

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 988 280**

51 Int. Cl.:

A61K 31/138 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/34 (2007.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/42 (2007.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 27/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.11.2017** **PCT/US2017/061108**
87 Fecha y número de publicación internacional: **17.05.2018** **WO18089797**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2017** **E 17868628 (3)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2024** **EP 3538083**

54 Título: **Formulaciones y métodos relacionados para el tratamiento de enfermedades de la superficie ocular**

30 Prioridad:

14.11.2016 US 201662421822 P
26.02.2017 US 201762463717 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.11.2024

73 Titular/es:

NEUVISION DEVELOPMENT LLC (100.0%)
5620 N. Camino Arturo
Tucson, AZ 85718, US

72 Inventor/es:

WANG, MINGWU y
WANG, CINDY A.

74 Agente/Representante:

MARTÍN SANTOS, Victoria Sofia

ES 2 988 280 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

Formulaciones y métodos relacionados para el tratamiento de enfermedades de la superficie ocular

5 La superficie ocular del ojo es una región biológica compleja que mantiene la claridad corneal, regula la película lagrimal y protege el ojo de las intrusiones. Las enfermedades y trastornos de la superficie ocular afectan negativamente a la superficie del ojo, incluyendo la córnea y la película lagrimal. Las enfermedades de la superficie ocular incluyen la enfermedad del ojo seco (DED del inglés, "*Dry Eye Disease*"), la DED crónica, también conocida de otro modo como "síndrome crónico del ojo seco", "síndrome del ojo seco" o "keratoconjunctivitis sicca". Los síntomas de la DED incluyen una visión poco clara, irritación, picor, sequedad, quemazón, sensibilidad a la luz y posible pérdida de visión debida a daño en la superficie ocular. Se estima que en los Estados Unidos de América hay 3,2 millones de mujeres y 1,68 millones de hombres de 50 años y más que están afectados por la DED. La carga anual global en el sistema de asistencia sanitaria estadounidense por la DED se estima que es de aproximadamente USD 3840 millones y el coste total estimado por la DED en la población de estadounidense se estima que es de aproximadamente 5540 millones. La prevalencia de DED aumenta linealmente con la edad y parece ser mayor en poblaciones asiáticas.

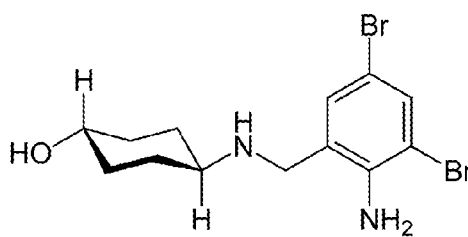
El documento DE3731528A1 describe el uso de ambroxol aplicado durante un período de 1-3 días para tratar la enfermedad del ojo seco.

20 Actualmente, el ojo seco se considera una enfermedad multifactorial de la superficie ocular caracterizada por una pérdida de homeostasis de la película lagrimal, y acompañada por síntomas oculares, en los que la inestabilidad y la hiperosmolaridad de la película lagrimal, la inflamación y el daño de la superficie ocular, y las anomalías neurosensoriales desempeñan funciones etiológicas. Las formulaciones para tratar enfermedades de la superficie ocular, tales como DED, y afecciones relacionadas se describen en la presente memoria, tal y como se expone en las reivindicaciones adjuntas. Las formulaciones divulgadas incluyen Ambroxol y/o uno o más derivados del mismo, dispersados en un portador. El portador puede ser a base de agua (por ejemplo, una solución salina estéril) y puede incluir diversos aditivos, tales como lubricantes, conservantes, especies iónicas, agentes de ajuste del pH u otros aditivos deseados. En algunas realizaciones, las formulaciones divulgadas incluyen al menos un polímero biocompatible disuelto en el portador para proporcionar una liberación extendida del ambroxol o derivado químico. O bien, el polímero(s) biocompatible impregnado con el ambroxol o sus derivados químicos como vehículo proporciona una liberación prolongada del fármaco. Las formulaciones descritas están diseñadas para la aplicación tópica en el ojo y pueden tener forma de una solución, gel, gota, pomada, suspensión, microemulsión, dispersión nanoparticulada, liposoma, loción y/o pasta, etc. Las formulaciones descritas en el presente documento pueden aplicarse en el ojo de cualquier manera adecuada, como por ejemplo manualmente (por ejemplo, con gotas para los ojos) o con un dispositivo que libere de manera controlable la formulación durante un periodo de tiempo predeterminado.

