

ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102012902019312A1

Publication Date

20130802

Applicant

STEIGERWALT ROBERT DAVIS JR.

Title

APPLICAZIONE TRANSDERMICA DI PROSTAGLANDINA E1 PER IL
TRATTAMENTO DELL'ISCHEMIA OCULARE.

APPLICAZIONE TRANSDERMICA DI PROSTAGLANDINA E₁ PER IL TRATTAMENTO DELL'ISCHEMIA OCULARE

DESCRIZIONE

Campo dell'invenzione

La presente invenzione riguarda l'uso della prostaglandina E₁ per applicazione transdermica per il trattamento dell'ischemia oculare. Più in particolare, l'invenzione concerne l'impiego un preparato a base di prostaglandina E₁ in un veicolo adatto per l'applicazione cutanea, per il trattamento per via transdermica di patologie oftalmiche acute o croniche di natura ischemica, e in generale di patologie oftalmiche in cui sia implicato almeno in parte un meccanismo ischemico del distretto oculare.

Antefatto dell'invenzione

Nel campo oculistico, sono note con il termine generico di **neuropatia ottica** o **neurotticopatia** le forme sofferenza del nervo ottico, che in generale possono essere di natura infiammatoria, come le infiammazioni del nervo ottico che vengono indicate con il termine specifico di neurite ottica, o possono essere di origine traumatica, tossica, o anche compressiva. Le forme più importanti di neuropatia ottica sono comunque quelle **ischemiche**, nelle quali si ha un'insufficiente irrorazione sanguigna del nervo ottico, e quindi un inadeguato apporto di ossigeno alle cellule neuronali che può causarne la morte, con conseguente perdita totale o parziale della vista.

La **neuropatia ottica ischemica** viene denominata "**anteriore**" o "**posteriore**" a seconda che i tessuti colpiti siano quelli della testa del nervo ottico (disco ottico) o quelli della porzione retrobulbare del nervo ottico. La **neuropatia ottica ischemica anteriore**, più comune, è causata da un infarto a carico della testa del nervo ottico, e rappresenta la causa

più frequente di deficit acuto della funzione visiva nei pazienti di età superiore ai 50 anni. È caratterizzata da una severa riduzione dell'acuità visiva associata a deficit del campo visivo, da edema ischemico della testa del nervo ottico e da screzi emorragici peripapillari. La patologia può essere differenziata in due diverse forme cliniche: la forma **non arteritica**, più comune, che è causata da un'occlusione su base aterosclerotica associata a fattori di rischio locali, legati alla conformazione della testa del nervo ottico, e la forma **arteritica**, facente parte di una malattia generalizzata (arterite di Horton), determinata da un'occlusione su base infiammatoria. L'esito dell'evento ischemico è in entrambe le forme l'atrofia delle fibre nervose e la comparsa di pallore del disco ottico.

La **neuropatia ottica ischemica anteriore arteritica** (AAION) è un'affezione infiammatoria del nervo ottico che colpisce tipicamente soggetti di età superiore ai 65 anni ed ha una predilezione per le arterie di medie dimensioni, in particolare l'arteria temporale superficiale, l'oftalmica, le ciliari posteriori. Si presenta con una grave e improvvisa compromissione della funzionalità visiva monolaterale, associata a dolore perioculare, e con un quadro generalizzato di cefalea, febbre, perdita di peso associata ad anemia, difficoltà masticatoria accompagnata ad un'arteria temporale tortuosa, dolente e pulsante. Entro qualche mese l'edema si risolve ma resta una grave atrofia ottica con conseguente importante deficit della funzione visiva.

La **neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica** (NAION) è una forma infiammatoria primitiva del nervo ottico che può insorgere come evento isolato in soggetti di età compresa tra i 45 e 65 anni, ed è in genere dovuta all'occlusione delle arterie ciliari posteriori brevi. Si presenta solitamente con un deficit visivo a esordio acuto, senza dolore e non preceduta da sintomi premonitori. L'edema del disco ottico gradualmente si risolve e residua atrofia ottica associata a ulteriore assottigliamento delle arterie retiniche.

La **neuropatia ottica ischemica posteriore** (PION), più rara ma ancor più devastante, è caratterizzata da un danno ischemico alla porzione retrobulbare del nervo ottico, e può avere anch'essa una forma **arteritica** (A-PION), causata da una patologia infiammatoria generalizzata che si ritiene di origine autoimmune (arterite di Horton) e una forma **non arteritica**, che è quella di maggiore incidenza tra le due.

La **neuropatia ottica ischemica posteriore arteritica** si manifesta soprattutto nelle donne in età avanzata, con una perdita di funzionalità visiva improvvisa e indolore, che nella maggior parte dei casi coinvolge la percezione dei colori. Il deficit è inizialmente unilaterale, ma in assenza di un trattamento antinfiammatorio immediato passa rapidamente a coinvolgere entrambi gli occhi, causando una perdita della funzione visiva. Il trattamento ha lo scopo di impedire l'ulteriore progressione della patologia, ma la perdita visiva è irreversibile.

La forma **non arteritica** della PION può colpire, con un meccanismo probabilmente multifattoriale, pazienti che hanno subito interventi chirurgici (non oftalmici) di lunga durata o associati con significative perdite di sangue, o pazienti che hanno avuto gravi emorragie, ad esempio in seguito ad incidenti, ed è per questo motivo definita **neuropatia ottica ischemica posteriore perioperatoria**, o indotta da shock. In questo caso la perdita della funzionalità visiva viene spesso scoperta dal paziente al risveglio dall'anestesia.

