

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 813 649**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4704 (2006.01)

A61K 31/5375 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.04.2014** **PCT/KR2014/003329**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.10.2014** **WO14171748**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2014** **E 14785310 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2020** **EP 2987491**

54 Título: **Composición farmacéutica administrable por vía oral para la prevención o el tratamiento del síndrome del ojo seco, que comprende rebamipida o un profármaco de la misma**

30 Prioridad:

18.04.2013 KR 20130043141

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

24.03.2021

73 Titular/es:

SAMJIN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (50.0%)
Seogyo-dong, 121 Wausan-ro, Mapo-gu
Seoul 121-739, KR y
ASTECH. CO., LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

CHO, EUI-HWAN;
CHOI, SUNG JU;
LEE, SUNG WOO;
SHIN, HEE JONG;
YOON, JONG BAE;
PARK, KI SEOK y
NAM, HO TAE

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ LÓPEZ-MENCHERO , Álvaro Luis

ES 2 813 649 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

Composición farmacéutica administrable por vía oral para la prevención o el tratamiento del síndrome del ojo seco, que comprende rebamipida o un profármaco de la misma

Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral para prevenir o tratar el síndrome del ojo seco, que comprende un profármaco de rebamipida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Técnica anterior

El síndrome del ojo seco es una afección clínica caracterizada por una producción deficiente de lágrimas provocada por la inflamación de la glándula lagrimal y la denervación de la córnea, o por la evaporación excesiva de lágrimas provocada por la disfunción de la glándula de Meibomio o trastornos de los párpados. Además, se publicó que las respuestas inflamatorias mediadas por linfocitos T eran responsables de la patogenia del síndrome del ojo seco (*Eye Contact Lens*, 29(1 Supl): S96-100, 2003; y *Ophthalmologe*, 103: 9-17, 2006).

Los síntomas del síndrome del ojo seco implican escozor, sensación de cuerpo extraño, picor, enrojecimiento y, en casos graves, deterioro de la visión. El síndrome del ojo seco se reconoció como un signo característico del envejecimiento que es común entre las mujeres en edad postmenopáusica. Pero, con los recientes aumentos en el uso de la televisión, el uso de ordenadores y el uso de lentes de contacto, esta afección se vuelve frecuente tanto en hombres como en mujeres. Además, la edad de inicio del síndrome del ojo seco está disminuyendo gradualmente (*Gynecol. Endocrinol.*, 20: 289-98, 2005; y *Surv. Ophthalmol.*, 50: 253-62, 2005).

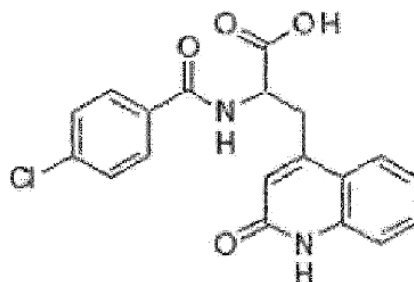
Los enfoques para el tratamiento del síndrome del ojo seco incluyen la instilación de lágrimas artificiales para la complementación con lágrimas artificiales, la instilación de colirios de antiinflamatorios esteroideos para inhibir las respuestas inflamatorias, el uso de lentes de contacto terapéuticas (LCT), la oclusión quirúrgica del punto lagrimal para suprimir el escape de lágrimas del ojo para dar como resultado una retención ocular prolongada de sustitutos o soluciones de lágrimas artificiales y similares (*J. Korean Ophthalmol. Soc.*, 46: 1774-1779, 2005). Sin embargo, existen las desventajas de que las preparaciones de lágrimas artificiales deben aplicarse varias veces al día debido a sus efectos temporales y que no tienen efectos protectores contra la lesión de la córnea, y que las preparaciones de esteroides pueden provocar efectos secundarios mortales tales como glaucoma tras la administración crónica. Además, las lentes de contacto terapéuticas son incómodas de usar y también pueden ser una posible fuente de infecciones bacterianas. Además, la oclusión del punto lagrimal tiene desventajas tales como la sensación de rechazo mental debido a la operación quirúrgica y la dificultad de restablecer el estado anterior tras la aparición de efectos secundarios adversos. Ante todo, los remedios convencionales anteriormente mencionados son terapias meramente sintomáticas, que no se centran en tratar o abordar las causas fundamentales de las afecciones por ojo seco.

En 2006, Allergan Incorporation en los Estados Unidos desarrolló un colirio para el tratamiento del síndrome del ojo seco usando el inmunomodulador ciclosporina, también denominado Restasis®. Se ha publicado que los colirios Restasis inhiben la producción y activación de los inmunocitos asociados a la queratoconjuntivitis seca y aumentan el nivel de secreción lagrimal (*Ophthalmology*, 107: 967-74, 2000; y *Ophthalmology*, 107: 631-9, 2000). Sin embargo, la preparación ejerce la eficacia farmacológica de la misma a través de la acción antiinflamatoria, por lo que son necesarias administraciones del fármaco repetidas durante varios meses suficientes para conseguir efectos terapéuticos satisfactorios. Además, su administración va acompañada de una frecuencia relativamente alta de aparición (17 %) de un efecto secundario típico, por ejemplo, sensación de escozor (*Ophthalmology*, 107: 631-9, 2000; y Thomson Pharma).

Por tanto, sigue siendo necesario desarrollar un agente terapéutico que no sea un tratamiento sintomático que meramente palie los síntomas y que sea capaz de tratar las causas fundamentales del síndrome del ojo seco y, al mismo tiempo, garantice la seguridad de los medicamentos debido a la manifestación baja de efectos secundarios adversos.

Se conoce a la Rebamipida, ácido 2-(4-clorobenzoilamino)-3-[2(1H)-quinolon-4-il]propiónico representado por la Fórmula Química I, como un tratamiento útil para la úlcera gástrica. Además, la rebamipida tiene una acción de aumento de densidad de células caliciformes en el ojo y una acción de aumento del líquido lagrimal, y ya se conocía como agente para el tratamiento del síndrome del ojo seco (documento JP-A-2009-301866).

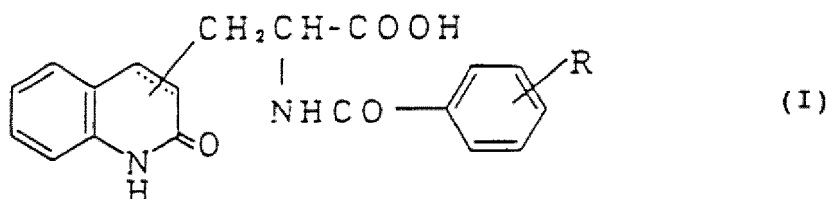
[Fórmula química I]



En cuanto al tratamiento del síndrome del ojo seco, la publicación de los EE.UU. N.º 2007-0287729 desvela un producto oftálmico que contiene rebamipida de pH neutro a débilmente ácido, más en particular, una suspensión acuosa de rebamipida cristalina que comprende una mezcla de al menos uno de los compuestos seleccionados entre polímeros hidrosolubles y tensioactivos, una solución ácida acuosa y una solución acuosa que contiene una sal hidrosoluble de rebamipida. Además, la publicación coreana N.º 10-2011-0027786 describe una composición farmacéutica oftálmica que contiene rebamipida, aminoazúcares y tampones, excluyendo cationes inorgánicos.

Sin embargo, ya que las composiciones mencionadas anteriormente están en forma de colirios para el tratamiento del síndrome del ojo seco, tienden a estimular la mucosa ocupar por vía tópica, son difíciles de administrar en una dosis fija, tienen un período de caducidad corto y tienen un cumplimiento escaso, dando como resultado una eficacia terapéutica baja significativa.

El documento WO9713515 desvela un derivado del carboestirilo para curar enfermedades oftálmicas, que contiene como principio activo, un derivado de carboestirilo o una sal del mismo representado por la fórmula general (I)



En donde R es un átomo de halógeno

El documento WO2008-074853 se refiere a una composición oftálmica homogénea, en particular una solución acuosa, que comprende (1) rebamipida; (2) un potenciador de la viscosidad; (3) un agente isotónico; y (4) un tampón, teniendo la solución un pH de entre aproximadamente 7 y aproximadamente 9. Se refiere además a soluciones de rebamipida que tienen una concentración de cloruro inferior a aproximadamente 0,5 mM. El documento KR1020110027786 desvela una composición medicinal que contiene Rebamipida de tipo neutro que no produce daño en la queratoconjuntivitis del paciente xeroftálmico. Contiene (1) Rebamipida y (2) aminoazúcar y (3) agente tamponante sin cationes inorgánicos.

Kinoshita S. *et al.* en "*Rebamipide (OPC-12759) in the treatment of dry eye: a randomized, double-masked, multicenter, placebo-controlled phase II study*" (*Ophthalmology*. Diciembre de 2012; 119(12): 2471-8. doi: 10.1016/j.optha.2012.06.052. Epub 23 de septiembre de 2012) desvela un ensayo clínico en 308 pacientes con ojo seco. Después de un período de cribado de 2 semanas, los pacientes se aleatorizaron para recibir placebo o rebamipida al 1 % o rebamipida al 2 % administrada en forma de 1 gota en cada ojo 4 veces al día durante 4 semanas.

Kohashi M. *et al.* en "*Effective treatment with oral administration of rebamipide in a mouse model of Sjögren's syndrome*" (*Arthritis Rheum.* Febrero de 2008;58(2): 389-400. doi: 10.1002/art.23163.) desvelan que la administración oral de rebamipida, un agente protector de la mucosa, es eficaz en el tratamiento del síndrome de Sjögren (SS) en el modelo en ratón NFS/sld de la enfermedad.

El documento WO2014003424 desvela profármacos novedosos de rebamipida, un método para preparar los mismos y el uso de los mismos en la profilaxis o la terapia de úlcera gástrica, gastritis aguda, xeroftalmia, cáncer, artrosis, artritis reumatoide u obesidad.

Divulgación

Problema técnico

Es un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica que contenga un profármaco de rebamipida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que pueda prevenir o tratar el síndrome del ojo seco por vía oral, no por vía ocular.

5 Solución técnica

De acuerdo con un aspecto de la misma, la presente invención proporciona una composición farmacéutica oral para su uso en la prevención o el tratamiento del síndrome del ojo seco, que comprende un profármaco de rebamipida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como principio activo.

10 Efectos ventajosos

Como se ha descrito hasta el momento, un profármaco de rebamipida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede tratar el síndrome del ojo seco por vía oral y, por tanto, puede emplearse de forma segura y cómoda en comparación con los colirios convencionales.

15 Descripción de los dibujos

Las FIG. 1 a 5 son gráficos que muestran volúmenes de producción de lágrimas en modelos en ratón de síndrome del ojo seco 10 días después de la administración de las composiciones orales de acuerdo con la presente invención (Ejemplos 1 a 28). En los gráficos, "grupo normal" se refiere a ratones sin síndrome del ojo seco inducido, y "grupo de control" a modelos en ratón de síndrome del ojo seco a los que se les administró vehículo solamente. Además, el símbolo "#" indica $p < 0,05$ frente al grupo normal y "*" indica $p < 0,05$ frente al grupo de control (ensayo t).

Las FIG. 6 a 10 son gráficos que muestran la homogeneidad de la córnea en modelos en ratón de síndrome del ojo seco 10 días después de la administración de las composiciones orales de acuerdo con la presente invención (Ejemplos 1 a 28). En los gráficos, "grupo normal" se refiere a ratones sin síndrome del ojo seco inducido, y "grupo de control" a modelos en ratón de síndrome del ojo seco a los que se les administró vehículo solamente. Además, el símbolo "#" indica $p < 0,05$ frente al grupo normal y "*" indica $p < 0,05$ frente al grupo de control (ensayo t).

