado el documento US 5182258 A describe una formulación en forma de colirio que a través del sistema 15 nasolacrimal, se utiliza para la administración sistémica, donde el principio activo que se administra puede ser somatostatina, entre muchos otros. Sin embargo, nada se dice en este documento sobre la administración de éste u otro principio activo para el tratamiento de enfermedades en el segmento posterior del ojo. Lo mismo sucede para otras formulaciones del estado de la técnica donde se administra octreotide por vía tópica sin que se indique una posible aplicación para el tratamiento y/o prevención de enfermedades del segmento posterior del ojo [*Danesi et al., Clinical* 20 *Cancer Research, 1997, 3 : 265-272; Demir et al. Documenta Ophthalmologica, 2003, 107: 87-92*].

Así pues, existe en el estado de la técnica la necesidad de encontrar una forma de administración tópica ocular de somatostatina o un análogo suyo para el tratamiento y/o prevención local de enfermedades en el segmento posterior 25 del ojo que resuelva conjuntamente los problemas de comodidad para el paciente y baja disponibilidad terapéutica en una formulación farmacéuticamente aceptable.

El objeto de la presente invención es una formulación farmacéutica líquida de administración tópica en el ojo, de somatostatina o un análogo suyo, que llega al segmento posterior del ojo, se une a los receptores de somatostatina allí 30 presentes y que tiene aplicación para el tratamiento y/o prevención de enfermedades del segmento posterior del ojo que se benefician de la unión de somatostatina o sus análogos a los receptores de somatostatina.

Descripción de la invención

Sorprendentemente, la presente invención resuelve los problemas descritos anteriormente. En un primer aspecto, la 35 presente invención se refiere a un colirio que contiene un péptido caracterizado porque una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho péptido llega al segmento posterior del ojo.

En el contexto de la presente invención el término “colirio” se refiere a una formulación farmacéutica líquida que se administra en forma de gotas en la superficie externa del ojo y que tiene un efecto local en el segmento posterior 40 del ojo.

En el contexto de la presente invención el término “segmento posterior del ojo” incluye coroides, epitelio pigmentado retinal, retina, mácula, fovea, nervio óptico y humor vítreo.

45 En una realización particular, el péptido se selecciona de entre somatostatina o un análogo de somatostatina, preferentemente la somatostatina o el análogo de somatostatina se seleccionan del grupo formado por somatostatina-28, somatostatina-14, somatostatina-13, prosomatostatina, octreotide, lanreotide, vapreotide, pasireotide, seglitide, cortistatin y sus sales farmacéuticamente aceptables.

50 En otra realización particular, la concentración del péptido, preferentemente somatostatina o análogo de somatostatina, está entre 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y 10 mg/mL , preferentemente entre 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y 1 mg/mL .

En otra realización particular, el pH del colirio está entre 3 y 8, preferentemente entre 4 y 7. Para ajustar el pH 55 del colirio se añadirán los ácidos y/o bases conocidos por el experto en la materia para alcanzar los valores de pH anteriores.

En otra realización particular, el vehículo del colirio de la invención es una disolución acuosa isotónica, tal como la disolución isotónica de cloruro de sodio o de ácido bórico.

60 En otra realización particular, el colirio de la presente invención opcionalmente contiene un conservante. Un experto en la materia reconoce los agentes conservantes del estado de la técnica tales como cloruro de benzalconio, ácido benzoico, alquil parabenos, alquil benzoatos, clorobutanol, clorocresol, alcoholes cetílicos, alcoholes grasos como hexadecil alcohol, compuestos organometálicos de mercurio tales como acetato, nitrato o borato de fenilmercurio, diazolidinil urea, adipato de diisopropilo, dimetil polisiloxano, sales de EDTA, vitamina E y sus mezclas. 65

En otra realización particular, el colirio de la presente invención opcionalmente contiene un agente que aumenta la permeabilidad del péptido, preferentemente del péptido somatostatina o un análogo de somatostatina, al segmento posterior del ojo. Preferentemente el agente que aumenta la permeabilidad se selecciona del grupo formado por cloruro

ES 2 362 604 A1

de benzalconio, saponinas, ésteres alquílicos de ácidos grasos, pirrolidonas, polivinilpirrolidona, ácidos pirúvicos, ácidos piroglutámicos y sus mezclas, entre otros.

5 En un segundo aspecto, la presente invención se refiere al colirio de la presente invención para el tratamiento y/o prevención de enfermedades del segmento posterior del ojo. Preferentemente, el tratamiento y/o prevención de las enfermedades del segmento posterior del ojo se beneficia de la unión de somatostatina o sus análogos a los receptores de somatostatina. Más preferentemente, las enfermedades del segmento posterior del ojo se seleccionan del grupo formado por retinopatía diabética no-proliferativa, retinopatía diabética proliferativa, degeneración macular asociada con la edad, neovascularización de retina, retinopatía inducida por isquemia, retinopatía de la prematuridad, retinopatía de células falciformes, oclusión de la vena retinal, retinitis pigmentosa, neovascularización de coroides, uveítis, edema macular, edema macular cistoide. En el caso de somatostatina, su mayor estabilidad en el humor vítreo del segmento posterior del ojo respecto a su tiempo de semivida en suero favorece su acción a nivel local para el tratamiento y/o prevención de las enfermedades del segmento posterior del ojo citadas anteriormente.