El enfoque clínico actual para tratar la DED incluye la aplicación tópica de lubricantes para la protección de la mucosa, procedimientos para ralentizar el drenaje lagrimal (por ejemplo, oclusión puntiforme, mediante lo cual se insertan tapones puntiformes en el canal de drenaje lagrimal del ojo para prolongar el tiempo de residencia lagrimal), terapias para mejorar la función de la glándula meibomiana en el párpado para retrasar la evaporación de las lágrimas, protectores oculares (tal como en forma de cámara de humedad para los ojos) y la administración de agentes antiinflamatorios. Fuera de los Estados Unidos, el tratamiento para la DED también puede incluir el estimular la secreción de agua y/o la secreción de moco en el ojo. Sin embargo, permanece una gran parte de los pacientes con DED en los que los enfoques clínicos actuales generalmente no proporcionan suficiente alivio de los síntomas. Además, los esfuerzos de tratamiento en curso (por ejemplo, el uso frecuente y regular de gotas oculares) pueden ser tediosos, exigentes (en relación con los horarios diarios y habitualmente ocupados) y caros.

En el presente documento se describen diversas formulaciones para aplicación tópica en el ojo para el tratamiento de la DED y síntomas relacionados. Las formulaciones divulgadas y los métodos relacionados difieren de los enfoques de tratamiento anteriores. Específicamente, las formulaciones descritas en la presente memoria incluyen compuestos capaces de estimular la conjuntiva (la membrana mucosa que cubre el globo ocular y la superficie del párpado), en los que las investigaciones indican que pueden contribuir al mantenimiento de la homeostasis de la película lagrimal en la superficie ocular, tal como en la regulación de la cantidad y calidad de la película lagrimal.

55 Las formulaciones divulgadas pueden mejorar y, en algunos casos, curar enfermedades de la superficie ocular, tales como la DED. Las formulaciones descritas pueden producirse en cualquier forma adecuada, incluyendo pero sin limitación a soluciones, geles, gotas, cremas, pomadas, suspensiones, dispersiones, dispersiones nanoparticuladas, emulsiones, microemulsiones, liposomas, pastas u otras formas deseadas. Las formulaciones divulgadas comprenden ambroxol y/o un derivado del mismo. El ambroxol, tal y como se hace referencia en el presente documento, tiene la siguiente fórmula química:



Ambroxol

Ambroxol

El ambroxol es un fármaco mucolítico sintético disponible comercialmente que a veces se usa para estimular la síntesis de tensioactivos en el pulmón para tratar enfermedades respiratorias asociadas con moco viscido o excesivo. El ambroxol es un principio activo en jarabe para la tos y también está disponible como un comprimido, pastillas, sobre de polvo seco, solución de inhalación, gotas, ampollas y comprimidos efervescentes. Antes de presentar la solicitud objeto de esta invención y sus documentos de prioridad, no había habido ninguna indicación de que el ambroxol o cualquiera de sus derivados químicos fuera útil para tratar afecciones oculares, tales como enfermedad de la superficie ocular o DED.

Como se usa en el presente documento, los términos "derivados de ambroxol" y "derivados químicos de ambroxol" se refieren a compuestos derivados de ambroxol, compuestos precursores para ambroxol y formas salinas de ambroxol, por ejemplo, la sal de adición de ácido clorhidrato de ambroxol [clorhidrato de trans-4-(2-amino-3,5-dibromobencilamino)ciclohexanol]. En algunas realizaciones, se puede incluir más de una forma de ambroxol en una única formulación. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una formulación puede incluir al menos un primer derivado de ambroxol y al menos un segundo derivado de ambroxol. En estas y otras realizaciones, la formulación también puede comprender ambroxol.

En algunas realizaciones, la concentración total de ambroxol y derivados químicos del mismo (si están presentes) puede estar entre el 0,02 y el 10 % (p/v).

En realizaciones preferidas, la concentración total de ambroxol y derivados químicos del mismo en la formulación está entre el 0,5 y el 5% (p/v). Las formulaciones divulgadas también incluyen un portador en el que están dispersados el ambroxol y/o los derivados de ambroxol. El portador es una solución salina tamponada.