Las FIG. 11 a 15 son gráficos que muestran la permeabilidad de la córnea en modelos en ratón de síndrome del ojo seco 10 días después de la administración de las composiciones orales de acuerdo con la presente invención (Ejemplos 1 a 28). En los gráficos, "grupo normal" se refiere a ratones sin síndrome del ojo seco inducido, y "grupo de control" a modelos en ratón de síndrome del ojo seco a los que se les administró vehículo solamente. Además, el símbolo "#" indica $p < 0,05$ frente al grupo normal y "*" indica $p < 0,05$ frente al grupo de control (ensayo t).

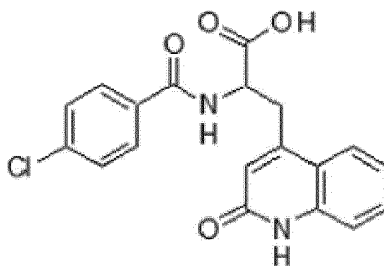
Modo para la invención

Se proporcionará una descripción detallada de la presente invención, a continuación.

De acuerdo con un aspecto de la misma, la presente invención proporciona una composición farmacéutica oral para su uso en la prevención o el tratamiento del síndrome del ojo seco, que comprende un profármaco de rebamipida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como principio activo.

Se conoce a la Rebamipida, representada por la Fórmula Química I, como tratamiento para la úlcera gástrica o el síndrome del ojo seco:

[Fórmula química I]



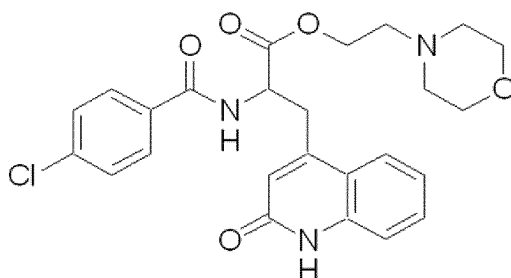
En particular, con respecto al síndrome del ojo seco, la rebamipida se ha utilizado solamente en forma de colirios, que se consideraban lo más eficaz, ya que la formulación puede entregar fármacos e hidratación adicional directamente al ojo.

Sin embargo, la presente invención sugiere hallazgos extraordinarios de que un profármaco de rebamipida, incluso tras la administración oral, estimula la secreción mucosa en la conjuntiva e inhibe las lesiones en la superficie ocular, presentando, por tanto, efectos terapéuticos superiores sobre el síndrome del ojo seco. Por lo general, los colirios y los agentes administrados por vía oral no pueden presentar la misma eficacia debido a los diferentes mecanismos de acción entre ellos, aunque comprendan los mismos fármacos. En particular, considerando que un agente administrado por vía oral tiende a degradarse durante su paso por diversos órganos del cuerpo y tarda un tiempo sustancial en llegar al lugar objetivo, no es seguro que el agente administrado por vía oral tenga efectos comparables a los de los colirios. No obstante, los presentes inventores han revelado que un profármaco de rebamipida administrado por vía oral presenta efectos terapéuticos sobre el síndrome del ojo seco. Por tanto, el agente para la administración oral de la presente invención puede emplearse en lugar de colirios que tienen problemas de posibilidad de provocar irritación, dificultad de administración en una dosis fija, bajo cumplimiento y período de caducidad corto.

El profármaco de rebamipida se refiere a un compuesto que puede degradarse en rebamipida *in vivo* y en particular a un compuesto que tiene un grupo que puede separarse fácilmente del compuesto después de la absorción *in vivo*. El profármaco se usa para aumentar la absorción *in vivo* o potenciar la solubilidad.

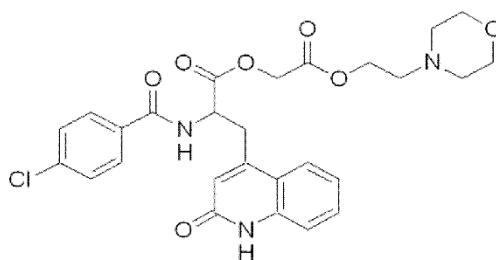
Los ejemplos preferidos del profármaco pueden incluir los compuestos de las siguientes Fórmulas Químicas II a VII:

[Fórmula química II]



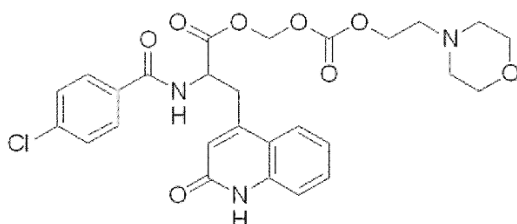
El compuesto de Fórmula Química II, 2-(4-clorobenzamido)-3-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-il)propanoato de 2-morfolinoetilo, se usa indistintamente con "profármaco de rebamipida I". El profármaco de rebamipida I puede prepararse haciendo reaccionar rebamipida con 4-(2-hidroxietil)morfolina.

[Fórmula química III]



El compuesto de Fórmula Química III, 2-(4-clorobenzamido)-3-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-il)propanoato de (2-morfolinoetoxi)-2-oxoetilo, se usa indistintamente con "profármaco de rebamipida II". El profármaco de rebamipida II puede prepararse haciendo reaccionar rebamipida con bromuro de 4-(2-(2-bromoacetoxi)etil)morfolin-4-io.

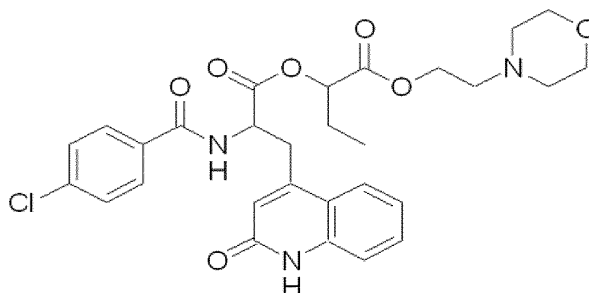
[Fórmula química IV]



El compuesto de Fórmula Química IV, 2-(4-clorobenzamido)-3-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-il)propanoato de ((2-

morfolinoetoxi)carboniloxi)metilo, se usa indistintamente con "profármaco de rebamipida III". El profármaco de rebamipida III puede prepararse haciendo reaccionar rebamipida con bromuro de 4-(2-(3-cloropropanoiloxi)etil)morfolin-4-io.

[Fórmula química V]

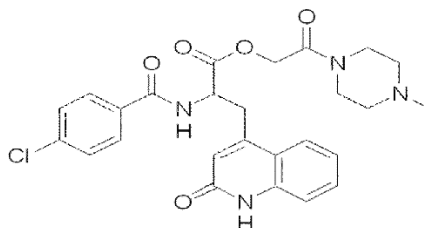


5

El compuesto de Fórmula Química V, 2-(2-(4-clorobenzamido)-3-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-il)propanoiloxi)butanoato de 2-morfolinoetilo, se usa indistintamente con "profármaco de rebamipida IV". El profármaco de rebamipida IV puede prepararse haciendo reaccionar rebamipida con 4-(2-(2-bromobutanoiloxi)etil)morfolin-4-io.

10

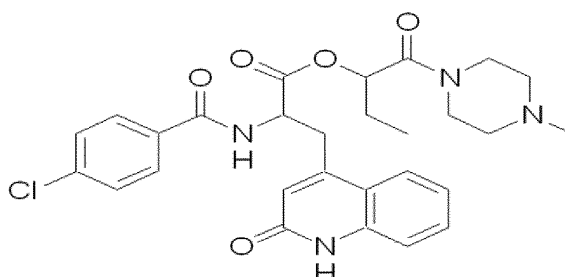
[Fórmula química VI]



El compuesto de Fórmula Química VI, 2-(4-clorobenzamido)-3-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-il)propanoato de (2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetilo, se usa indistintamente con "profármaco de rebamipida V". El profármaco de rebamipida V puede prepararse haciendo reaccionar rebamipida con 1-(2-bromoacetil)-4-metilpiperazin-1-io.

15

[Fórmula química VII]



El compuesto de Fórmula Química VII, 2-(4-clorobenzamido)-3-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-il)propanoato de 1-(4-metilpiperazin-1-il)-1-oxobutan-2-ilo, se usa indistintamente con "profármaco de rebamipida VI". El profármaco de rebamipida VI puede prepararse haciendo reaccionar rebamipida con bromuro de 1-(2-bromobutanoil)-4-metilpiperazin-1-io.

20

De acuerdo con los Ejemplos Experimentales de la presente invención, los profármacos mencionados anteriormente tienen efectos terapéuticos superiores sobre el síndrome del ojo seco en comparación con la rebamipida (véanse las FIG. 1 a 15).

25

La sal farmacéuticamente aceptable del profármaco de rebamipida que puede emplearse en la composición de la presente invención se refiere a una sal de adición de ácido formada con un ácido. Los ejemplos del ácido incluyen, pero sin limitación, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido tartárico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido benzoico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido maleico, ácido

30

metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido naftalenosulfónico. Los ejemplos preferidos de la sal incluyen una sal de adición de ácido formada con ácido sulfúrico, ácido malónico o ácido oxálico.

De acuerdo con los Ejemplos Experimentales de la presente invención, los profármacos mencionados anteriormente tienen efectos terapéuticos superiores sobre el síndrome del ojo seco en comparación con la rebamipida (véanse las FIG. 1 a 15).

En la composición de la presente invención, puede usarse rebamipida o un profármaco de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en una cantidad del 1 al 50 % en peso, basada en la cantidad total de la composición.

Además, la composición farmacéutica de la presente invención puede comprender además un vehículo o aditivo farmacéuticamente aceptable.

La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a que es fisiológicamente compatible y no provoca un trastorno gastrointestinal, una respuesta alérgica tal como mareo, o respuestas análogas después de su administración a seres humanos. El aditivo puede ser uno cualquiera de entre excipientes, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, agentes humectantes, agentes de suspensión, estabilizantes y similares. Los ejemplos de excipientes incluyen lactosa, manitol, isomalt, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, celulosa en polvo y similares. Los ejemplos de disgregantes incluyen hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, crospovidona, almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica, almidón y similares. Los ejemplos de aglutinantes incluyen hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, povidona, copovidona, almidón pregelatinizado y similares. Los ejemplos de lubricantes incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, fumarilestearato de sodio y similares. Los ejemplos de agentes humectantes incluyen ésteres de ácidos grasos de sorbitano polioxietilenado, poloxámeros, derivados de aceite de ricino polioxietilenado y similares. Los ejemplos de agentes de suspensión incluyen hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, povidona, copovidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa y similares. Los ejemplos de estabilizantes incluyen ácido cítrico, ácido fumárico, ácido succínico y similares. Además, la composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente uno cualquiera de entre anticoagulantes, agentes aromatizantes, emulsionantes, conservantes, etc.

Asimismo, la composición farmacéutica de la presente invención puede formularse mediante un método conocido en la técnica, para proporcionar una liberación inmediata, sostenida o retardada del principio activo después de su administración a un mamífero. La formulación farmacéutica puede encontrarse en forma de polvos, gránulos, comprimidos, suspensiones, emulsiones, jarabes, aerosoles o cápsulas de gelatina blanda o dura.

La dosis farmacéuticamente eficaz de rebamipida o un profármaco de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, depende del sujeto que se trate, de la gravedad de la enfermedad o afección, de la tasa de administración, del criterio del médico prescriptor. El compuesto puede administrarse, por vía oral, en una dosificación diaria de aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal a 100 mg/kg de peso corporal y, preferentemente, de aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal a 5 mg/kg de peso corporal. En algunos casos, puede ser suficiente una cantidad inferior a la mínima mencionada anteriormente, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior, a menos que se produzcan efectos secundarios adversos nocivos. En el caso de la administración de cantidades mayores, puede ser aconsejable dividir las en varias dosis individuales a lo largo del día.