Altre forme di patologie oftalmiche acute di natura ischemica interessano la retina, come le **occlusioni vascolari retiniche**, che consistono in un'interruzione del flusso sanguigno arterioso o venoso nella retina (trombosi). Il sintomo principale è la riduzione brusca e improvvisa della vista, generalmente indolore. L'affezione di solito colpisce un solo occhio, e le cause sono da ricercare nelle alterazioni della parete dei vasi provocate da ipertensione, arteriosclerosi e formazioni di trombi o di emboli.

Le **occlusioni arteriose retiniche** interessano l'arteria centrale re-

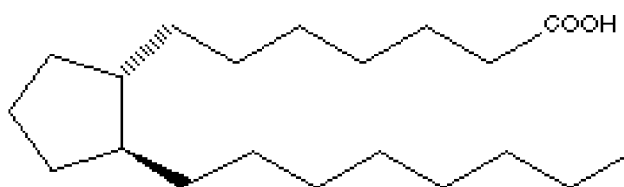
tinica (occlusione arteriosa retinica centrale) o uno dei suoi rami vascolari arteriosi che si dirigono verso i distretti retinici periferici (occlusione arteriosa retinica di branca). Esse si manifestano con un evento acuto e drammatico: la chiusura spastica o embolica del flusso sanguigno arterioso, che determina come conseguenza un calo della vista che in poche ore diventa grave e irreversibile, specialmente se ad essere colpita è l'arteria centrale della retina. Qualora sia interessato un ramo periferico, il calo della vista è più settoriale e la visione centrale può essere salvaguardata. In pratica si verifica un infarto della retina, e quindi il danno anatomico e il calo della vista sono gravi, e spesso definitivi. Il trattamento deve essere immediato per tentare di risolvere l'occlusione prima dello sviluppo di danni irreversibili dovuti all'ischemia; la prognosi è comunque riservata anche nei casi trattati precocemente.

Le **occlusioni venose retiniche** sono eventi molto più frequenti di quelle arteriose, e con una prognosi generalmente migliore. Si verificano quando l'occlusione riguarda la vena centrale retinica (occlusione venosa retinica centrale) o uno dei suoi rami (occlusione venosa retinica di branca), e possono essere ischemiche o non ischemiche. L'ostacolo al deflusso sanguigno venoso determina la conseguente fuoriuscita di sangue, edema e sostanze di vario tipo dal vaso stesso, e il grado di occlusione determinato dal trombo caratterizza due forme diverse di occlusione: la forma edematosa (occlusione parziale della vena) e la forma ischemica (occlusione totale della vena). I sintomi, proporzionali alla gravità di chiusura del vaso, sono rappresentati da un calo variabile della vista improvviso senza alcun dolore.

Come già notato, tutte le patologie oftalmiche acute sopra citate necessitano di essere trattate tempestivamente per poter salvare almeno in parte la vista, scongiurando la progressione della malattia verso la perdita totale delle capacità visive. Una terapia ad oggi praticata con successo in molti casi di patologie ischemiche oculari è la somministrazione di

prostaglandine, in particolare la prostaglandina E_1 (PGE_1) per via endovenosa (Steigerwalt RD Jr et al., Arteritic anterior ischemic optic neuropathy treated with intravenous prostaglandin E_1 and steroids. *Int J Angiol.* 2010; 19:113-5; Masayuki K et al., A case of recurrent anterior ischemic optic neuropathy simulating optic neuritis; *Jap J Clin Ophthalm* 2009; 57:8 1381-6; Steigerwalt RD Jr et al., Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy treated with intravenous prostaglandin E_1 and steroids. *Int J Angiol.* 2008; 17:193-63; Steigerwalt RD et al., Non-arteritic posterior ischemic optic neuropathy treated with intravenous prostaglandin E_1 and oral corticosteroids. *Neuro-ophthalmology.* 2011; 35:81-4; Steigerwalt RD Jr et al., Acute branch retinal arterial embolism successfully treated with intravenous prostaglandin E_1 -Case Reports. *Angiology.* 2003; 54(4):491-3).

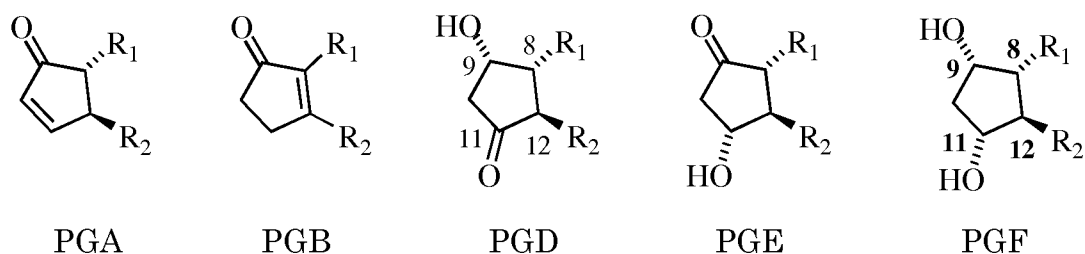
Le prostaglandine sono una famiglia di sostanze biologicamente attive prodotte ubiquitariamente nell'organismo, dotate di funzioni biologiche estremamente articolate e a volte anche contrastanti tra loro, tra cui la stimolazione della muscolatura liscia, la dilatazione delle piccole arterie e dei bronchi, l'abbassamento della pressione sanguigna, l'inibizione della secrezione gastrica, la promozione dell'aggregazione piastrinica. La loro struttura generale è riconducibile ad un'ipotetica struttura di base, l'acido prostanoico, un acido grasso a venti atomi di carbonio caratterizzato da un anello a cinque termini legato a due catene laterali lineari a sette e otto atomi di carbonio (20 C in totale), denominate rispettivamente catena α (in testa, a monte dell'anello) e catena ω (in coda, a valle dell'anello).



