



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



①① Número de publicación: **2 172 415**

②① Número de solicitud: 200001916

⑤① Int. Cl.<sup>7</sup>: A61K 31/404  
A61P 27/06

①②

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

②② Fecha de presentación: **28.07.2000**

④③ Fecha de publicación de la solicitud: **16.09.2002**

Fecha de concesión: **22.08.2003**

Fecha de modificación de las reivindicaciones:  
**14.02.2003**

④⑤ Fecha de anuncio de la concesión: **16.11.2003**

④⑤ Fecha de publicación del folleto de patente:  
**16.11.2003**

⑦③ Titular/es:  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**Rectorado. Avenida de Séneca, 2**  
**28040 Madrid, ES**

⑦② Inventor/es: **Pintor Just, Jesús y**  
**Peral Cerda, Asunción**

⑦④ Agente: **No consta**

⑤④ Título: **Tratamiento del glaucoma y la hipertensión ocular por medio de un análogo de la melatonina.**

⑤⑦ Resumen:

Tratamiento del glaucoma y la hipertensión ocular por medio de un análogo de la melatonina. La presente invención describe un método para el tratamiento de la hipertensión ocular y del glaucoma mediante la administración de la sustancia comercial 5-metoxycarbonilamino-N-acetiltryptamina (5-MCA-NAT).

La solución es aplicada preferentemente por vía tópica, pudiendo ser aplicada por medio de otros tipos de preparados como gotas de líquido, lavados de líquido, geles, ungüentos, sprays y liposomas.

ES 2 172 415 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista en el art. 40.2.8 LP.

## DESCRIPCION

Tratamiento del glaucoma y la hipertensión ocular por medio de un análogo de la melatonina.

La invención descrita en el presente documento se relaciona con el tratamiento de la hipertensión ocular y del glaucoma. De modo preciso, la presente invención trata de un método para reducir la presión intraocular que comprende la administración de una cantidad del agonista del receptor de la melatonina MT<sub>3</sub>, 5-metoxycarbonilamino-N-acetilriptamina (5-MCA-NAT) efectiva para reducir la presión intraocular.

La presente invención para el tratamiento de la hipertensión ocular y el glaucoma se encuadra dentro del campo de la medicina o del tratamiento farmacológico.

**Antecedentes**

El glaucoma es una patología que comprende varias enfermedades, que se caracterizan por una elevada presión intraocular la cual produce cambios patológicos en el disco óptico, con la consecuente aparición de diversos defectos en la visión. Es una enfermedad extraordinariamente seria que no sólo puede cursar con dolor, en algunos casos, sino que puede llevar a una muy severa pérdida de la visión o incluso a la ceguera. Para el tratamiento de esta patología se han llevado a cabo muchas aproximaciones farmacológicas. El empleo de beta-bloqueantes, parasimpaticomiméticos o inhibidores de la anhidrasa carbónica se viene usando en la actualidad, pero ninguno de ellos está exento de ciertos efectos secundarios tales como visión borrosa, taquicardias o arritmias.

En la búsqueda de nuevas sustancias para el tratamiento del glaucoma se han ensayado nuevas moléculas, tanto naturales como sintéticas. Una de las moléculas de origen natural ensayada es la melatonina.

La melatonina (5-metoxi-N-acetilriptamina) es una neurohormona secretada por la glándula pineal que sigue un ritmo circadiano en su producción y secreción al torrente sanguíneo. Los niveles de esta hormona aumentan en la sangre con el atardecer y tienen un máximo a las 2 de la mañana. La melatonina ha sido relacionada con un número importante de aspectos de investigación médica. El tratamiento de la enfermedad de Parkinson, epilepsia u otros desórdenes del comportamiento, demuestran el potencial farmacológico de esta sustancia. Por ejemplo, la patente, U.S. Pat. No. 3,642,994 describe el tratamiento sintomático de las mencionadas enfermedades por medio de la administración oral o parenteral de melatonina.