Asimismo, la presente invención proporciona un método para prevenir o tratar el síndrome del ojo seco en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto rebamipida o un profármaco de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. El sujeto puede ser un sujeto que padezca o esté en riesgo de padecer síndrome del ojo seco, por ejemplo, un mamífero, preferentemente un ser humano.

Además, la invención presente proporciona un uso de rebamipida o un profármaco de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la preparación de un medicamento para prevenir o tratar el síndrome del ojo seco.

Puede obtenerse una mejor comprensión de la presente invención a través de los siguientes ejemplos que se exponen para ilustrar, pero no deben interpretarse como que limitan, la presente invención.

Ejemplos de referencia 1 a 4: Preparación de agentes orales que contienen rebamipida

Se disolvieron 3,0 g de polisorbato 80 (Fluka) como dispersante en 100 ml de agua purificada para preparar un vehículo para la suspensión de un fármaco. Se añadieron cada uno de 1, 2, 4 y 6 g de rebamipida (Fórmula química I; Hanseo chem Co. Ltd.) a los mismos, seguido de agitación de la mezcla durante 10 minutos para preparar suspensiones (Ejemplos 1 a 4). Las suspensiones (5 ml/kg) se administraron dos veces al día a modelos de síndrome del ojo seco en ratones macho C57BL/6 de 8 semanas de edad, de acuerdo con las dosis enumeradas en la Tabla 1.

Ejemplos de referencia 5 a 10: Preparación de agentes orales que contienen rebamipida

Se disolvió 0,1 g de ácido cítrico (Sigma-Aldrich) como estabilizante y 2 g de hipromelosa 2910 (Pharmacoat 615, Shin-etsu) como agente de suspensión en 100 ml de agua purificada para preparar un vehículo para la suspensión de un fármaco. se añadió 1 g de cada uno de los profármacos de rebamipida I a VI (Fórmulas Químicas II a VII; Samjin Pharmaceutical Co. Ltd.) a los mismos, seguido de agitación de la mezcla durante 10 minutos para preparar suspensiones (Ejemplos 5 a 10). Las suspensiones (5 ml/kg) se administraron dos veces al día a modelos de síndrome del ojo seco en ratones macho C57BL/6 de 8 semanas de edad, de acuerdo con las dosis enumeradas en la Tabla 1.

Ejemplos 11 a 16: Preparación de agentes orales que contienen malonatos de profármaco de rebamipida

Se repitieron los procedimientos de los Ejemplos 5 a 10, excepto por el uso de malonatos de los mismos (Samjin Pharmaceutical Co. Ltd.) en una cantidad equivalente a 1 g basada en cada profármaco, en lugar de los profármacos de rebamipida I a VI, para preparar suspensiones (Ejemplos 11 a 16). Las suspensiones (5 ml/kg) se administraron dos veces al día a modelos de síndrome del ojo seco en ratones macho C57BL/6 de 8 semanas de edad, de acuerdo con las dosis enumeradas en la Tabla 1.

Ejemplos 17 a 22: Preparación de agentes orales que contienen oxalatos de profármaco de rebamipida

Se repitieron los procedimientos de los Ejemplos 5 a 10, excepto por el uso de oxalatos de los mismos (Samjin Pharmaceutical Co. Ltd.) en una cantidad equivalente a 1 g basada en cada profármaco, en lugar de los profármacos de rebamipida I a VI, para preparar suspensiones (Ejemplos 17 a 22). Las suspensiones (5 ml/kg) se administraron dos veces al día a modelos de síndrome del ojo seco en ratones macho C57BL/6 de 8 semanas de edad, de acuerdo con las dosis enumeradas en la Tabla 1.

Ejemplos 23 a 28: Preparación de agentes orales que contienen sulfatos de profármaco de rebamipida

Se repitieron los procedimientos de los Ejemplos 5 a 9, excepto por el uso de sulfatos de los mismos (Samjin Pharmaceutical Co. Ltd.) en una cantidad equivalente a 1 g basada en cada profármaco, en lugar de los profármacos de rebamipida I a VI, para preparar suspensiones (Ejemplos 23 a 28). Las suspensiones (5 ml/kg) se administraron dos veces al día a modelos de síndrome del ojo seco en ratones macho C57BL/6 de 8 semanas de edad, de acuerdo con las dosis enumeradas en la Tabla 1.

[Tabla 1]

Ejemplo	Fármaco	Dosis
1	Rebamipida	50 mg/kg
2	Rebamipida	100 mg/kg
3	Rebamipida	200 mg/kg
4	Rebamipida	300 mg/kg
5	Profármaco de rebamipida I	50 mg/kg
6	Profármaco de rebamipida II	50 mg/kg
7	Profármaco de rebamipida III	50 mg/kg
8	Profármaco de rebamipida IV	50 mg/kg*
9	Profármaco de rebamipida V	50 mg/kg*
10	Profármaco de rebamipida VI	50 mg/kg*
11	Malonato de profármaco de rebamipida I	50 mg/kg*
12	Malonato de profármaco de rebamipida II	50 mg/kg*
13	Malonato de profármaco de rebamipida III	50 mg/kg*
14	Malonato de profármaco de rebamipida IV	50 mg/kg*
15	Malonato de profármaco de rebamipida V	50 mg/kg*
16	Malonato de profármaco de rebamipida VI	50 mg/kg*
17	Oxalato de profármaco de rebamipida I	50 mg/kg*
18	Oxalato de profármaco de rebamipida II	50 mg/kg*
19	Oxalato de profármaco de rebamipida III	50 mg/kg*
20	Oxalato de profármaco de rebamipida IV	50 mg/kg*
21	Oxalato de profármaco de rebamipida V	50 mg/kg*
22	Oxalato de profármaco de rebamipida VI	50 mg/kg*

(continuación)

Ejemplo	Fármaco	Dosis
23	Sulfato de profármaco de rebamipida I	50 mg/kg*
24	Sulfato de profármaco de rebamipida II	50 mg/kg*
25	Sulfato de profármaco de rebamipida III	50 mg/kg*
26	Sulfato de profármaco de rebamipida IV	50 mg/kg*
27	Sulfato de profármaco de rebamipida V	50 mg/kg*
28	Sulfato de profármaco de rebamipida VI	50 mg/kg*
* Las dosis anteriores se basan en profármaco de rebamipida.		

Ejemplo experimental 1: Análisis de la eficacia de fármacos usando un modelo en animal de síndrome del ojo seco

5 <1-1> Construcción de un modelo en animal de síndrome del ojo seco

Se pusieron en cuarentena ratones machos C57BL/6 de ocho semanas de edad (laboratorios Charles River) durante una semana y se dividieron en varios grupos de ocho animales de manera uniforme de acuerdo con su peso corporal promedio y su desviación típica.

10 Para los grupos experimentales (administrados con los Ejemplos 1 a 28), se indujo síndrome del ojo seco mediante la inyección subcutánea de escopolamina (2,5 mg/ml, Sigma-Aldrich) durante 10 días con exposición a corrientes de aire (humedad relativa del 25-40 %) durante 18 horas al día. Después, a los ratones se les administraron las suspensiones de los Ejemplos 1 a 29 por vía oral, dos veces al día durante un total de 10 días, respectivamente.

15 Por otra parte, para un grupo normal, no se administró ni el fármaco ni el vehículo a ratones normales. Y, para un grupo de control, se administró el vehículo a los ratones con síndrome del ojo seco.

20 <1-2> Medición del volumen de producción de lágrimas

Diez (10) días después de la administración de los fármacos, el grupo de control y los grupos experimentales se analizaron para determinar el volumen de producción de lágrimas. El volumen de producción de lágrimas se midió colocando hilos de algodón con rojo de fenol en el ángulo interno lateral del ojo de los ratones, manteniéndolo en su lugar durante un período de tiempo determinado y analizando el área húmeda (mm²) usando un programa ImageInside (Ver 2.32). Los resultados de las mediciones se mostraron en las FIG. 1 a 5.

25 Como se muestra en las FIG. 1 a 5, la rebamipida en dosis de 200 mg/kg o más (Ejemplos 3 y 4) mostró aumentos significativos en el volumen de producción de lágrimas, en comparación con el grupo de control. Además, los profármacos de rebamipida y sales de los mismos (Ejemplos 5 a 28) también presentaron aumentos significativos en el volumen de producción de lágrimas en comparación con el grupo de control.

30 <1-3> Análisis de la homogeneidad de la córnea

Con el fin de analizar la homogeneidad de la córnea, cada ratón se sacrificó 10 días después de la administración de los fármacos. Después, se observó la superficie de la córnea de cada ratón con un microscopio de zoom estereoscópico (Nikon) y se puntuó basándose en la irregularidad de la córnea (escala de cuatro puntos), 0,5: normal, 1: mínima, 1,5: leve, 3: moderada, 4: grave). Se promediaron las puntuaciones de dos expertos. Los resultados se mostraron en las FIG. 6 a 10.

40 Como se muestra en las FIG. 6 a 10, la rebamipida en dosis de 200 mg/kg o más (Ejemplos 3 y 4) mostró una mejora significativa en la homogeneidad de la córnea, en comparación con el grupo de control. Además, los profármacos de rebamipida y sales de los mismos (Ejemplos 5 a 28) también presentaron mejoras significativas en la homogeneidad de la córnea en comparación con el grupo de control.

45 <1-4> Lesiones de células epiteliales de la córnea

Con el fin de evaluar el grado de lesión de células epiteliales de la córnea, se pusieron gota a gota 5 µl de la solución que contenía de sal de sodio de fluoresceína al 1 % (Sigma-Aldrich) como colorante fluorescente en una solución de sal equilibrada, en el saco conjuntival de los ratones. Los ojos de los ratones se cerraron durante al menos una hora usando una cinta adhesiva. Los ojos se aclararon con agua destilada para retirar el exceso de colorantes fluorescentes no penetrados. Después, los ojos se enuclearon, se analizó el nivel de fluorescencia verde y se tomaron las imágenes. Las imágenes se analizaron usando un programa ImageJ 1.38x (<http://rsb.info.nih.gov>, NIH, Baltimore, EE.UU.) para calcular la intensidad de la fluorescencia verde. La lesión de las células epiteliales de la córnea se puntuó como se indica a continuación: 3: normal, 6: mínima, 9: leve, 12: moderada, y 15: grave.

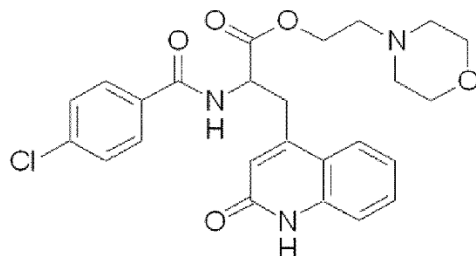
5 Como se muestra en las FIG. 11 a 15, la rebamipida en dosis de 200 mg/kg o más (Ejemplos 3 y 4) mostró una reducción significativa de la permeabilidad corneal del colorante fluorescente, en comparación con el grupo de control. Además, los profármacos de rebamipida y sales de los mismos (Ejemplos 5 a 28) también presentaron reducciones significativas en la permeabilidad corneal del colorante fluorescente en comparación con el grupo de control.

