

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 009 760**

51 Int. Cl.:

A61K 31/46 (2006.01)

A61K 31/4535 (2006.01)

A61K 36/535 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 27/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.02.2017** **PCT/EP2017/053619**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.08.2017** **WO17140846**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2017** **E 17710482 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2024** **EP 3416617**

54 Título: **Combinación de un agente antialérgico con antagonista muscarínico y/o agonista dopaminérgico para su uso en la prevención/detención de miopía axial en humanos.**

30 Prioridad:

19.02.2016 IT UB20160876

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.03.2025

73 Titular/es:

D'AMBROSIO, ENZO MARIA (100.00%)
Cortile dei Fiori 6
74024 Manduria, IT

72 Inventor/es:

D'AMBROSIO, ENZO MARIA

74 Agente/Representante:

RUO, Alessandro

ES 3 009 760 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

Combinación de un agente antialérgico con antagonista muscarínico y/o agonista dopaminérgico para su uso en la prevención/detención de miopía axial en humanos.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5

[0001] La presente invención se refiere al campo de la combinación de principios activos farmacéuticos o principios activos multifuncionales para su uso en la prevención/detención de la miopía en humanos.

ESTADO DE LA TÉCNICA

10 [0002] La miopía se puede definir como la necesidad de un ojo de una lente negativa para enfocar una imagen en el plano retiniano. Existen varios subgrupos de miopía, la más común es la miopía axial, debido a un alargamiento excesivo del globo ocular. En la mayoría de los niños occidentales el crecimiento del ojo se produce de forma constante y el ojo mantiene fisiológicamente un poco de hipermetropía, pero en algunos, principalmente, entre los 6 y los 14 años, el alargamiento ocular es más rápido y provoca miopía. Todavía no se comprende bien el proceso biológico subyacente y los factores genéticos y ambientales contribuyen a su desarrollo. Se sabe que la miopía es tres veces más frecuente en Asia que en los países occidentales, algunos estudios relacionan el desarrollo de la afección con el número de horas de estudio en interiores o, a la inversa, con el tiempo pasado al aire libre. En modelos experimentales, pollos o pequeños mamíferos, el crecimiento excesivo de los ojos podría ser provocado por la sutura del párpado o la degradación de la imagen utilizando lentes translúcidas (miopía por privación de forma o FDM, por sus siglas en inglés) o, curiosamente, por la aposición de lentes negativas (miopía inducida por lentes o LIM, por sus siglas en inglés). También existen razas de ratones con un crecimiento anormal espontáneo de los ojos.

25 [0003] Muchos no consideran la miopía como una enfermedad, ya que en la mayoría de los casos se corrige de manera aceptable por medio de gafas o lentes de contacto, pero podría ser considerada como una disfunción del crecimiento del ojo. Además, los usuarios de lentes de contacto están expuestos a reacciones alérgicas o a cuerpos extraños o a infecciones corneales más graves que pueden causar pérdida de visión. Además, un ojo miope está más expuesto a la degeneración y desgarros de retina que pueden provocar desprendimiento de retina, glaucoma, foveosquiasis miópica y agujero macular, todas ellas causas de ceguera. Por lo tanto, se necesita un tratamiento eficaz para prevenir la miopía no sólo por fines estéticos, sino también para prevenir la enfermedad que produce ceguera en la edad adulta.

30 [0004] Desde los estudios de R. Bedrossian (Oftalmología, mayo de 1979, Vol. 86, págs. 713-717), cada vez más pruebas muestran que el bloqueo del receptor muscarínico M1 en el ojo detiene el alargamiento axial del ojo tanto en modelos experimentales (miopía por privación de forma o miopía inducida por lentes) como en humanos.