Los tratamientos en modelos de experimentación con la melatonina indican la presencia de esta neurohormona en el espacio intraocular. Algunos autores han sugerido que la melatonina podría elevar la presión intraocular en lugar de bajarla (J. Pineal Res., Vol. 1, page 3 (1984+). De ahí que varios autores sugieran que la melatonina se trata de un agente que incrementaría la presión intraocular en lugar de reducirla (Ophthalm. Res., 16:302-306, 1984). Otros resultados llevados a cabo por otros autores sugieren justo lo contrario, de ahí que Osborne (Acta Neurobiol. Exp. Warsz, vol. 54, 57-64, 1994) sugiera que gran parte de esta controversia radique en dos grandes factores, por un lado el modo de administración de esta sustancia y por otro lado las diferentes especies en las que se ha ensayado.

tonina se trata de un agente que incrementaría la presión intraocular en lugar de reducirla (Ophthalm. Res., 16:302-306, 1984). Otros resultados llevados a cabo por otros autores sugieren justo lo contrario, de ahí que Osborne (Acta Neurobiol. Exp. Warsz, vol. 54, 57-64, 1994) sugiera que gran parte de esta controversia radique en dos grandes factores, por un lado el modo de administración de esta sustancia y por otro lado las diferentes especies en las que se ha ensayado.

**Explicación de la invención**

El método objeto de la invención que aquí se describe se refiere a formulaciones farmacéuticas y su empleo para el tratamiento de la hipertensión ocular y el glaucoma. De un modo más particular, la presente invención se describe como un método para reducir la presión intraocular, por medio de la aplicación del compuesto comercial 5-metoxycarbonilamino N-acetilriptamina (5-MCA-NAT), así como los métodos de uso en el tratamiento de la hipertensión ocular y el glaucoma.

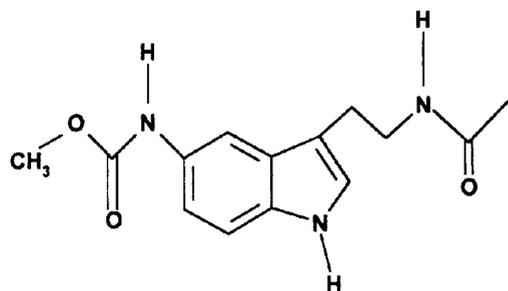
El compuesto 5-metoxycarbonilamino-N-acetilriptamina (5-MCANAT) se caracteriza por unirse de modo específico a los receptores de melatonina del tipo MT<sub>3</sub> (Molinari, E.J., North P.C. and Dubocovich, M.L., European J. Pharmacol. 301, 159168, 1996; Paul, P., Lahaye, C., de la Grange, P., Nicolas JP., Canet, E. and Boutin J. A. J. Pharmacol. Exp. Ther. 290, 334-340, 1999).

Para comprobar la capacidad hipotensora del 5-MCA-NAT, de la presente invención se midió la presión intraocular por dos veces antes de la aplicación del compuesto. La 5-MCA-NAT fue disuelta en solución salina (NaCl 0.9%) y se aplicó tópicamente a los ojos. Se tomaron medidas cada 30 min durante la primera hora y después cada hora, hasta que la presión volvió a su nivel normal.

La sustancia 5-metoxycarbonilamino-N-acetilriptamina (5-MCANAT), puede ser administrada a través de diversos vehículos y métodos de administración. La 5-MCA-NAT puede ser preparada como gotas de líquido, lavados de líquido, geles, ungüentos, sprays y liposomas. Por otra parte, su administración se puede realizar por vía tópica, por sistemas catéter-bomba, dispositivos de liberación selectiva o retardada, spray, nebulizadores, vía oral, vía inyectable o supositorios.

El examen de los datos ha sido rigurosamente analizado estadísticamente y las diferencias se probaron por el test de la *t de student*, considerando como diferencias significativas aquellos valores en donde  $p < 0.005$  con respecto al valor control. Los resultados presentados en la figura son la media  $\pm$  s.e.m. (error estándar de la media) de 8 experimentos independientes.