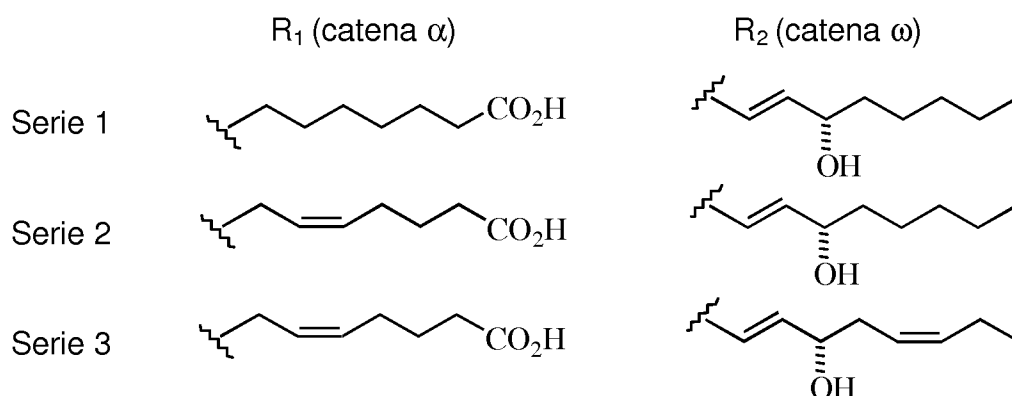
Acido prostanoico

Le varie sottoclassi di prostaglandine (PG), differenti tra loro per le

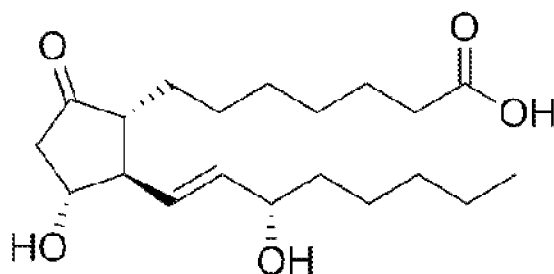
caratteristiche specifiche dell'anello a cinque termini, sono individuate da una lettera maiuscola dell'alfabeto latino (da A a I), come illustrato esemplificativamente qui di seguito.



Il grado di saturazione, in termini di doppi legami complessivamente presenti nelle due catene laterali, è indicato da una cifra araba posta a pedice della sigla della sottoclasse, secondo il seguente schema:



In base alla simbologia che precede, la prostaglandina E denominata PGE₁ ha la seguente formula di struttura:



Essendo dei potenti vasodilatatori, le prostaglandine E, e in modo specifi-

co la PGE₁, sono state proposte in letteratura per il trattamento di patologie occlusive periferiche, dell'infarto miocardico acuto, dell'angina pectoris, di ulcere gastrointestinali, ecc.. Per quanto riguarda le patologie ischemiche oculari sopra ricordate e altre sindromi ischemiche del nervo ottico, la letteratura nota riporta come via di somministrazione sperimentata soltanto la via endovenosa, già menzionata, mentre per un altro composto di tipo prostaglandinico con indicazioni potenziali simili, l'unoprostone (un derivato di sintesi della PGF) la letteratura sperimentale riporta la somministrazione topica oculare (Tamaki Y et al, J Ocul Pharmacol Ther. 2001; 17:517-27) e l'iniezione sottocongiuntivale (Sugiyama T, et al. Arch Ophthalmol. 2009; 127:454-9). In ogni caso, la PGE₁ non potrebbe essere somministrata per via orale, perché essa è instabile in ambiente acido, e viene rapidamente degradata prima di poter essere assorbita.

Con l'uso della PGE₁ per via endovenosa secondo la letteratura scientifica citata le patologie oftalmiche ischemiche acute sopra considerate possono essere normalmente risolte arrestandone la progressione. A tale scopo si prevedono generalmente una o due sessioni di trattamento endovena.

Neuropatie ottiche e retinopatie ischemiche di natura cronica, invece, possono presentarsi nella **miopia elevata**, nella **degenerazione maculare**, nel **glaucoma** e nella **retinopatia diabetica**.

Nella **miopia elevata**, il flusso ematico può essere ridotto, e lo è tanto più quanto più alta è la miopia (Karczewicy D, Modrzejewska M. Blood flow in eye arteries assessed by Doppler ultrasound in patients with myopia. Klin Oczna. 2004; 106(1-2 suppl):211-3; Shimada N et al., Reduction of retinal blood flow in high myopia. Graefes Arch Exp Ophthalmol. 2004 April; 242(4):284-8). È anche accertato che nella miopia elevata la coroide, che è il tessuto dell'occhio con il maggiore flusso sanguigno, è più sottile rispetto quella di un occhio sano, e che lo spessore della coroide si riduce tanto più quanto più alta è la miopia (Fujiwara T et al., Enhanced

depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol.* 2009; 148:445-50).

Poiché il sangue che irrorla la coroide è responsabile del nutrimento delle cellule visive della retina esterna, quando la coroide è più sottile alla retina esterna arriva un minor flusso sanguigno, e ciò causa un abbassamento della vista centrale ed un restringimento del campo visivo. Nei casi di miopia più elevata si rischia, pertanto, una perdita totale della funzionalità visiva. Anche in questo caso, l'unico trattamento proposto che offra dei risultati apprezzabili è la terapia con prostaglandina E₁ per somministrazione endovenosa (Steigerwalt RD Jr. et al., Ocular Ischemia in High Myopia Treated with Intravenous Prostaglandin E1. *Retinal Cases & Brief Reports.* 2009; 3:379-382) .