35 [0005] En las últimas 3 décadas, una serie de estudios exploraron los riesgos y beneficios de las gotas oftálmicas de atropina en diversas concentraciones o en conjunto con otros dispositivos, como lentes de contacto o gafas multifocales, para encontrar una formulación efectiva para la prevención de la miopía. Estos estudios se analizaron en un metanálisis Cochrane (Walline JJ et al, Intervenciones para ralentizar la progresión de la miopía Infantil. Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas 2011, número 12. N.º de art.: CD004916). Los mejores resultados se obtuvieron de los estudios ATOM (Atropina para el Tratamiento de la Miopía) I y II. En el primer estudio, publicado en 2006, (Chua W.H. et al., Atropina para el Tratamiento de Miopía Infantil, Oftalmología 2006; 113:2285-2291) los autores demostraron, en una gran cohorte de niños chinos controlada con placebo, que la instilación, a la hora de acostarse, de una gota de colirio de atropina al 1% detenía el desarrollo de la miopía axial en el 90% de los sujetos, al detener el alargamiento del globo ocular. Dado que el principal factor que obstaculiza el uso generalizado del medicamento es la visión borrosa debido a la midriasis, también ampliamente observada en el estudio ATOM I, el mismo grupo intentó en el segundo estudio (Chia A. et al, Atropina para el Tratamiento de Miopía Infantil: Seguridad y eficacia de las dosis de 0,5%, 0,1% y 0,01% Dosis (Atropina para el Tratamiento de Miopía 2), Oftalmología 2012;119:347-354) reducir la dosis al 0,1%, 0,05% y 0,01% demostrando un efecto dependiente de la dosis de la atropina que sigue siendo aceptable a la concentración más baja. Por cierto, un pequeño número de sujetos, alrededor del 5%, pero aún inaceptable, en una población pediátrica, desarrolló enrojecimiento y picazón ocular. Se demostró que este efecto se desencadena por una respuesta alérgica de la conjuntiva (Yoshikawa K., Kalahari S. Alergia de contacto a la atropina y otros agentes midriáticos; DERMATITIS DE CONTACTO 12(1):56 - 57, abril de 2006). Los usos clínicos de atropina en el control de la miopía también se resumieron en un artículo de revisión (Ganesan P. et al., Intervención farmacéutica para el control de la miopía, Revisión realizada por Expertos. Oftalmología., 2010; 5(6):759-787).

55 [0006] La detención del alargamiento del ojo no está mediada por un efecto tóxico sobre la retina, como se postuló en algunos de los estudios in vitro iniciales; análisis in vitro posteriores y electroretinograma multifocal (mfERG, por sus siglas en inglés) en seres humanos no mostraron ninguna alteración en la función retiniana. (Chia A. et al. Hallazgos del electroretinograma de campo completo en niños en el estudio de tratamiento con atropina para la miopía (ATOM2); Institución «Documenta Ophthalmologica» 126(3) · Enero de 2013).

60

- 5 **[0007]** Se probaron otros antagonistas muscarínicos, tanto en modelos experimentales como en humanos, en un intento de reducir los efectos secundarios, en particular la midriasis. Principalmente, se probó la pirenzepina (en el documento EP 0478694 B1), pero el efecto se correlacionó, aun así, con el grado de midriasis y la sensibilización de la superficie ocular fue mayor que con la atropina, por lo que se abandonó este método. En otro estudio (Luft W.A. et al., Efectos variables de antagonistas de los receptores muscarínicos no probados anteriormente sobre la miopía experimental, Oftalmología de Investigación y Ciencias Visuales (IOVS, por sus siglas en inglés), 44(3):1330-1338), se demostró que la inyección intravítrea de benztropina provocaba un rescate parcial en la miopía axial inducida experimentalmente. Sin embargo, su administración estuvo acompañada de signos de toxicidad e inflamación.
- 10 **[0008]** Estudios posteriores, principalmente, en la última década del siglo pasado, exploraron más profundamente el papel de la dopamina (DA) en el proceso de alargamiento axial ocular. En modelos experimentales, los agonistas D1 mejoraron principalmente el alargamiento ocular, mientras que los agonistas D2 y los antagonistas D1 bloquean el proceso. Por lo tanto, la miopía podría explicarse como un desequilibrio entre la actividad de los dos receptores. No se dispone de resultados en humanos y el desarrollo de gotas oftálmicas basadas en esta clase farmacéutica es difícil debido a la baja solubilidad del principio activo a pH fisiológico. No se han encontrado estudios en humanos de fármaco dopaminérgico, solo se dispone de datos experimentales (Feldkaemper M. et al, Una visión actualizada del papel de la dopamina en la miopía, Investigación ocular experimental 114 (2013) 106-119) y también los inhibidores de recaptación de dopamina se activan contra modelos experimentales de inducción de miopía. Los agonistas de la dopamina se utilizan actualmente en oftalmología para restablecer la presión intraocular (PIO) fisiológica en ojos gravemente comprometidos, tienen poco efecto en ojos sanos y no mostraron riesgos en el uso crónico.
- 15 **[0009]** Por lo tanto, es evidente que uno de los principales problemas contra el uso gotas oftálmicas agonistas de dopamina o antagonistas muscarínicos para controlar el crecimiento ocular y prevenir la miopía es la tasa inaceptable de conjuntivitis o dermatitis iatrogénicas. El objeto de la presente invención es proporcionar un tratamiento oftálmico para prevenir/detener la miopía infantil con alivio de los efectos secundarios observados con gotas oftálmicas de agonista dopaminérgico o antagonista muscarínico en sujetos.
- 25