REIVINDICACIONES

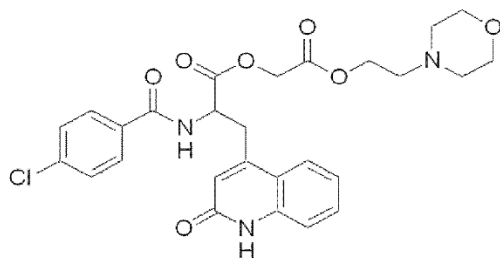
1. Profármaco de rebamipida seleccionado entre el grupo que consiste en los compuestos de las Fórmulas Químicas II a VII:

5

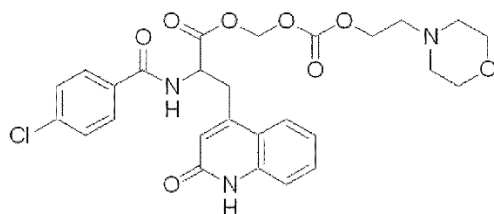
[Fórmula química II]



[Fórmula química III]

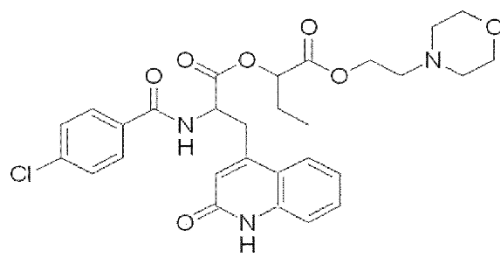


[Fórmula química IV]

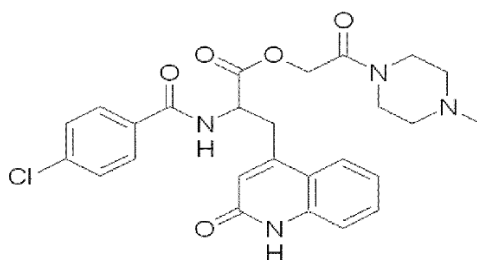


10

[Fórmula química V]

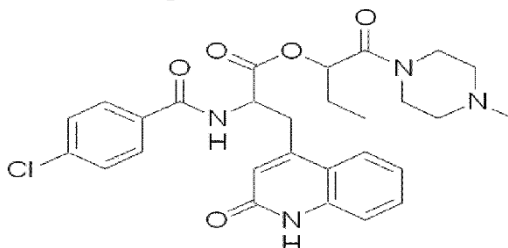


[Fórmula química VI]



; y

[Fórmula química VII]



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o el tratamiento del síndrome del ojo seco, en donde dicho profármaco de rebamipida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administran solamente por vía oral.

10

2. Profármaco de rebamipida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha sal se forma con un ácido seleccionado entre el grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido tartárico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido benzoico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido naftalenosulfónico.

15

3. Profármaco de rebamipida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde dicha sal se forma con ácido sulfúrico, ácido malónico o ácido oxálico.

20

4. Profármaco de rebamipida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de dicho profármaco de rebamipida para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho profármaco de rebamipida y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administran por vía oral solamente en una dosis diaria de 0,5 a 100 mg/kg de peso corporal.

25

5. Profármaco de rebamipida y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde dicho profármaco de rebamipida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una dosis diaria de 0,5 a 5 mg/kg de peso corporal.

30

6. Profármaco de rebamipida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde dicho profármaco de rebamipida y sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran en forma de una composición farmacéutica oral que comprende dicho profármaco de rebamipida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad del 1 al 50 % en peso, basada en la cantidad total de la composición oral.

35

7. Profármaco de rebamipida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicha composición farmacéutica oral comprende además un vehículo o aditivo farmacéuticamente aceptable.

40

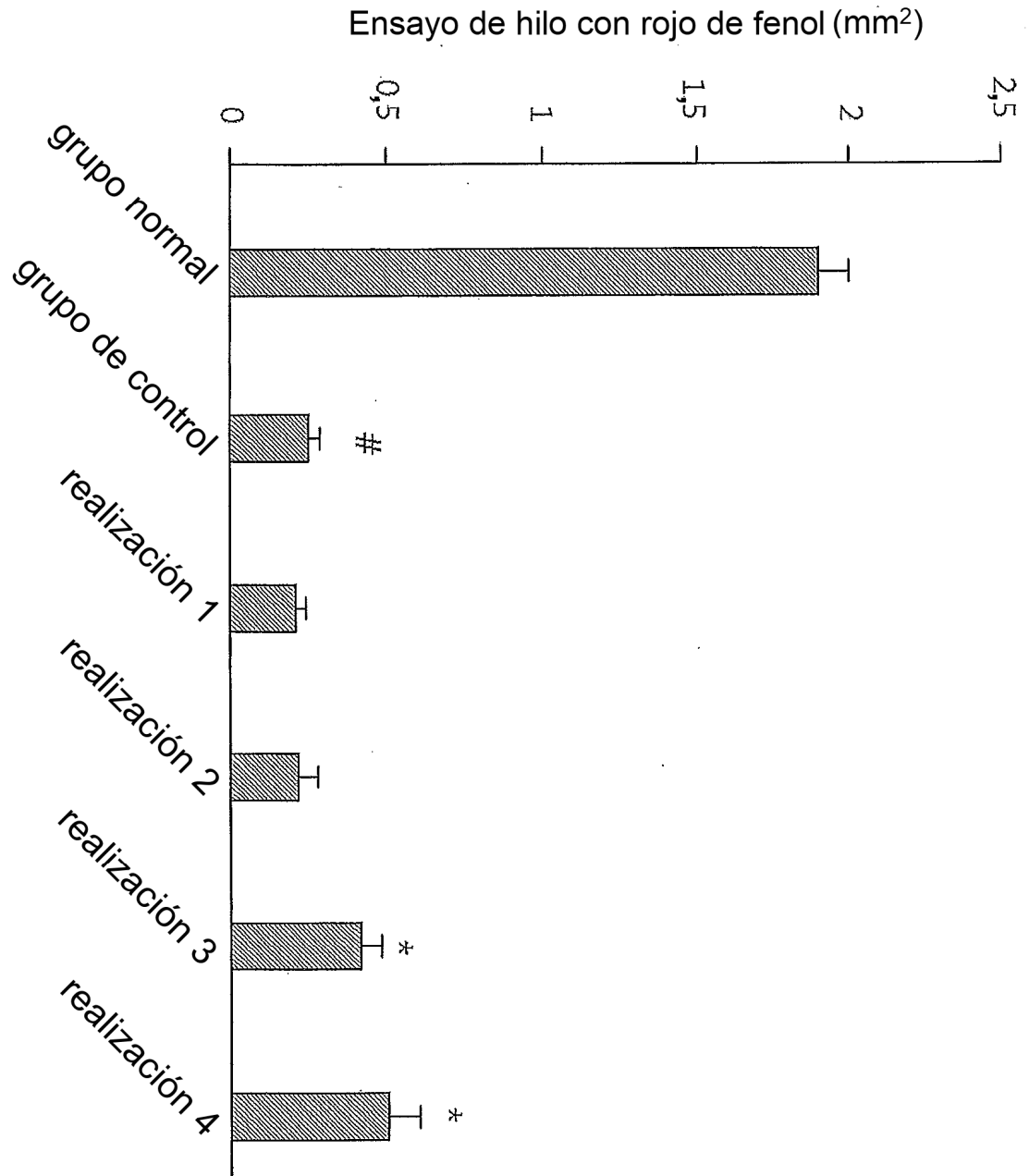
8. Profármaco de rebamipida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicho aditivo farmacéuticamente aceptable se selecciona entre el grupo que consiste en excipientes, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, agentes humectantes, agentes de suspensión, estabilizantes y una mezcla de los mismos.

45

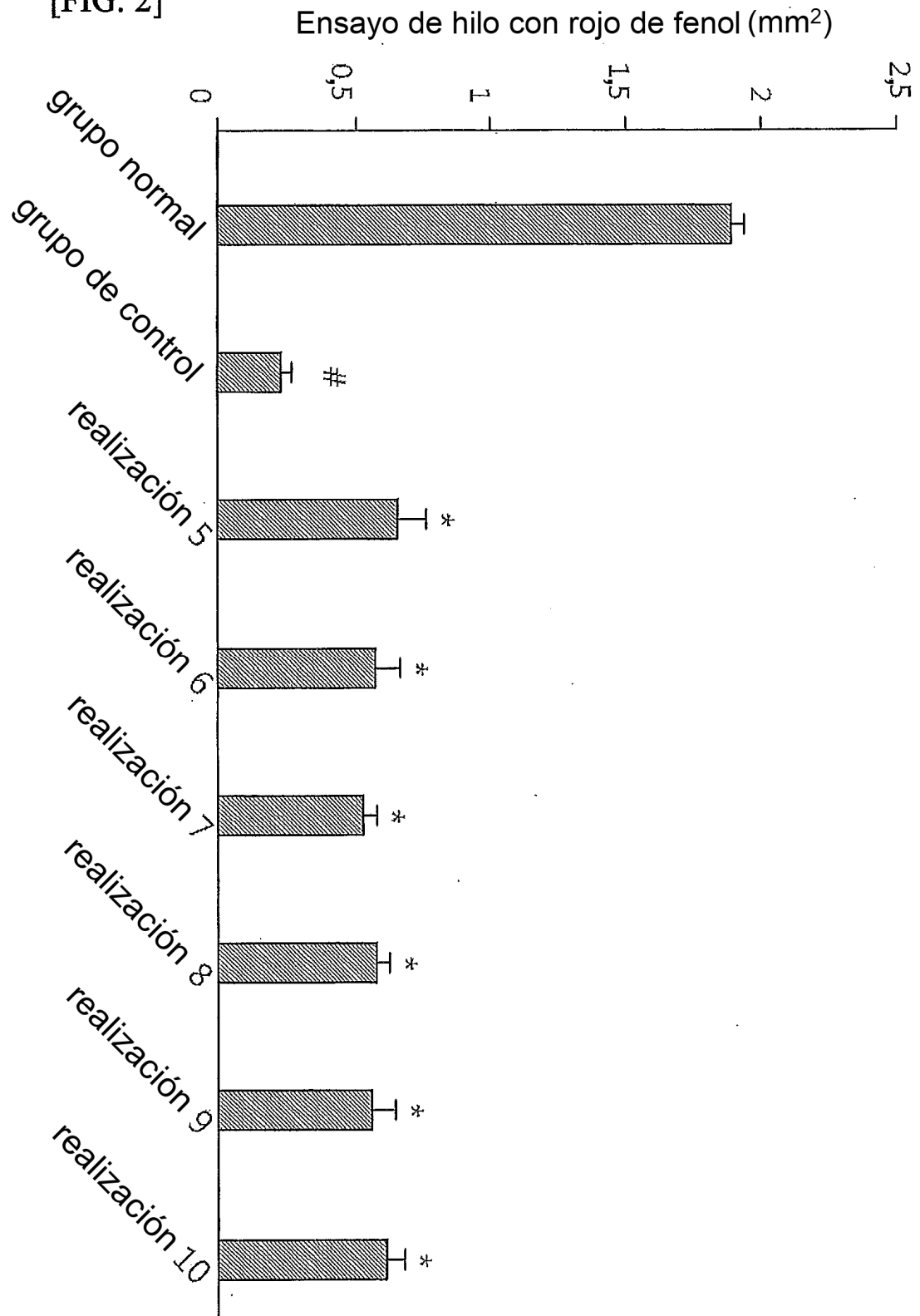
9. Profármaco de rebamipida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6-8, en donde dicha composición oral está en forma de polvos, gránulos,

comprimidos, suspensiones, emulsiones, jarabes, aerosoles o cápsulas de gelatina blanda o dura.