Las formulaciones divulgadas también pueden incluir, en algunas realizaciones, un vehículo de liberación prolongada, tal como un polímero biocompatible, disuelto en el portador o por sí mismo impregnado con ambroxol para contener el ambroxol y liberarlo lentamente en la película lagrimal o sobre la superficie ocular, preferentemente durante un período de liberación prolongada de hasta seis meses. El polímero biocompatible puede ser biodegradable o no biodegradable, dependiendo del uso deseado y del programa de aplicación. Los polímeros biocompatibles de ejemplo que pueden usarse en las formulaciones dadas a conocer como vehículo de liberación prolongada incluyen, pero no se limitan a, poli-2-hidroxietilmetacrilato (hidrogeles de p-HEMA), ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA), policaprolactona (PCL), hidroxipropilcelulosa, acetato de Anecortave (AnA), gelatina y/o colágeno. La inclusión de un vehículo de liberación prolongada puede, en algunos casos, permitir una aplicación menos frecuente a la vez que sigue proporcionando alivio de los síntomas de DED.

En algunas realizaciones, las formulaciones divulgadas también pueden incluir uno o más aditivos. Los aditivos que pueden incluirse en las formulaciones descritas incluyen, pero no se limitan a, emolientes, conservantes, emolientes, especies iónicas, agentes de ajuste del pH y otros posibles aditivos. Los ejemplos de emolientes que se pueden usar en las formulaciones dadas a conocer incluyen glicerina, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, dextrano 70, gelatina, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, polisorbato 80, alcohol polivinílico, povidona, etc. Los ejemplos de conservantes que pueden usarse en las formulaciones dadas a conocer incluyen cloruro de benzalconio y otros conservantes conocidos, tales como clorobutanol. Los emolientes pueden incluir preparaciones de lanolina, diversos aceites minerales, Omega 3, parafina, petróleo y ceras. En algunas realizaciones, en la formulación descrita pueden incluirse iones de zinc y o sodio como una especie iónica. Los posibles agentes de ajuste del pH que pueden usarse incluyen tampones citrato (por ejemplo, citrato de sodio), tampones borato (por ejemplo, borato de sodio) y otros compuestos ácidos o básicos. En las formulaciones descritas pueden usarse numerosas configuraciones y variaciones de aditivos.

Algunos trabajos de investigación indican que el movimiento [transporte] de agua impulsado osmóticamente a través de las membranas celulares conjuntivales está mediado principalmente por canales de agua llamados acuaporinas (AQP), que mantienen el volumen lagrimal y regulan la osmolaridad en la superficie ocular. En particular, se ha demostrado que la elevación de la expresión de AQP5 en la conjuntiva conduce a un aumento de la producción de mucina 5AC (MUC5AC), una mucina formadora de gel principal en la película lagrimal. Por consiguiente, los agentes que estimulan las AQP en la conjuntiva también pueden estimular la secreción de mucina. Antes de la presentación

de la presente solicitud, algunas investigaciones indicaron que el ambroxol puede estimular la expresión de AQP5 en células epiteliales de las vías respiratorias humanas. Consúltese la "*Upregulation of AQP3 and AQP5 Induced by Dexamethasone and Ambroxol in A459 Cells* by Ben et al., *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 161 (2008) 111-118." [*"Regulación por incremento de AQP3 y AQP5 inducidas por dexametasona y ambroxol en células A459" de Ben et al., en Fisiología y neurobiología respiratoria*, 161 (2008) 111-118.]. Las formulaciones divulgadas pueden, en algunas circunstancias, estimular las AQP y MUC5AC en la conjuntiva, mejorando o aliviando de este modo los síntomas de la DED. Adicionalmente, el ambroxol y sus derivados químicos tienen propiedades analgésicas así como antiinflamatorias, que pueden ayudar adicionalmente a aliviar la incomodidad ocular, mejorar la homeostasis de la película lagrimal y/o almacenar la salud de la superficie ocular. En algunos casos, el tratamiento con las formulaciones divulgadas puede aliviar los síntomas de la DED, tales como visión poco clara, irritación, picor, sequedad, quemazón y/o sensibilidad a la luz.