Nella **degenerazione maculare senile** (AMD) c'è un graduale invecchiamento dei tessuti della retina. L'ischemia cronica non è l'unica causa della degenerazione maculare, ma contribuisce al suo peggioramento. Vari studi sul flusso di sangue coroidale hanno mostrato un abbassamento del flusso in pazienti con degenerazione maculare, con una riduzione tanto maggiore quanto più avanzata è la degenerazione maculare. Un trattamento per aumentare il flusso coroidale sarebbe perciò importante anche per la terapia e la profilassi della degenerazione maculare senile (Grunwald JE et al., Foveolar choroidal blood flow in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:385-90; Grunwald JE et al. Reduced foveolar choroidal blood flow in eyes with increasing AMD severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:1033-8; Berenberg TL et al., The association between drusen extent and foveolar choroidal blood flow in age-related macular degeneration. *Retina.* 2011, Aug.).

Come è noto, il **glaucoma** rappresenta la più pericolosa e diffusa neurotticopatia cronica, e comprende in realtà diverse forme, accomunate dalla presenza di un danno cronico e progressivo del nervo ottico che porta nel tempo ad un graduale e irreversibile restringimento del campo visi-

vo. Una pressione intraoculare elevata è il fattore di rischio più importante per questa patologia, ma anche in questo caso l'ischemia del nervo ottico può avere un ruolo determinante per il peggioramento della patologia, particolarmente nel glaucoma a bassa pressione (Flammer J et al., The impact of ocular blood flow in glaucoma. Prog retin Eye Res. 2002; 21:359-93; Zeitz O et al., Glaucoma progression is associated with decreased blood flow velocities in the short posterior ciliary artery. Br J Ophthalmol. 2006; 90:1245-8).

Un'altra patologia oftalmica cronica che si trova spesso associata a problemi ischemici a livello del distretto oculare è la **retinopatia diabetica**. Le persone affette da diabete sviluppano generalmente, con il progredire della malattia, danni alla retina e alle altre strutture oculari, dovuti alla fragilità dei vasi sanguigni del microcircolo. Tali danni hanno come conseguenza la mancanza di un adeguato apporto sanguigno (e quindi di ossigeno) ad alcune zone della retina, i cui tessuti diventano ischemici e, prima di morire, rilasciano un fattore di crescita di nuovi vasi. Nella forma **proliferativa** della retinopatia diabetica (considerata la più grave) si ha un'intensa proliferazione vascolare, con vasi estremamente fragili che molto spesso tendono alla rottura, provocando una vera e propria cecità, mentre nella forma **non proliferativa** la proliferazione di neovasi è assente, e si hanno soltanto dei microaneurismi, che interessano sia i vasi retinici che quelli di calibro maggiore, e la produzione di essudati e depositi che peggiorano lo stesso la visione. Negli stadi più avanzati di retinopatia diabetica, quindi, si manifestano problemi di ischemia, con un abbassamento del flusso di sangue all'occhio (Burgansky-Eliash Z, et al., Reduced retinal blood flow velocity in diabetic retinopathy. Retina. 2010; 30:765-73)

Da quanto precede risulta evidente che anche in diverse patologie oftalmiche croniche l'ischemia oculare, se non trattata adeguatamente e tempestivamente, può portare ad un grave danno della vista. Anche in

questo caso per trattare la manifestazione ischemica di ciascuna di tali patologie sono disponibili vasodilatatori per somministrazione sistemica, e la terapia con prostaglandina E_1 per endovena è proponibile. Tuttavia, un grave inconveniente di un tale approccio consiste nel fatto che in questo caso la terapia sarebbe cronica, e quindi l'iniezione endovenosa dovrebbe essere praticata ripetutamente, verosimilmente a tempo indeterminato. Nel caso precedentemente riportato di terapia della miopia elevata con PG E_1 endovena, ad esempio, la conclusione tratta nella pubblicazione citata è stata che l'effetto della somministrazione effettuata per endovena durava non più di 6-8 settimane, e quindi il trattamento doveva essere ripetuto con cadenza corrispondente, per periodi di tempo prolungati.

In generale, per tutte le forme di ischemia oculare non acute, il trattamento con prostaglandina E_1 dovrebbe essere effettuato per via endovenosa con una cadenza che può variare dai 7 ai 30 giorni, per periodi di tempo illimitati. Attualmente, la PGE_1 somministrata per via endovena è il trattamento che permette di portare il maggior flusso di sangue ai tessuti dell'occhio con minimi effetti collaterali. Tuttavia, i trattamenti endovena per lunghi periodi risultano molto impegnativi per i pazienti, e limitano in maniera critica la riuscita della terapia.

Inoltre, è anche da tenere conto che i farmaci vasodilatatori attivi per somministrazione orale ad oggi esistenti, che siano sufficientemente forti da causare un aumento del flusso sanguigno nell'occhio, potrebbero causare un abbassamento eccessivo della pressione sanguigna e dar luogo ad ipotensione sistemica.

Per alcune applicazioni terapeutiche, la prostaglandina E_1 è stata anche proposta nella tecnica anteriore in forme di rilascio per somministrazione transdermica, come ad esempio nei brevetti **US 5464868** e **US 5681850**, entrambi a nome Frölich et al., che descrivono composizioni a base di specifici derivati esterei della PGE_1 , che sarebbero convertiti nella PGE_1 desiderata nel passaggio attraverso la cute. Le indicazioni terapeutiche

tiche delle composizioni proposte spaziano dalle ischemie cardiache e cerebrali all'impotenza e dalle reazioni allergiche alle ulcere cutanee.