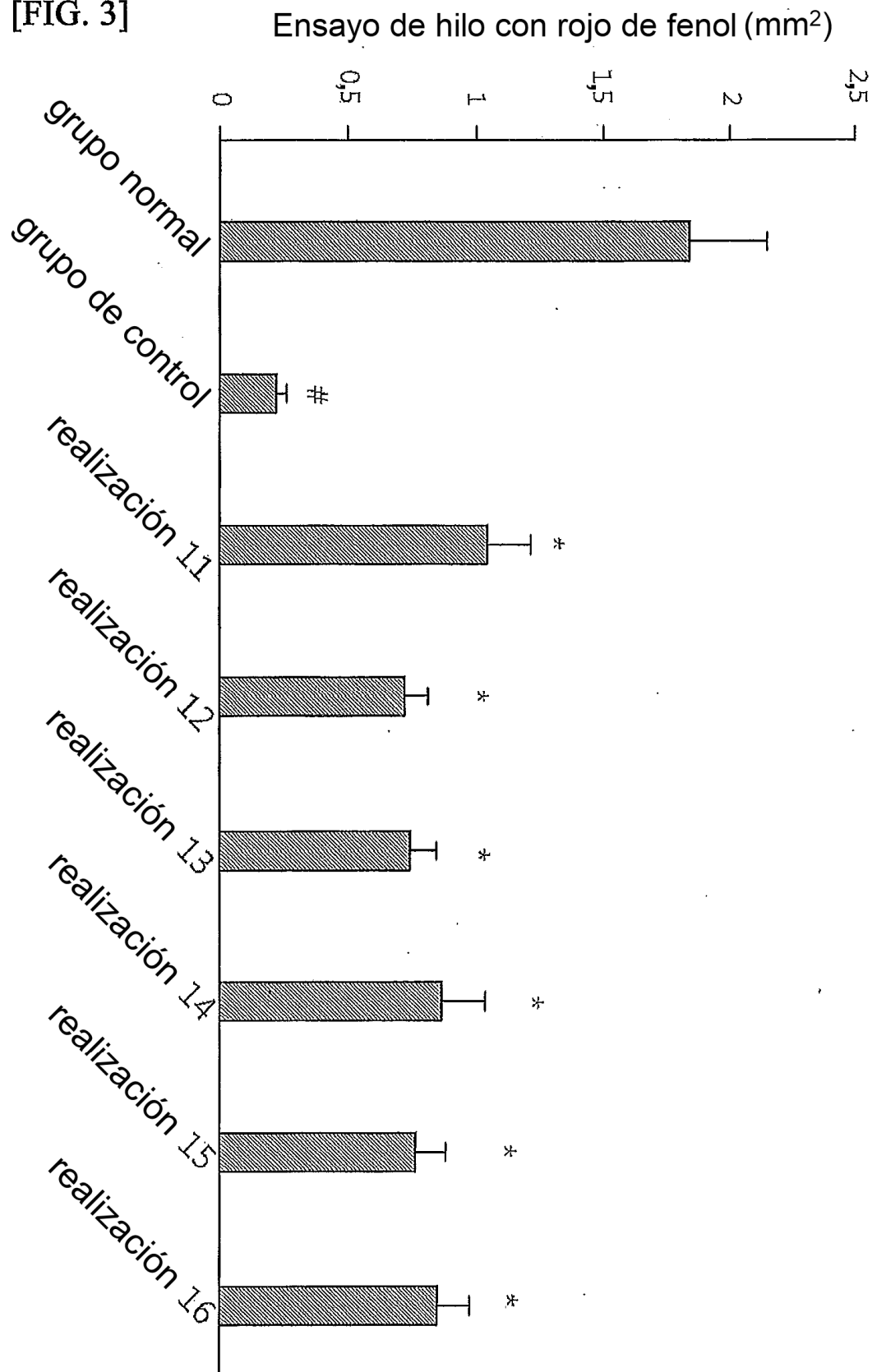
[FIG. 1]



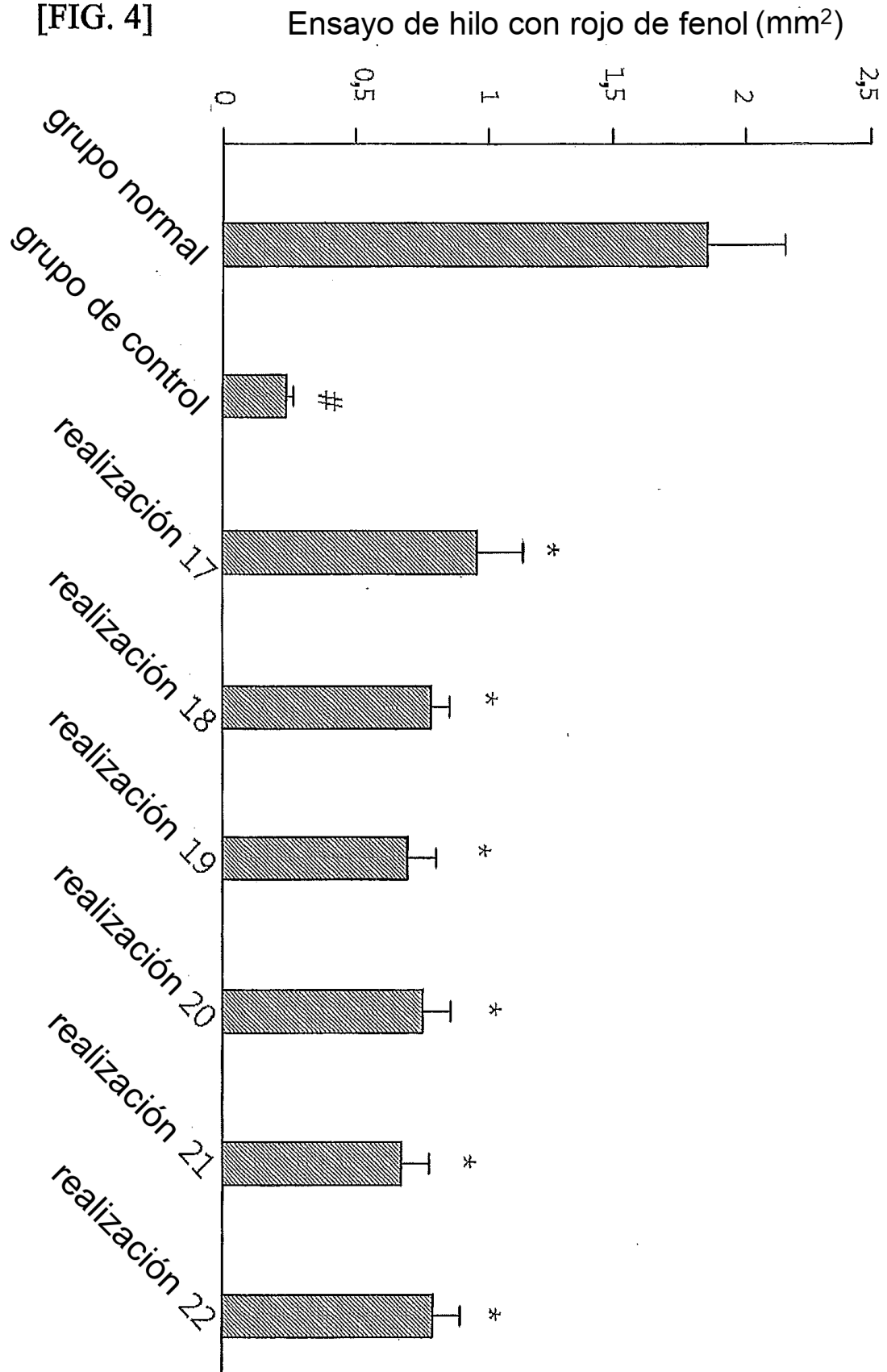
[FIG. 2]



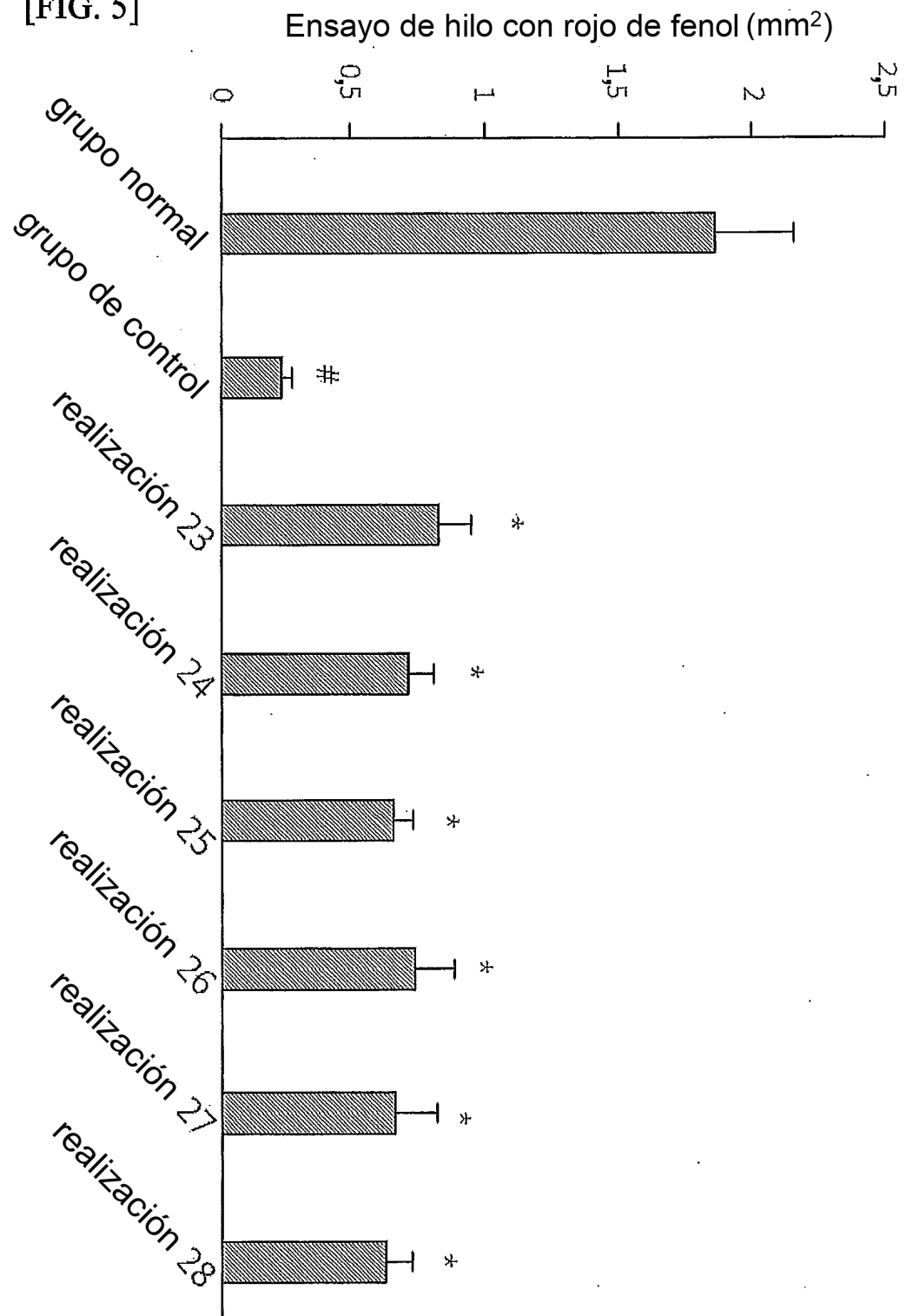
[FIG. 3]