La frecuencia de aplicación tópica a un sujeto (por ejemplo, un ser humano o animal) puede variar entre pacientes. Por ejemplo, en algunas circunstancias, las formulaciones divulgadas se pueden aplicar tan frecuentemente como una vez cada diez minutos o tan poco frecuente como una vez al día. La formulación se aplica al menos una vez al día durante un período de al menos cinco días. La frecuencia de aplicación tópica puede determinarse por numerosas consideraciones, incluyendo el nivel de alivio de síntomas proporcionado, el alivio del dolor experimentado, así como otras consideraciones pertinentes de salud, tales como posibles interacciones farmacológicas.

Las formulaciones descritas pueden administrarse usando cualquier técnica deseada. Por ejemplo, en algunos casos, las formulaciones pueden ser gotas oculares que se administran manualmente por el mismo paciente. En otros casos, las formulaciones pueden aplicarse tópicamente como un gel o pomada directamente a una región deseada del ojo usando un hisopo u otro tipo de aplicador. En algunas realizaciones, las formulaciones divulgadas pueden administrarse usando un dispositivo diseñado para la liberación inmediata de la formulación o la liberación prolongada de la formulación. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la formulación puede administrarse usando uno o más de los siguientes dispositivos: bombas externas, lentes de contacto, tapones puntuales, comprimidos mucoadhesivos, píldoras, cápsulas, gránulos, partículas, emplastos, un dispositivo de inserto ocular, tiras colocadas sobre la conjuntiva o córnea, insertos o depósitos conjuntivales, inyecciones subconjuntival, subtenon e intravítrea u otros tipos adecuados de dispositivos.

La eficacia de la formulación en un sujeto puede evaluarse mediante numerosas técnicas. Por ejemplo, un paciente puede autoinformarse sobre el alivio de los síntomas que ha experimentado. En otros casos, el ojo puede evaluarse visualmente o se pueden usar ensayos clínicos, tales como el ensayo de Schirmer, en el que se insertan tiras de papel en el ojo durante varios minutos para medir la producción de lágrimas, a fin de evaluar la eficacia de la formulación.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Formulaci3n que comprende ambroxol y/o una forma de sal de ambroxol en un porcentaje en peso de entre el 0,01% y el 20%, basado en el peso total o el volumen total de la formulaci3n, y un portador que comprende una soluci3n salina tamponada, para su uso en el tratamiento de la enfermedad del ojo seco mediante administraci3n t3pica a la superficie ocular de un sujeto que padece enfermedad del ojo seco al menos una vez al d3a durante un per3odo de al menos cinco d3as.
- 10 2. Formulaci3n para su uso de acuerdo con la reivindicaci3n 1, en la que la formulaci3n se administra al sujeto usando un dispositivo que proporciona la aplicaci3n continua de la formulaci3n.
3. Formulaci3n para su uso de acuerdo con la reivindicaci3n 1, en la que despu3s de la administraci3n, el sujeto experimenta alivio de algunos o todos los s3ntomas de la enfermedad del ojo seco.
- 15 4. Formulaci3n para su uso de acuerdo con la reivindicaci3n 1, en la que el ambroxol y/o una forma de sal de ambroxol est3 presente en la formulaci3n en un porcentaje en peso de entre el 0,02 % y el 10 % basado en el peso total o volumen total de la formulaci3n.
- 20 5. Formulaci3n para su uso de acuerdo con la reivindicaci3n 1, en la que el ambroxol y/o una forma de sal de ambroxol est3 presente en la formulaci3n en un porcentaje en peso de entre el 0,5 y el 5 % basado en el peso total o volumen total de la formulaci3n.
- 25 6. Formulaci3n para su uso de acuerdo con la reivindicaci3n 1, en la que la formulaci3n comprende adem3s un pol3mero biocompatible disuelto en el portador o ambroxol impregnado dentro de un pol3mero biocompatible.
7. Formulaci3n para su uso de acuerdo con la reivindicaci3n 6, en la que el pol3mero biocompatible es poli-2-hidroxietilmetacrilato (hidrogeles de p-HEMA), 3cido poli(l3ctico-co-glic3lico) (PLGA), policaprolactona (PCL), hidroxipropilcelulosa, acetato de Anecortave (AnA), gelatina y/o col3geno.
- 30 8. Formulaci3n para su uso de acuerdo con la reivindicaci3n 1, en la que la forma de sal de ambroxol es clorhidrato de trans-4-(2-amino-3,5-dibromobencilamino)ciclohexanol.