Sulla stessa linea, le domande di brevetto internazionali pubbl. No. **WO 00/69469**, **WO01/74279** e **WO2004/089381** (a nome Nexmed Holdings, Inc.) descrivono composizioni topiche per il rilascio transdermico di prostaglandina E_1 in cui la PGE_1 è presente in forma non derivatizzata, che comprendono un promotore di permeazione transdermica, un polisaccaride o un polimero di acido poliacrilico e un composto lipofilo, oltre ad un sistema tampone. È da notare che le composizioni sono definite "topiche" in quanto destinate ad agire in prossimità del sito dove vengono applicate, anche se passano attraverso i tessuti cutanei. In modo specifico, i preparati topici a base di PGE_1 proposti dai tre documenti brevettuali citati sono indicati per l'uso nella disfunzione erettile, nella disfunzione sessuale femminile e nel vasospasmo, per accrescere il flusso ematico in tessuti adiacenti al punto di applicazione del preparato e trattare così problemi di natura ischemica in zone circoscritte del corpo.

Sommario dell'invenzione

Sulla base di tale tecnica anteriore, la presente invenzione si propone pertanto lo scopo di fornire una terapia per le neuropatie ottiche e le retinopatie di natura ischemica o che si accompagnano a manifestazioni ischemiche nel distretto oculare che permetta di trattare tempestivamente e con successo tali patologie, senza dover sottoporre il paziente a misure impegnative come la somministrazione di farmaci per via endovenosa.

Secondo l'invenzione, è stato trovato che la somministrazione di appropriati dosaggi di prostaglandina E_1 (PGE_1) in un veicolo per applicazione cutanea sulla superficie degli arti superiori, in zone della pelle più adatte per il passaggio transdermico, è efficace per conseguire il desiderato effetto anti-ischemico della PGE_1 nel distretto oculare.

Nell'ambito degli studi connessi con la presente invenzione sono

state valutate le modalità di applicazione della PGE₁ per somministrazione endovena in casi di patologie oftalmiche su base ischemica, analizzandone i relativi effetti. Quando usata per via endovena secondo le proposte della tecnica anteriore, la PGE₁ viene somministrata in quantità di 1 µg per kg di peso del paziente nell'arco di due o tre ore. Quindi, ad esempio, un paziente che pesa 60 kg riceve 60 µg di PGE₁, diluita in 100 o 250 ml di soluzione fisiologica per infusione endovenosa.

Usando la PGE₁ preparata in un adatto veicolo per applicazione cutanea, in particolare in forma di una crema con una concentrazione di PGE₁ di 10-30 µg per ml di crema, e applicando la crema sulla superficie cutanea del braccio del paziente dove la pelle è più morbida, ovvero sulla parte interna dell'avambraccio, è stato riscontrato sperimentalmente un effetto di aumento del flusso sanguigno a livello del distretto oculare tale da poter trattare validamente le patologie ischemiche dell'occhio senza dover somministrare il farmaco per via endovenosa. In modo specifico, con una crema a base di PGE₁ alla concentrazione di 20 µg per ml di crema, somministrando ad un paziente che pesa 60 kg un dosaggio totale di 4 ml di crema opportunamente applicata sulla pelle per l'assorbimento transdermico, si possono ottenere nel distretto oculare effetti anti-ischemici paragonabili a quelli ottenuti con la somministrazione di 60 µg di PGE₁ per infusione endovenosa.

Descrizione dettagliata dell'invenzione

Forma pertanto oggetto specifico della presente invenzione un preparato a base di prostaglandina E₁ (PGE₁) in un veicolo adatto per l'applicazione cutanea, per il trattamento per via transdermica di patologie oftalmiche ischemiche o che si accompagnano a manifestazioni ischemiche nel distretto oculare.

Come già notato, le patologie oftalmiche che possono essere vantaggiosamente trattate con l'applicazione del preparato secondo

l'invenzione sono le neuropatie ottiche ischemiche acute o le retinopatie ischemiche acute, o anche le patologie oftalmiche di natura cronica che si accompagnano a manifestazioni ischemiche nel distretto oculare, come, in particolare, la miopia elevata, la degenerazione maculare, il glaucoma e la retinopatia diabetica.

Secondo l'invenzione, il trattamento per via transdermica delle citate patologie oftalmiche può essere effettuato applicando il preparato a base di prostaglandina E_1 su zone cutanee degli arti superiori, che siano sostanzialmente glabre e con uno strato corneo sottile, in modo da facilitare la penetrazione del principio attivo. Preferibilmente, il preparato sarà applicato sulla pelle di entrambi gli avambracci, dal lato interno.

Il veicolo adatto per l'applicazione cutanea del preparato proposto può essere un veicolo farmaceuticamente accettabile in forma di crema, di emulsione, di soluzione o di sospensione, di spray, di lozione, di linimento, di pomata, di liposomi o di gel, ciascuna di tali forme essendo realizzabile secondo formulazioni convenzionali nel campo della tecnica farmaceutica.

In modo specifico, il preparato secondo l'invenzione può essere formulato in un veicolo in crema, e può contenere, ad esempio, da 10 a 30 $\mu\text{g/ml}$ di prostaglandina E_1 . Preferibilmente, la crema è ad una concentrazione principio attivo di 20 μg per ml di crema. Tale concentrazione sembra essere la più adatta, perché con una concentrazione maggiore in caso di sovradosaggio potrebbero presentarsi effetti ipotensivi indesiderati e con una concentrazione inferiore il tempo necessario per l'assorbimento transdermico della dose totale prevista si allungherebbe eccessivamente.

Secondo alcune forme di realizzazione preferite della presente invenzione, il preparato a base di PGE_1 è presentato come una crema che il paziente può applicare da solo seguendo le istruzioni del medico curante, e senza doversi presentare ogni volta in ambulatorio. Un apposito contenitore permette al paziente di applicare sulla pelle un dosaggio minimo da 0,5 a 1,0 ml, che contiene da 10 a 20 μg di PGE_1 .