DEFINICIONES Y ABREVIATURAS

[0010]

- 30 AM: Miopía Axial
- FDM: Miopía por privación de Forma
- LIM: Miopía Inducida por Lentes
- mfERG: Electrorretinograma multifocal
- DA: Dopamina
- 35 PIO: Presión Intraocular

SUMARIO DE LA INVENCION

- 40 **[0011]** La presente invención resuelve el problema anterior proporcionando una combinación de principios activos farmacéuticos en una única formulación en la que un principio anticolinérgico, seleccionado entre atropina o una sal de la misma, se combina con un principio antihistamínico, seleccionado entre ketotifeno o una sal fumarato del mismo; o proporcionando un único principio activo farmacéutico que tiene una actividad combinada como anticolinérgico (antimuscarínico) y antihistamínico, o como anticolinérgico, antihistamínico e inhibidor de la recaptación de monoamina o dopaminérgico, seleccionado entre benztropina o una sal de la misma; para su uso en la prevención/detención de la miopía axial, en la que dicha combinación o dicho único principio activo se administran por vía tópica al ojo.
- 45 **[0012]** Sorprendentemente, la combinación de principio/actividad antes mencionada permite prevenir el alargamiento axial del ojo sin dar lugar a inconvenientes como midriasis y conjuntivitis o dermatitis alérgica, observados por la administración de atropina sola.
- 50 **[0013]** Por lo tanto, otro objeto de la presente invención es también una formulación oftálmica, para ser administrada por vía tópica a los ojos para su uso en la prevención/detención de la miopía axial, que comprende la combinación de atropina o una sal de la misma y ketotifeno o la sal fumarato del mismo; o benztropina o mesilato de benztropina.
- [0014]** En una forma de realización adicional, la presente invención proporciona una formulación oftálmica especialmente

adaptada para la administración tópica a los ojos que comprende atropina o una sal de la misma y ketotifeno o la sal de fumarato del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5 **[0015]** La presente invención se define en las reivindicaciones. Cualquier tema que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona únicamente a modo informativo.

10 **[0016]** La combinación de principios activos o el principio único (antiparkinsoniano) para su uso según la invención se administran por vía tópica o local en el ojo. Según la invención, la composición formulada para uso oftálmico puede comprender además tampones, solubilizantes (tales como ciclodextrinas, surfactantes iónicos o no iónicos, micelas fosfolipídicas o similares, microsomas u otros), gelificantes (como ácido hialurónico, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, goma xantana, polisacárido de semilla de tamarindo, povidona, carbopol y/u otros) y conservantes (como cloruro de benzalconio, cloruro de benzoxonio, cetilpiridinio, poliquad y/u otros).

15 **[0017]** Según la invención, la composición anterior puede ser un colirio o una solución adecuada para la imbibición de una lente de contacto, o (con tampones apropiados) adecuada para la iontoforesis ocular o para la inclusión en un inserto sólido poroso intraocular, fórnix o intrapuntal (biodegradable o no) como el polilactato o polímeros similares. Preferiblemente, según la invención, la formulación puede ser gotas oftálmicas estériles con o sin gelificante(s); una solución estéril adecuada para la impregnación de lentes de contacto; una solución estéril adecuada para la iontoforesis transescleral; una solución concentrada para la impregnación de un dispositivo sólido poroso que se colocará en el fórnix conjuntival inferior para una liberación sostenida.

[0018] Según la invención el principio antihistamínico/antialérgico es ketotifeno o su sal fumarato.

25 **[0019]** Según la invención el principio anticolinérgico es la base de atropina o sales de la misma.

[0020] Según la invención, el principio que tiene una actividad combinada como anticolinérgico y antihistamínico, o como anticolinérgico, antihistamínico y dopaminérgico (también como inhibidor de la recaptación de DA) es la base de benzotropina o sus sales como metanosulfonato de benzotropina (mesilato).

30 **[0021]** Una combinación preferida para su uso según la invención comprende atropina y fumarato de ketotifeno.