La sustancia comercial de la presente invención, la 5-metoxycarbonilamino-N-acetilriptamina (5-MCA-NAT) viene descrita en la siguiente fórmula:



Fórmula I

Las composiciones referidas a esta memoria de invención son administradas preferente por vía tópica y se preparan en concentraciones de  $10 \mu\text{g}/\mu\text{L}$ . La solución resultante es aplicada de modo tópico poniendo una gota en cada ojo una o dos veces al día.

La 5-metoxicarbonilamino-N-acetiltryptamina (5-MCA-NAT) puede ser aplicada por medio de otros tipos de preparados como gotas de líquido, lavados de líquido, geles, ungüentos, sprays y liposomas.

Igualmente, puede administrarse por sistemas catéter-bomba, dispositivos de liberación selectiva o retardada, spray, nebulizadores, vía oral, vía inyectable o supositorios. Cualquiera de las distintas formas de administración descritas, se llevará a cabo de tal manera que una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos contacte con los tejidos oculares a través de absorción sistémica y circulación.

#### Breve descripción de la figura

Figura 1: en este gráfico se presenta la dismi-

nución en la presión intraocular (PIO) durante un intervalo de tiempo de 10 horas, 8 desde la administración del 5-MCA-NAT, llevado a cabo tal y como se describe en el ejemplo 1.

#### Modo de realización de la invención

La muestra de 5-MCA-NAT de la presente invención se llevó a cabo disolviendo  $1000 \mu\text{g}$  del compuesto en  $10 \mu\text{L}$  de dimetil sulfóxido (DMSO), preparándose una solución concentrada del principio activo (solución madre). Hubo de realizarse esta etapa previa ya que el 5MCA-NAT no es soluble en soluciones acuosas.  $10 \mu\text{L}$  de esta solución concentrada se mezclaron con  $90 \mu\text{L}$  de solución salina (NaCl 0.9%), obteniéndose una solución final de concentración  $10 \mu\text{g}/\mu\text{L}$ . La presión intraocular fue medida dos veces antes de la aplicación de esta solución ( $10 \mu\text{L}$ ), para pasar a medir la presión intraocular cada media hora durante la hora posterior a la instilación y cada hora hasta el retorno de la presión intraocular a valores iniciales.

La formulación de la 5-MCA-NAT empleada en la experiencia descrita es la siguiente:

Ingrediente	Cantidad
5-MCA-NAT	$10 \mu\text{L}$ de la solución madre $100 \mu\text{g}/\mu\text{L}$ (preparado en DMSO)
Solución salina (NaCl 0.9%)	$90 \mu\text{L}$

Tal como se presenta en la figura 1.

### REIVINDICACIONES

1. Uso del compuesto 5-metoxicarbonilamino-N-acetilriptamina (5-MCA-NAT), de la fórmula I para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la hipertensión ocular y del glaucoma.

2. Uso, de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto sea administrado en una cantidad suficiente para lograr concentraciones en la superficie ocular que varían dentro del intervalo  $10^{-7}$  a 100 g/litro.

3. Uso, de acuerdo a las reivindicaciones 1 y 2, donde dicha administración implique la administración tópica del compuesto descrito, a través de un vehículo portador seleccionado de un grupo consistente en gotas de líquido, lavados con líquido, geles, ungüentos, sprays y liposomas.

4. Uso, de acuerdo con la reivindicación 3, donde dicha aplicación tópica implique infusiones de este compuesto a dicha estructura ocular a través de un dispositivo seleccionado de un grupo consistente en sistemas catéter-bomba, un dispositivo de liberación continua o selectiva.

5. Uso, de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, donde dicha administración implique administración sistémica de este compuesto, aplicando una suspensión líquido/líquido a través de gotas

nasales o spray nasal o líquido nebulizado a las vías oral o nasofaríngea de dicho sujeto, tal que una cantidad terapéuticamente efectiva del mencionado compuesto contacte con los tejidos oculares de dicho sujeto a través de absorción sistémica y circulación.