Nell'attuare la terapia, il paziente applica da 10 a 20 µg di prodotto sulla parte interna del braccio, nella zona priva di peli fra il polso e il gomito, dove la pelle è più morbida e dunque l'assorbimento è più facile. È preferibile spalmare la crema usando la stessa porzione cutanea dell'altro avambraccio, sempre dalla parte interna, sfregando le due parti tra loro e distribuendo la crema in maniera uniforme in modo da coprire tutta la pelle all'interno di entrambe le braccia.

Le braccia coperte con il prodotto dovrebbero essere esposte all'aria per almeno 20 minuti (preferibilmente da 30 a 45 minuti), il tempo necessario per l'assorbimento completo della crema. È necessario evitare che il prodotto venga a contatto con i vestiti, poiché la parte di prodotto che finisce sui vestiti non viene assorbita dalla pelle.

Dopo che il primo quantitativo è stato assorbito, si applica un'altra dose di crema, da 0,5 a 1 ml, seguendo la stessa modalità e aspettando di nuovo almeno 20 minuti per far asciugare la crema. Si va avanti così per 5-8 applicazioni, a seconda della prescrizione del medico, aspettando ogni volta che il farmaco venga assorbito attraverso la pelle. Il numero di applicazioni di ogni trattamento è calcolato dal medico sulla base del peso del paziente, in modo tale che il paziente riceva sulla pelle un totale di 1,2-1,5 µg di PGE₁ per kg di peso nell'arco di due o tre ore.

È da tener presente che se la PGE₁ venisse somministrata in tempi più rapidi si potrebbero avere effetti indesiderati come un'ipotensione. Con l'ipotensione arriva meno sangue all'occhio e il paziente può sentirsi debole. In ogni caso, si può prevedere l'assunzione di potassio per bocca prima del trattamento, allo scopo di prevenire aritmie cardiache.

Per migliorare il passaggio transdermico del farmaco, il preparato secondo l'invenzione può contenere tra gli eccipienti uno o più componenti attivi come promotori di permeazione transdermica, scelti tra quelli noti e utilizzati a tale scopo in tecnica farmaceutica.

In base a quanto precede, una forma particolarmente preferita del

preparato a base di PGE₁ secondo l'invenzione è presentata in forma di crema per essere applicato dal paziente stesso sulla pelle di entrambi gli avambracci, dalla parte interna, in quantitativi tali da contenere 20 µg di prostaglandina E₁, lasciato asciugare sulla pelle per almeno 20 min. (preferibilmente 30-45 min.) e riapplicato nuovamente con le stesse modalità, ripetendo l'operazione fino al raggiungimento della dose totale desiderata.

Formulazioni particolarmente adatte per attuare il trattamento proposto secondo l'invenzione sono quelle in cui il veicolo è costituito da una crema base del tipo di quelle normalmente utilizzate nelle preparazioni galeniche a base acquosa. Queste consistono essenzialmente in emulsioni olio-in-acqua o in dispersioni acquose microcristalline di acidi grassi e/o alcoli a catena lunga, con l'aggiunta di eventuali eccipienti opzionali con funzioni specifiche, come emulsionanti e co-emulsionanti, agenti gelificanti idrofili o lipofili, umettanti e solventi, emollienti, agenti promotori di permeazione o altre sostanze funzionali secondarie, come agenti acidificanti, alcalinizzanti, tamponi, conservanti e antimicrobici, antiossidanti, agenti chelanti, coloranti, profumi.

Come sostanze grasse da includere nella formulazione del preparato dell'invenzione si possono utilizzare oli vegetali (come olio di mandorle, di jojoba, di avocado), oli minerali, oli di origine animale (come la lanolina), oli di sintesi (esteri come l'isopropilmiristato, il deciloleato, l'isopropilpalmitato), oli siliconati (come ciclometicone e dimeticone) e oli fluorurati. Si possono anche utilizzare alcoli e acidi grassi, nonché cere (come cera d'api e cera di riso).

Come emulsionanti e co-emulsionanti si possono utilizzare gli esteri di poligliceroli e acidi grassi, gli esteri di saccarosio e acidi grassi, gli esteri di sorbitano e acidi grassi, gli esteri di sorbitano e acidi grassi etossilati, gli eteri alcoli grassi e PEG, gli eteri di glicerolo e acidi grassi, gli achilsolfati, gli alchiletersolfati, gli alchilfosfati, gli alchil-poliglucosidi, i copolioli di dimeticone. Esempi di emulsionanti etossilati sono steareth-2 e lo

steareth-21-, mentre esempi di emulsionanti a base glucosidica sono il ceteraril-glucoside e l'arachidil-glucoside.

Come gelificanti idrofili, sono normalmente impiegati i polimeri carbossivinilici (carbomer), i copolimeri acrilici come i copolimeri acrilati/alchilacrilati, le poliacrilammidi, i polisaccaridi come la gomma xantana, i carragenani, la gomma guar. Come gelificanti lipofili, si possono utilizzare argille, sali metallici di acidi grassi, silice idrofoba e etilcellulosa.

Gli agenti con funzioni di umettanti e solventi che possono essere compresi nella formulazione, oltre all'acqua, sono ad esempio la glicerina, il glicol propilenico, il glicol butilenico, il sorbitolo, lo xilitolo, la betaina. Gli umettanti sono agenti che tipicamente promuovono la ritenzione dell'umidità, ad esempio gli agenti idratanti. Ulteriori esempi di agenti umettanti comprendono silossani, sorbitolo, glicerina, glicereth-5-lattato, glicereth-7-triacetato, esantriolo, glicoli come metilpropandiolo, 1,2-pentandiolo, esilenglicol e propilenglicol, glucosio alcossilato, D-pantenolo e suoi derivati.