[0022] Un principio antiparkinsoniano preferido para su uso como principio activo único según la invención es el mesilato de benzotropina.

35 **[0023]** Los tampones preferidos son fosfato de sodio monobásico y fosfato de sodio dibásico.

[0024] El conservante preferido es el cloruro de benzalconio.

40 **[0025]** Otra formulación oftálmica preferida según la invención comprende:

- Sulfato de atropina	0,01% - 1,0%
- Fumarato de ketotifeno	0,01% - 0,1%
- Fosfato de sodio monobásico	0,05 M,
45 - Fosfato de sodio dibásico	0,05 M,
- Cloruro de benzalconio	0,025% - 0,1%,
- Agua purificada	como resto

en la que los porcentajes se basan en el peso total de la composición.

50 **[0026]** Otra formulación oftálmica preferida según la invención comprende:

- Mesilato de benzotropina	0,001% - 3,0%
- Fosfato de sodio monobásico	0,05 M,
- Fosfato de sodio dibásico	0,05 M,
55 - Cloruro de benzalconio	0,025% - 0,1%,
- Agua purificada	como resto

en la que los porcentajes se basan en el peso total de la composición.

60

REIVINDICACIONES

1. Combinación de principios activos farmacéuticos o un único principio activo farmacéutico para ser administrado por vía tópica a los ojos para su uso en la prevención/detención de la miopía axial, en la que dicha combinación comprende atropina o una sal de la misma y ketotifeno o la sal fumarato del mismo; en la que dicho principio activo único es la benzotropina o una sal de la misma.
2. Combinación para su uso según la reivindicación 1 que comprende sulfato de atropina y fumarato de ketotifeno.
3. Principio activo farmacéutico único para su uso según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en benzotropina o mesilato de benzotropina.
4. Formulación oftálmica para ser administrada por vía tópica a los ojos para su uso en la prevención/detención de la miopía axial que comprende la combinación de atropina o una sal de la misma y ketotifeno o la sal fumarato del mismo; o el principio activo único benzotropina o mesilato de benzotropina.
5. Formulación oftálmica para su uso según la reivindicación 4 en forma de un colirio o una solución adecuada para la imbibición de una lente de contacto, o adecuada para la iontoforesis ocular o para la inclusión en un inserto sólido poroso intraocular, fórnix o intrapuntal que consiste en polilactato o polímeros similares.
6. Formulación oftálmica para su uso según la reivindicación 5 en forma de gotas oftálmicas estériles con o sin gelificante(s); una solución estéril adecuada para la impregnación de lentes de contacto; una solución estéril adecuada para la iontoforesis transescleral; una solución concentrada para la impregnación de un dispositivo poroso sólido que se colocará en el fórnix conjuntival inferior para una liberación sostenida.
7. Formulación oftálmica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6 que comprende la combinación de sulfato de atropina y fumarato de ketotifeno, o el principio activo único benzotropina o mesilato de benzotropina.
8. Formulación oftálmica, combinación o principio activo único para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 que comprende, además, tampones, un solubilizante, gelificantes y/o conservantes.
9. Formulación oftálmica, combinación o principio activo único para su uso según la reivindicación 8, en la que los tampones son fosfato de sodio monobásico y fosfato de sodio dibásico y/o el conservante es cloruro de benzalconio.
10. Formulación oftálmica tópica para su uso según la reivindicación 9 que comprende:
 - 0,001-3,0% de metanosulfonato de benzotropina (mesilato);
 - 0,05 M de fosfato de sodio monobásico;
 - 0,05 M de fosfato de sodio dibásico;
 - 0,025% a 0,1% de cloruro de benzalconio; yagua purificada como resto, en la que los porcentajes se basan en el peso total de la composición.
11. Formulación oftálmica tópica para su uso según la reivindicación 9 que comprende:
 - 0,01-1,0% de sulfato de atropina;
 - 0,01-0,1% de fumarato de ketotifeno
 - 0,05 M de fosfato de sodio monobásico;
 - 0,05 M de fosfato de sodio dibásico;
 - 0,025% a 0,1% de cloruro de benzalconio; yagua purificada como resto, en la que los porcentajes se basan en el peso total de la composición.
12. Formulación oftálmica especialmente adaptada para la administración tópica a los ojos que comprende atropina o una sal de la misma y ketotifeno o la sal fumarato del mismo.

13. Formulación oftálmica según la reivindicación 12, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9 o 11.