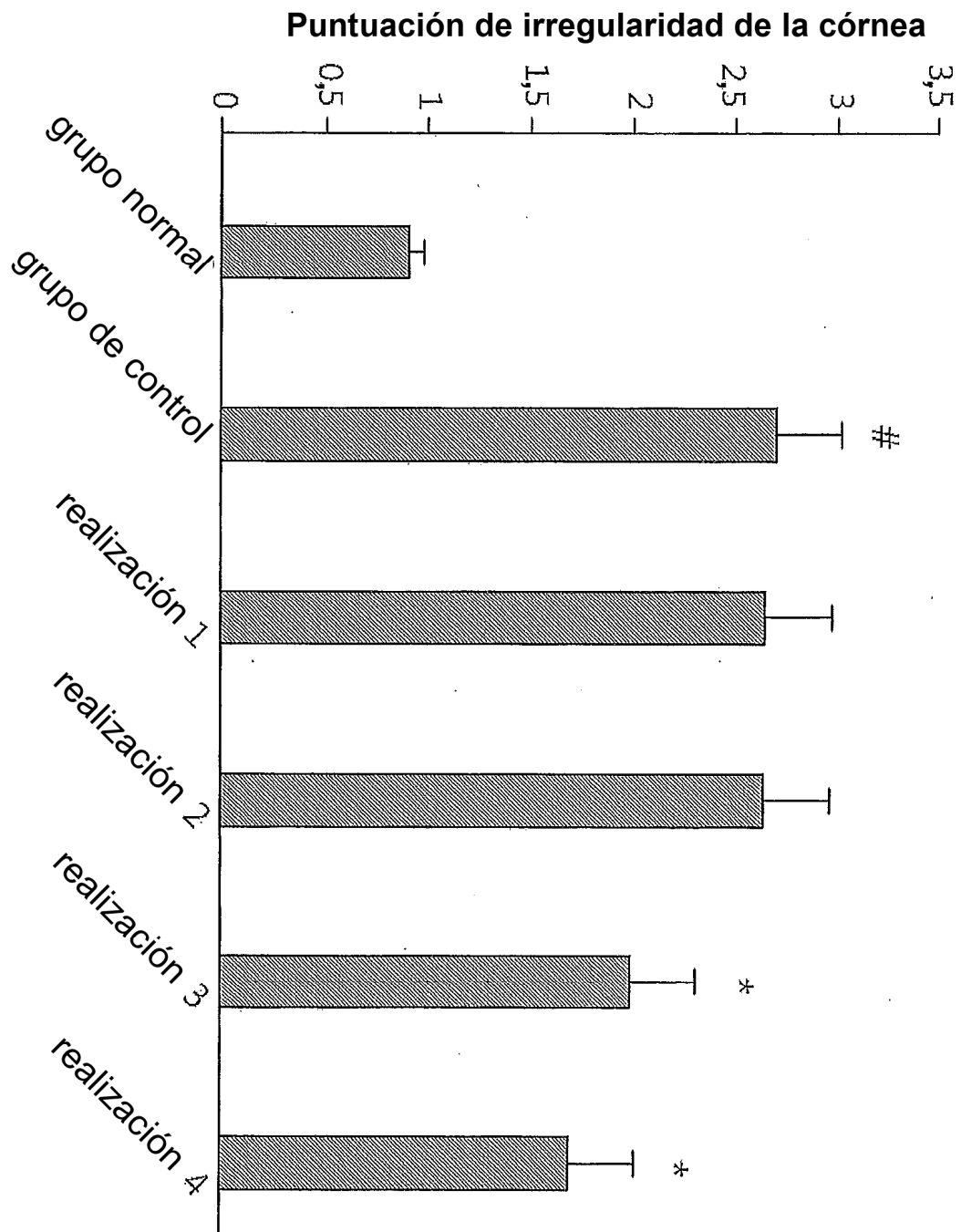
[FIG. 4]



[FIG. 5]

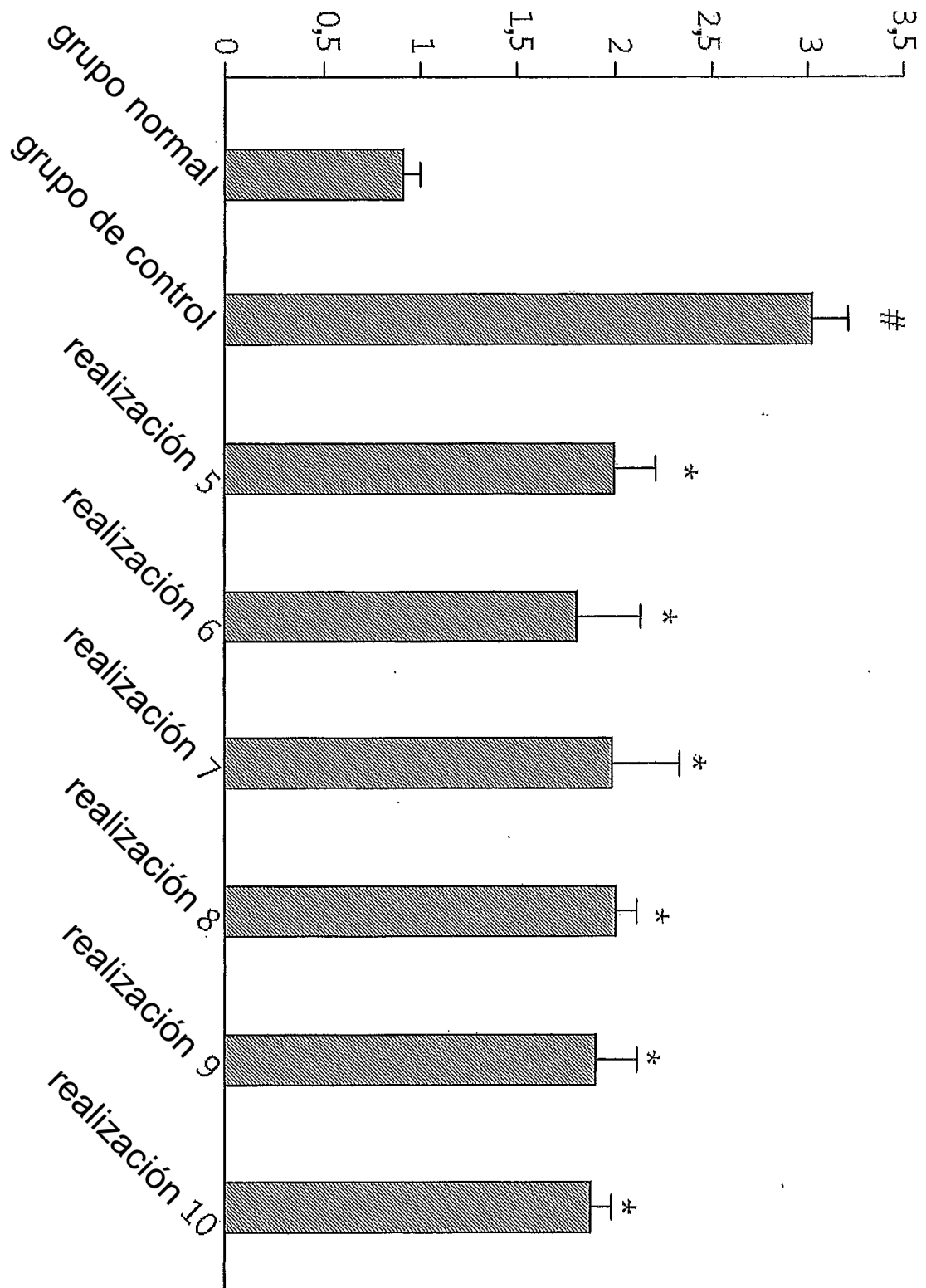


[FIG. 6]



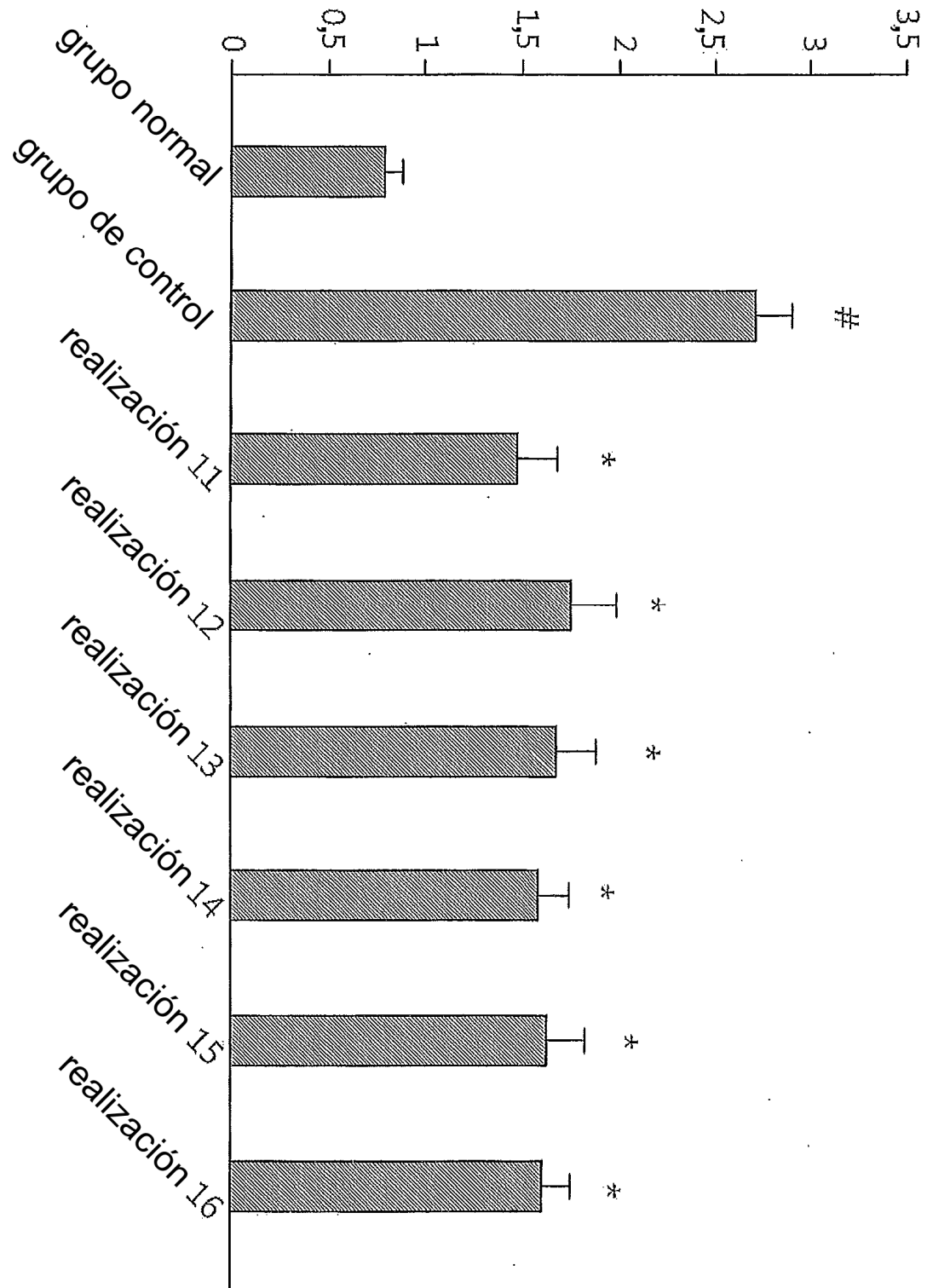
[FIG. 7]