Gli agenti emollienti sono composti che ammorbidiscono e rendono liscia l'epidermide, e possono quindi facilitare il passaggio del prodotto attraverso lo strato corneo. Esempi di emollienti includono oli e cere come cera microcristallina, esteri trigliceridi come olio di ricino, olio di cartamo, olio di mais, olio d'oliva, olio di mandorle, olio di palma, burro di cacao, squalene, monogliceridi acetilati, gliceridi etossilati, acidi grassi, esteri alchilici di acidi grassi, esteri alchenilici di acidi grassi, alcoli, grassi, lanolina e suoi derivati, esteri di alcoli poliossidrilici, esteri di cere come la cera d'api, cere vegetali, isopropilpalmitato e glicerilstearato.

Come già notato, il passaggio transdermico della prostaglandina E₁ può essere incrementato utilizzando nella formulazione composti che favoriscono la permeazione del principio attivo, come ad esempio dimetilsolfossido, taurocolati, fosfolipidi di membrana e vari agenti tensioattivi adatti per uso dermatologico. Altri componenti già utilizzati come promotori di

permeazione transdermica sono alcoli o glicoli (come l'etanolo e il glicol propilenico), acidi grassi (come l'acido oleico) e loro esteri (come il dimetil-isosorbide).

Per quanto riguarda gli eventuali adatti tamponi, agenti acidificanti o alcalinizzanti che mantengano o portino il pH della composizione nel campo fisiologicamente accettabile, nonché conservanti e antimicrobici, antiossidanti, agenti chelanti, coloranti e profumi da inserire nella formulazione di preparato di PGE₁ per l'uso terapeutico secondo l'invenzione, i componenti più adatti possono essere scelti tra quelli noti e utilizzati nella tecnica farmaceutica.

Esclusivamente a titolo di esempio, una possibile formulazione di crema adatta come veicolo per un preparato a base di PGE₁ per l'uso nella terapia di patologie ischemiche oftalmiche secondo la presente invenzione può avere i seguenti ingredienti:

acqua, paraffina liquida, alcool cetilico (C₁₆), stearato di poliossietilene(25) (*emulsionante*), glicerilstearato (*emulsionante, tensioattivo, emolliente*), glicerina, alcool stearilico (C₁₈), dimeticone PEG100 stearato (*emolliente*), EDTA (*agente chelante*), metilparaben e propilparaben (*conservante*), butilidrossianisolo (BHA) (*antiossidante*), tocoferolo (*antiossidante*), trietilcitrato (*batteriostatico antiodorante*), Transcutol (o dietilenglicol monoetiletere, o carbitol) (*additivo multifunzionale con funzioni di solubilizzante di principi attivi, promotore di permeazione dello strato corneo, stabilizzante per alcune molecole*).

Esempi

Alcuni risultati sperimentali ottenuti con l'applicazione di una forma di realizzazione specifica della presente invenzione, inclusi i dati clinici relativi ai risultati terapeutici conseguiti con l'applicazione dell'invenzione, vengono riportati a titolo meramente esemplificativo nel seguito.

Esempio 1 – Trattamento della miopia elevata con somministrazione transdermica di prostaglandina E₁

Sono stati studiati undici occhi in 6 pazienti con la miopia elevata. La media della lunghezza assiale (che di norma è compresa tra 22 e 24 mm) era 31,24 mm. Prima di essere trattati, tutti i soggetti presentavano un campo visivo con un deficit in media di -11,87decibel (DB).

Dopo due trattamenti secondo la presente invenzione, effettuati in due diversi giorni, ognuno con 80 µg di PGE₁ in crema con le modalità descritte precedentemente, il deficit medio del campo visivo era di -9,43 DB. La differenza era statisticamente significativa con un valore di $p = 0,02$.

Per più di un anno, tutti i soggetti hanno continuato il trattamento con la PGE₁ in crema con intervalli che variavano a seconda dei casi dai 10 ai 30 giorni. I risultati terapeutici ottenuti sono sintetizzati nella tabella che segue.

Tabella 1

Paziente	Età	Sesso	Occhio	Lunghezza (mm)	Campo prima (DB)	Campo dopo (DB)
1	57	F	OD	34,29	-11,28	-8,24
			OS	33,24	-8,71	-7,07
2	66	F	OD	30,37	-5,72	-5,66
			OS	30,36	-5,27	-4,61
3	71	F	OD	31,71	-8,01	-6,68
			OS	33,11	-26,60	-24,67
4	72	M	OD			
			OS	31,54	-20,29	-11,25
5	59	M	OD	33,10	-7,13	-6,51
			OS	32,22	-8,16	-6,23
6	69	F	OD	27,31	-14,16	-12,67
			OS	26,30	-15,16	-10,07

Esempio 2 – Trattamento della degenerazione maculare con somministrazione transdermica di prostaglandina E₁

Cinque pazienti che presentavano una degenerazione maculare sono stati sottoposti ad esami elettrofisiologici dell'occhio per misurare la funzionalità della retina. In particolare sono stati sottoposti ad elettroretinogramma multifocale (mfERG).

Successivamente i cinque pazienti sono stati trattati per due volte con 80 µg di PGE₁ in crema con le modalità descritte precedentemente. Dopo una settimana sono stati nuovamente sottoposti a mfERG, riscontrando un evidente miglioramento dei valori.

Come già notato, l'ischemia non è la causa primaria della degenerazione maculare, ma contribuisce alla malattia, e quindi la sperimentazione condotta consente di concludere che aumentando il flusso ematico nel distretto oculare la funzionalità della retina migliora, come emerge dall'esame di mfERG, alleviando così la sintomatologia di questa grave patologia cronica.