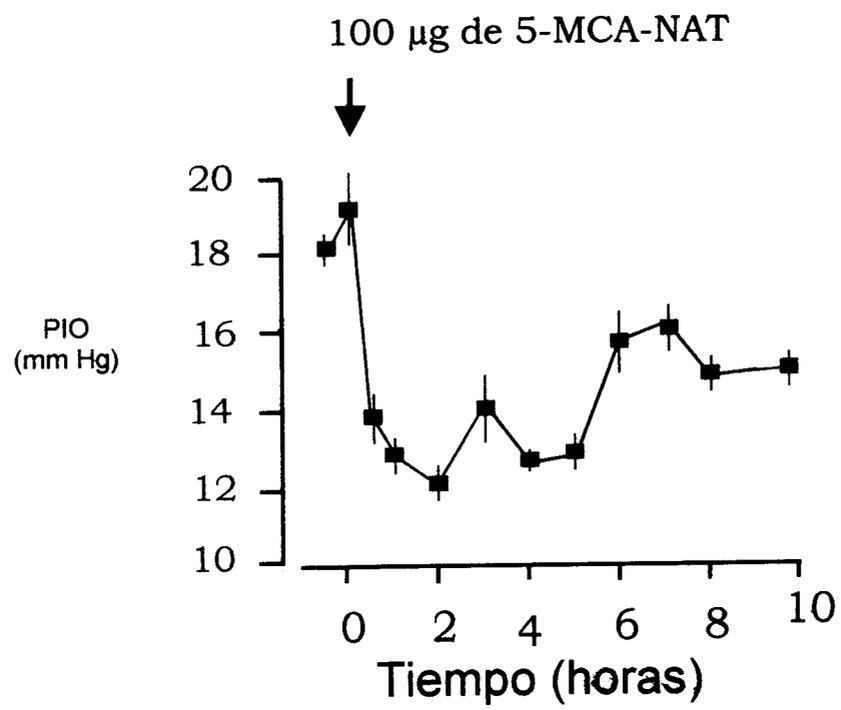
6. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, donde dicha administración sistémica de dicho compuesto sea llevada a cabo administrando una forma oral de dicho compuesto, tal que una cantidad terapéuticamente efectiva de él contacte con los tejidos oculares a través de absorción sistémica y circulación.

7. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, donde dicha administración sistémica del mencionado compuesto sea llevada a cabo administrando una forma inyectable del mismo, tal que una cantidad terapéuticamente efectiva contacte con los tejidos oculares a través de absorción sistémica y circulación.

8. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, donde dicha administración sistémica del compuesto descrito sea llevada a cabo aplicando un supositorio del mencionado compuesto, tal que una cantidad terapéuticamente efectiva del mismo contacte con los tejidos oculares a través de absorción sistémica y circulación.

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Figura 1





INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤ Int. Cl.<sup>7</sup>: A61K 31/404, A61P 27/06

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US 4654361 A (SAMPLES, J.R. y col.) 31.03.1987, reivindicaciones; columna 1, líneas 25-58; columna 2, líneas 58-60.	1-8
A	MOLINARI, E.J. y col. 2-[125I]Iodo-5-methoxycarbonylamino-N-acetyltryptamine: a selective radioligand for the characterization of melatonin ML2 binding sites. European Journal of Pharmacology, 1996, Vol. 301, páginas 159-168.	1-8
A	US 4393081 A (SCHUT, R.N. y col.) 11.05.1983, todo el documento.	1-8
A	WO 9923070 A (ELIZABETH'S MEDICAL CENTER OF BOSTON, INC) 14.05.1999, todo el documento.	1-8

**Categoría de los documentos citados**

X: de particular relevancia

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

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

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

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

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n.º:

**Fecha de realización del informe**

28.05.2002

**Examinador**

E. Albarrán Gómez

**Página**

1/1