15 Los siguientes ejemplos específicos que se proporcionan aquí sirven para ilustrar la naturaleza de la presente invención. Estos ejemplos se incluyen solamente con fines ilustrativos y no han de ser interpretados como limitaciones a la invención que aquí se reivindica.

20 Ejemplos

Ejemplo 1

Colirio que contiene somatostatina-14

25 Se preparó una composición farmacéutica de somatostatina en forma de colirio mediante la adición de 125 μ L de cloruro sódico al 0,9% sobre 5 mg de somatostatina-14.

30 Ejemplo 2

Evaluación de la concentración de somatostatina tópica oftálmica en retina

35 Se utilizaron ratones C57BL/6 de 8 semanas. La manipulación y cuidado de los animales se realizó siguiendo el protocolo del Institut de Recerca del Hospital Universitari Vall d'Hebron y las normativas internacionales de la Comunidad Económica Europea (orden 86/609/CEE) y de la A.R.V.O. (Association for Research in Vision and Ophthalmology). Los animales estuvieron en jaulas individuales en el estabulario en condiciones controladas de temperatura (20°) y humedad (60%), bajo ciclos constantes de luz-oscuridad de 12 horas y tuvieron libre acceso a comida y bebida. Se administró el colirio del ejemplo 1 de somatostatina-14 (1 gota de 5 μ L) en el ojo derecho y placebo (suero fisiológico) en el ojo izquierdo. Se administraron dos gotas por día, una por la mañana y otra por la tarde, durante 5 días. Los animales se sacrificaron mediante dislocación cervical bajo anestesia a las 2 horas de la última dosis. Inmediatamente después se extrajeron los globos oculares que se congelaron a -80° hasta su procesamiento. Se separó el segmento posterior (retina y humor vítreo) del resto del globo ocular mediante disección bajo lupa. La cantidad de somatostatina-14 en retina se determinó mediante Western blot. Las proteínas se extrajeron con la solución 50 mM Tris-HCl, pH 7,9, 300 mM KCl, 1,5 mM MgCl₂, 0,1% Nonidet P-40 y 20% glicerol que contenía CompleteTM protease inhibitor cocktail a 4°C durante 12 horas. Posteriormente se centrifugaron las muestras (12,000 rpm a 4°C) durante 10 min. Con las proteínas se realizó un Western blot con anticuerpos de conejo contra la somatostatina-14 (ab53165, abcam). Para normalizar la concentración de somatostatina-14 obtenida se utilizó como control β -actina. Los complejos específicos anticuerpo-antígeno fueron identificados usando anticuerpos de cabra contra IgG de conejo marcados con HRP o anticuerpos de conejo contra IgG de cabra junto con sustratos quemiluminiscentes (Pierce Biotechnology Inc., Rockford, Illinois, EEUU) mediante exposición en películas radiográficas. Se realizó un análisis densitométrico (Densitómetro GS-800. Bio-Rad Laboratories, Hercules, California, EEUU) y los resultados se expresan como unidades arbitrarias. La figura 1 muestra las retinas de 2 ratones (1 y 2) que recibieron somatostatina en ojo derecho (+) y placebo en el izquierdo (-). Como puede apreciarse la cantidad de somatostatina fue mayor en el ojo tratado en ambos animales. En ratones control, que recibieron placebo en ambos ojos, no se detectaron diferencias en la concentración de somatostatina entre ambos ojos.

60 Ejemplo 3

Estabilidad de somatostatina en humor vítreo humano y suero humano

La somatostatina se incubó con suero humano o humor vítreo humano al 90% a 37°C. Se extrajeron alícuotas a distintos tiempos de incubación. Se añadió acetonitrilo para precipitar las proteínas del suero, se centrifugó y el sobrenadante se filtró e inyectó en el RP-HPLC (Gradiente: 20-80% B en 30 min, B=0,07%TFA en acetonitrilo). Se analizó la desaparición del producto inicial utilizando el área correspondiente al producto inicial y se calculó el tiempo de semivida. El tiempo de semivida de somatostatina es de 2,7 h en suero y 64 h en humor vítreo.