Come risulta da quanto precede, l'applicazione della PGE₁ in forma di un preparato topico cutaneo con opportune modalità e un appropriato dosaggio consente, nelle patologie del distretto oculare in cui la terapia con PGE₁ sarebbe indicata, di poter evitare di praticare un'infusione endovenosa di PGE₁ ogni 7-30 giorni. Il paziente può applicare la crema autonomamente rimanendo a casa, e viene meno la necessità di ricoverarlo ogni volta in una struttura medico-ospedaliera per la terapia.

Le caratteristiche specifiche dell'invenzione, così come i vantaggi della stessa rispetto alle soluzioni della tecnica nota, risulteranno più evidenti con riferimento alla sperimentazione riportata a titolo meramente esemplificativo nel seguito.

Barzanò & Zanardo Roma S.p.A.

RIVENDICAZIONI

1. Preparato a base di prostaglandina E_1 in un veicolo adatto per l'applicazione cutanea, per il trattamento per via transdermica di patologie oftalmiche ischemiche o che si accompagnano a manifestazioni ischemiche nel distretto oculare.

2. Preparato a base di prostaglandina E_1 secondo la rivendicazione 1, in cui dette patologie oftalmiche ischemiche o che si accompagnano a manifestazioni ischemiche nel distretto oculare sono neuropatie ottiche ischemiche acute o retinopatie ischemiche acute.

3. Preparato a base di prostaglandina E_1 secondo la rivendicazione 1, in cui dette patologie oftalmiche ischemiche o che si accompagnano a manifestazioni ischemiche nel distretto oculare sono neuropatie ottiche ischemiche o retinopatie ischemiche di natura cronica.

4. Preparato a base di prostaglandina E_1 secondo la rivendicazione 3, in cui dette neuropatie ottiche o retinopatie ischemiche di natura cronica si presentano nella miopia elevata, nella degenerazione maculare, nel glaucoma o nella retinopatia diabetica.

5. Preparato a base di prostaglandina E_1 secondo ognuna delle rivendicazioni 1-4, in cui detto trattamento per via transdermica consiste nell'applicazione di detto preparato su zone cutanee glabre degli arti superiori.

6. Preparato a base di prostaglandina E_1 secondo la rivendicazione 5, in cui detto veicolo adatto per l'applicazione cutanea è un veicolo farmaceuticamente accettabile in forma di crema, emulsione, soluzione o sospensione, spray, lozione, linimento, pomata, liposomi o gel.

7. Preparato a base di prostaglandina E_1 secondo la rivendicazione 6, in cui detto veicolo è in forma di crema, e detto preparato contiene da 10 a 30 $\mu\text{g/ml}$ di prostaglandina E_1 .

8. Preparato a base di prostaglandina E_1 secondo la rivendicazione

7, in cui detto veicolo contiene uno o più agenti promotori di permeazione transdermica.

9. Preparato a base di prostaglandina E_1 secondo le rivendicazioni 7 o 8, in cui detto trattamento per via transdermica consiste nell'applicazione di detto preparato in crema sulla pelle di entrambi gli avambracci, dalla parte interna.

10. Preparato a base di prostaglandina E_1 secondo la rivendicazione 9, in cui in ogni applicazione di detto preparato questo viene applicato in quantitativi tali da contenere 20 μg di prostaglandina E_1 , lasciato asciugare sulla pelle per almeno 20 min. e riapplicato nuovamente con le stesse modalità, ripetendo l'operazione fino al raggiungimento della dose totale desiderata.

Barzanò & Zanardo Roma S.p.A.

CLAIMS

1. A preparation based on prostaglandin E₁ in a carrier suitable for topical administration, for the transdermal treatment of ischemic ophthalmic pathologies and pathologies accompanied by ischemic disorders in the ocular district.

2. A preparation based on prostaglandin E₁ according to claim 1, wherein said ischemic ophthalmic pathologies and pathologies accompanied by ischemic disorders in the ocular district are acute ischemic optic neuropathies or acute ischemic retinopathies.

3. A preparation based on prostaglandin E₁ according to claim 1, wherein said ischemic ophthalmic pathologies and pathologies accompanied by ischemic disorders in the ocular district are optic neuropathies or ischemic retinopathies of a chronic nature.

4. A preparation based on prostaglandin E₁ according to claim 3, wherein said optic neuropathies or ischemic retinopathies of a chronic nature occur in high myopia, in macular degeneration, in glaucoma or in diabetic retinopathy.

5. A preparation based on prostaglandin E₁ according to any one of claims 1-4, wherein said transdermal treatment consists of applying said preparation on hairless cutaneous areas of the upper limbs.

6. A preparation based on prostaglandin E₁ according to claim 5, wherein said carrier suitable for topical administration is a pharmaceutically acceptable carrier in form of a cream, an emulsion, a solution or a suspension, a spray, lotion, liniment, ointment, liposomes or gel.

7. A preparation based on prostaglandin E₁ according to claim 6, wherein said carrier is in the form of a cream, and said preparation contains from 10 to 30 µg/ml of prostaglandin E₁.

8. A preparation based on prostaglandin E₁ according to claim 7, wherein said carrier contains one or more skin penetration enhancers.

9. A preparation based on prostaglandin E₁ according to claims 7 or 8, wherein said transdermal treatment consists of applying the said preparation on the skin of both forearms, on the internal side.

10. A preparation based on prostaglandin E₁ according to claim 9, wherein in each application of said preparation the latter is applied in an amount containing 20 µg of prostaglandin E₁, it is allowed to dry on the skin for at least 20 min. and then it is applied again, with the same procedure, such operation being repeated until the desired total dose is reached.

Barzanò & Zanardo Roma S.p.A.