Puntuación de irregularidad de la córnea



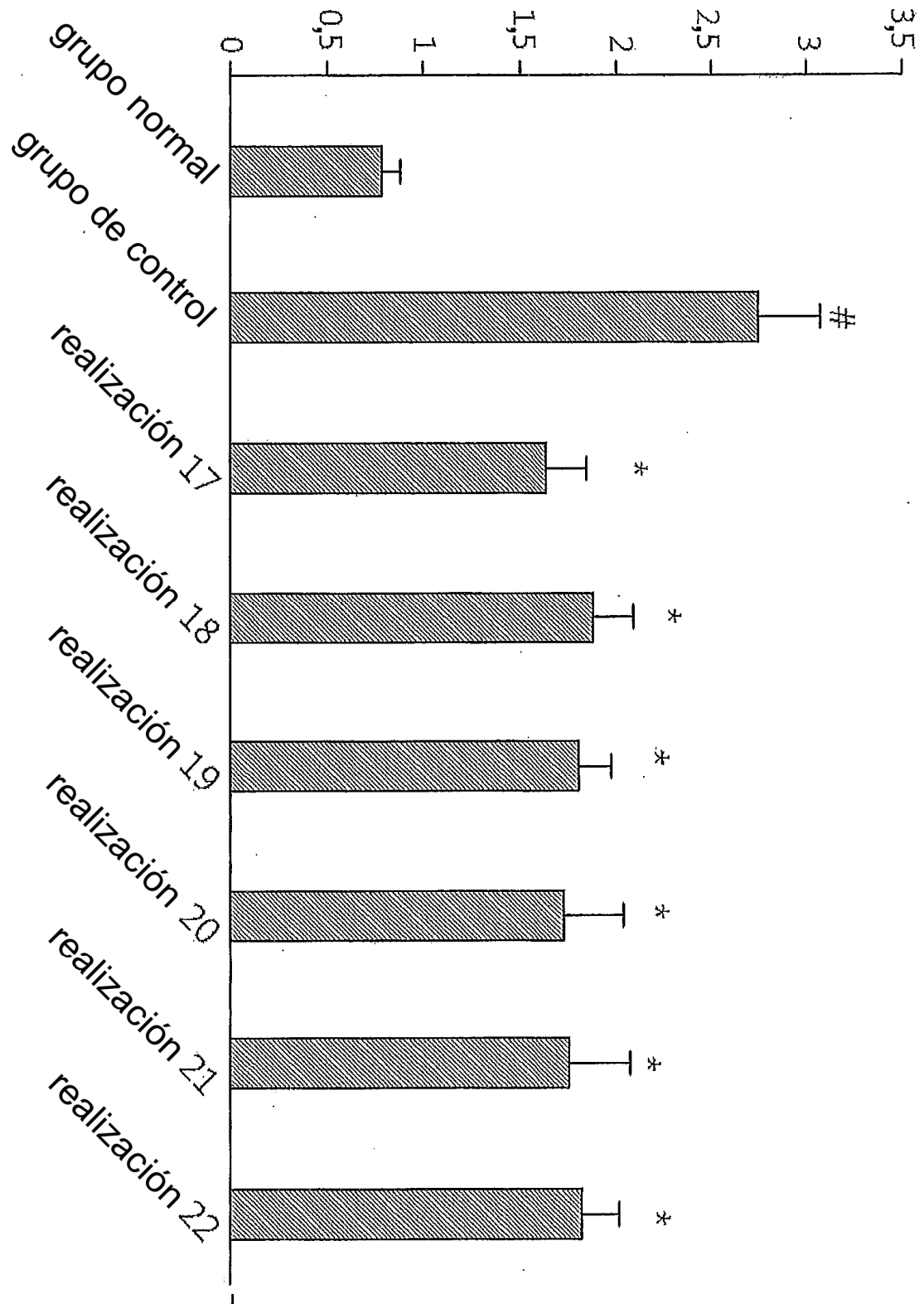
[FIG. 8]

Puntuación de irregularidad de la córnea

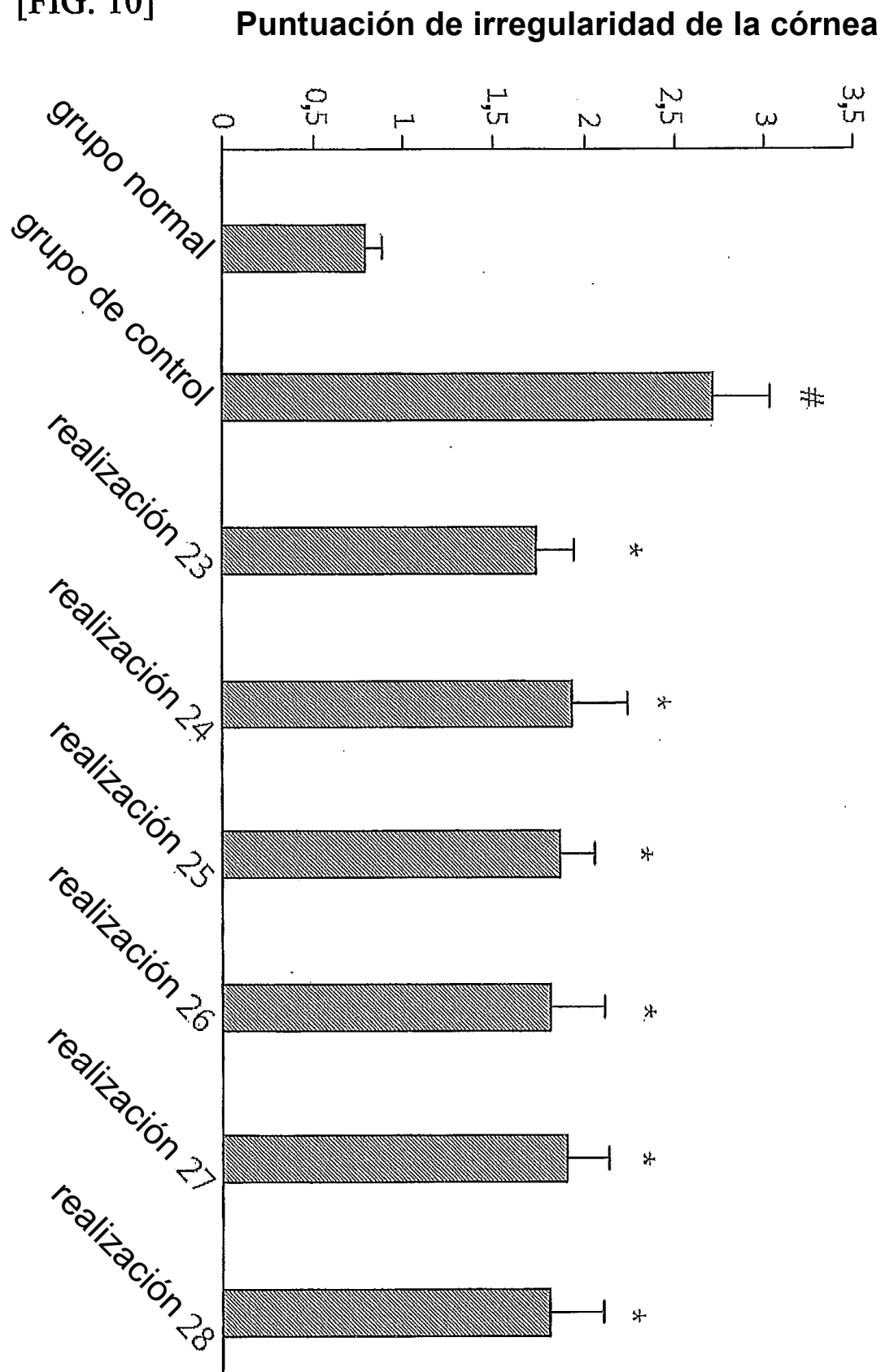


[FIG. 9]

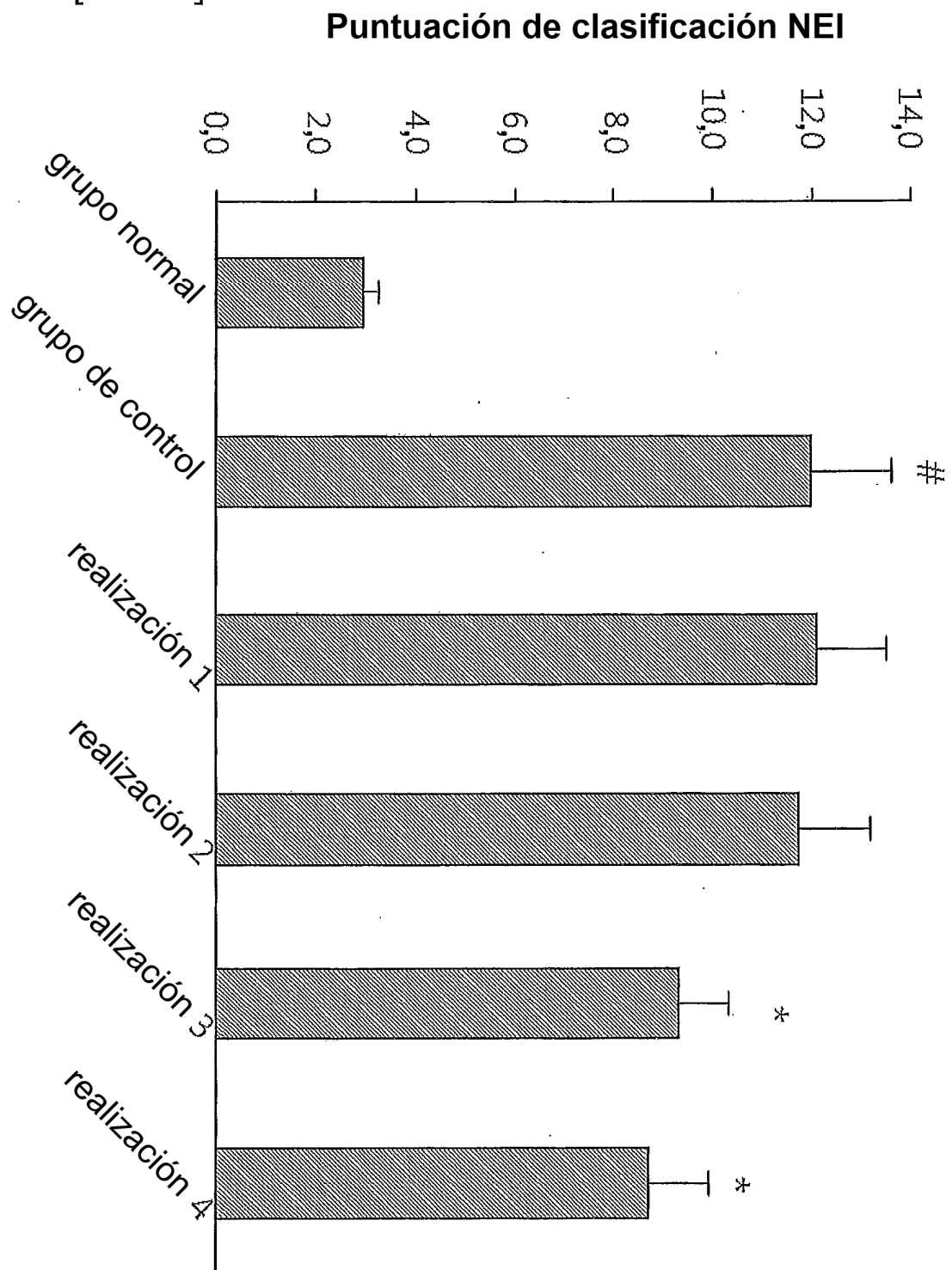
Puntuación de irregularidad de la córnea