ES 2 362 604 A1

REIVINDICACIONES

- 5 1. Colirio que contiene un péptido **caracterizado** porque una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho péptido llega al segmento posterior del ojo.
2. Colirio según la reivindicación 1, donde dicho péptido se selecciona de entre somatostatina o un análogo de somatostatina.
- 10 3. Colirio según la reivindicación 2, donde la somatostatina o el análogo de somatostatina se seleccionan del grupo formado por somatostatina-28, somatostatina-14, somatostatina-13, prosomatostatina, octreotide, lanreotide, vapreotide, pasireotide, seglitide, cortistatin y sus sales farmacéuticamente aceptables.
4. Colirio según la reivindicación 1, donde la concentración de dicho péptido está entre 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y 10 mg/mL .
- 15 5. Colirio según la reivindicación 1, donde el pH del colirio está entre 3 y 8.
6. Colirio según la reivindicación 1, donde el vehículo del colirio es una disolución acuosa isotónica.
- 20 7. Colirio según la reivindicación 1, que contiene un conservante.
8. Colirio según la reivindicación 1, que contiene un agente que aumenta la permeabilidad de dicho péptido.
- 25 9. Colirio según la reivindicación 1, para el tratamiento y/o prevención de enfermedades del segmento posterior del ojo.
10. Colirio según la reivindicación 9, donde el tratamiento y/o prevención se beneficia de la unión de somatostatina o un análogo de somatostatina a los receptores de somatostatina.
- 30 11. Colirio según la reivindicación 9, donde la enfermedad del segmento posterior del ojo se selecciona del grupo formado por retinopatía diabética no-proliferativa, retinopatía diabética proliferativa, degeneración macular asociada con la edad, neovascularización de retina, retinopatía inducida por isquemia, retinopatía de la prematuridad, retinopatía de células falciformes, oclusión de la vena retinal, retinitis pigmentosa, neovascularización de coroides, uveítis, edema macular, edema macular cistoide.

35

40

45

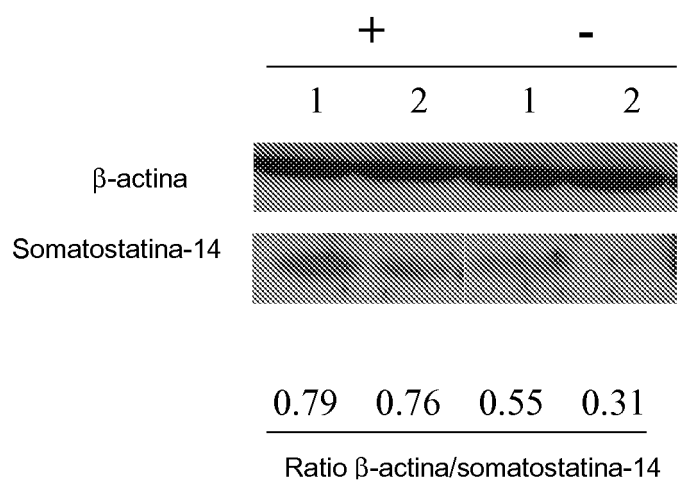
50

55

60

65

Figura 1





OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 200931242

②② Fecha de presentación de la solicitud: 22.12.2009

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	KOEVARY, STEVEN B. et al.; Accumulation of topically applied porcine insulin in the retina and optic nerve in normal and diabetic rats; Investig. Ophthalmol. Vis. Sci. 2002, volumen 43, número 3, páginas 797-804.	1,4-9,11
X	EP 1040837 A2 (ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM) 04.10.2000, párrafos [0010]-[0028], reivindicaciones 1-7,9-10.	1-7,9-11
A	WO 9924019 A1 (ORBON CORPORATION) 20.05.1999, página 3, línea 27 – página 4, línea 22; página 6, líneas 3-9.	1-11

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
09.05.2011

Examinador
N. Vera Gutiérrez

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K9/08 (2006.01)

A61K38/31 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, CAS, WPI, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, NPL

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 09.05.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 5, 7	SI
	Reivindicaciones 1-4, 6, 8-11	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-11	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	KOEVARY, STEVEN B. et al.; Investig. Ophthalmol. Vis. Sci. 2002, volumen 43, número 3, páginas 797-804.	2002
D02	EP 1040837 A2	04.10.2000

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La invención se refiere a un colirio que contiene un péptido caracterizado porque una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho péptido llega al segmento posterior del ojo.

En el documento D01 se estudia la acumulación de insulina, administrada por vía tópica, en la retina y el nervio óptico en ratas normales y diabéticas. En los experimentos se administra a las ratas un colirio de insulina porcina (0,75% de insulina porcina + 0,5% de un agente que mejora la permeabilidad (Brij-78)), y se comprueba posteriormente que la insulina queda acumulada en retina y nervio óptico.

El documento D02 divulga un método para el tratamiento de trastornos relacionados con la neovascularización de coroides (CNV), mediante el uso de un compuesto que se une al menos a un receptor de somatostatina (párrafo [0010]). Entre los compuestos preferidos se encuentran octreotide, vapreotide y lanreotide, los cuales se administran preferentemente por vía tópica ocular, típicamente en forma de colirio (párrafos [0022], [0026], reivindicación 7).

Por tanto, a la vista de los documentos D01 y D02, se considera que las reivindicaciones 1-4,6, 8-11 de la solicitud no son nuevas (Artículo 6.1 L.P.).

Respecto a las reivindicaciones 5 y 7, relativas al ajuste del pH y la adición de un conservante a la composición, no es posible reconocer actividad inventiva, puesto que las dos acciones forman parte de la práctica habitual que debe seguir el experto en la materia para la preparación de colirios adecuados para su administración vía ocular, manteniendo además unas condiciones idóneas para su conservación de cara a su comercialización.

En consecuencia, las reivindicaciones 5 y 7 de la solicitud no cumplen el requisito de actividad inventiva según el Artículo 8.1 L.P.