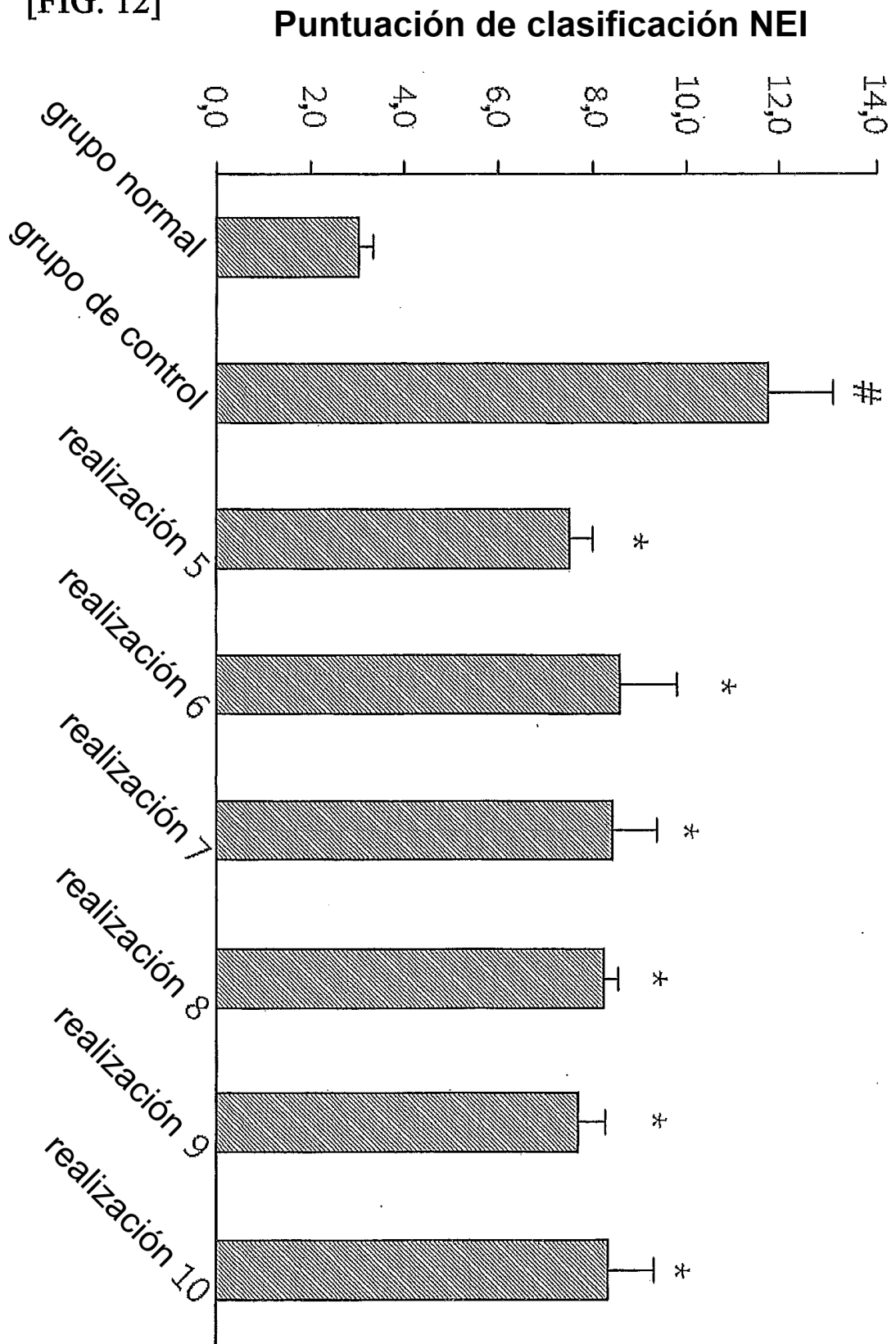
[FIG. 10]



[FIG. 11]

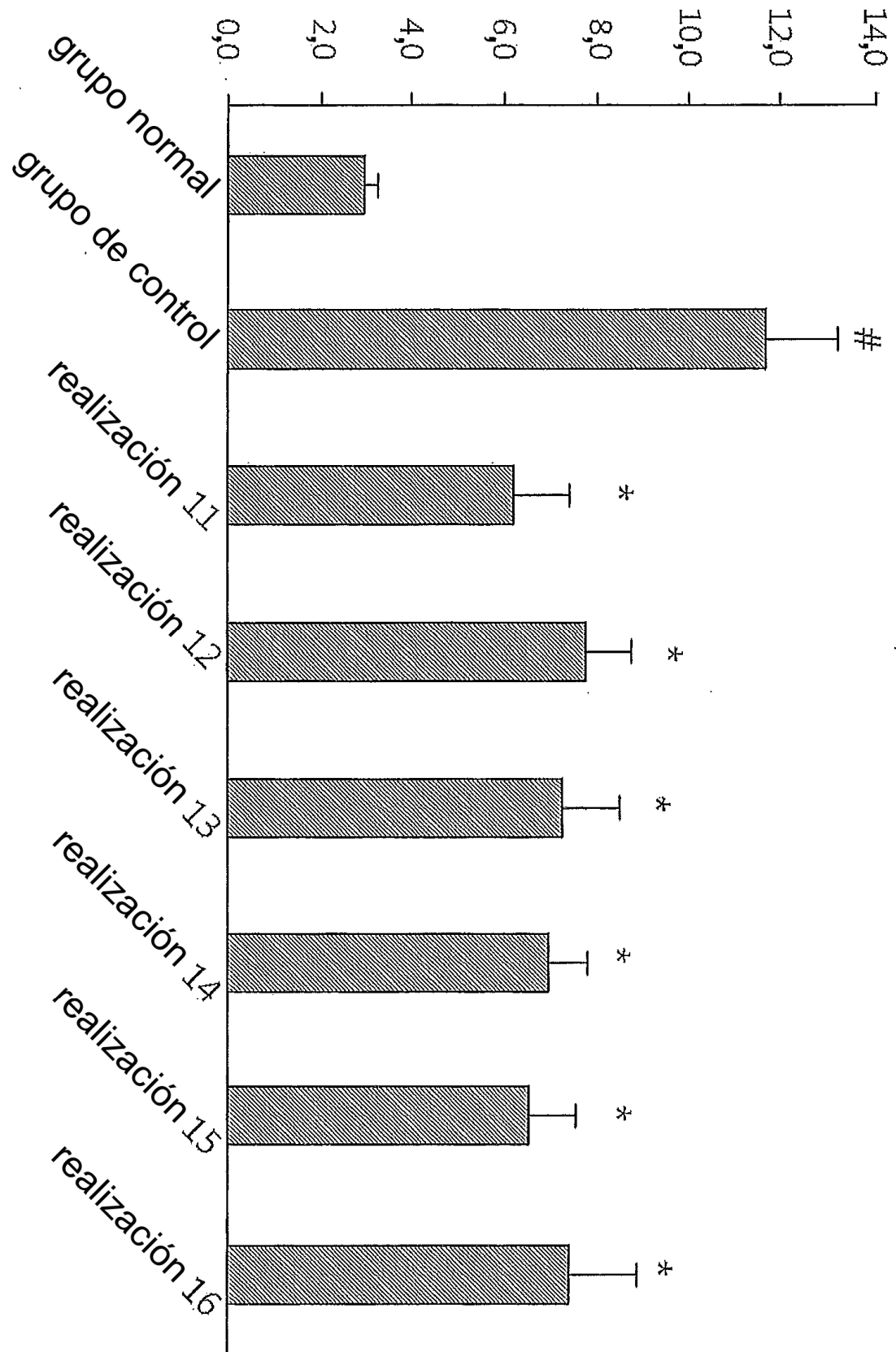


[FIG. 12]

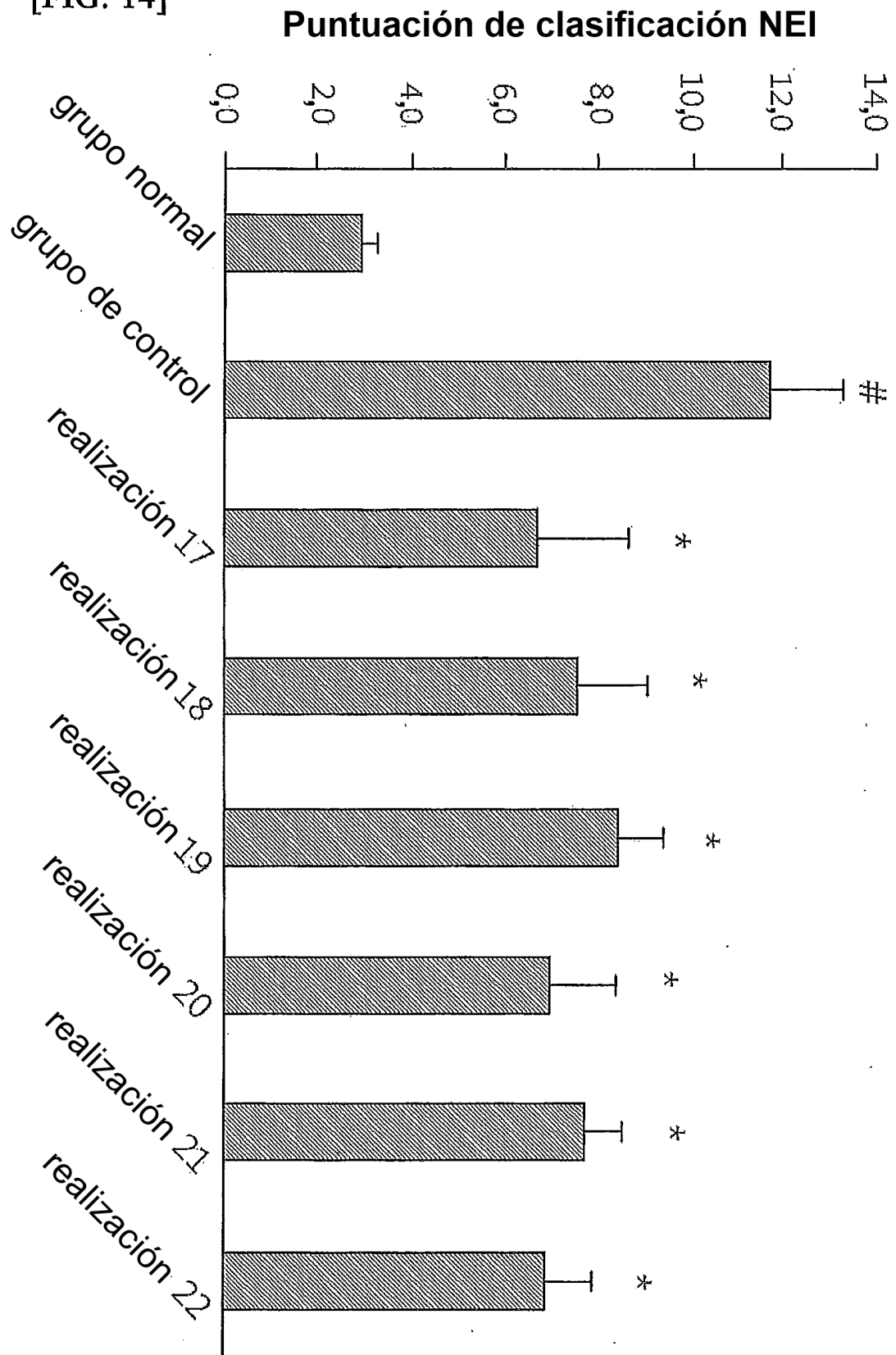


[FIG. 13]

Puntuación de clasificación NEI



[FIG. 14]



[FIG. 15]

