



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 244**

51 Int. Cl.:
A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04740166 .6**
96 Fecha de presentación : **22.06.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1643997**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.04.2006**

54 Título: **Preparado de flupirtina para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas del sistema visual y de diabetes mellitus.**

30 Prioridad: **23.06.2003 DE 103 28 260**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.04.2011

73 Titular/es: **Karl-Georg Schmidt**
Fletscherstrasse 74
01307 Dresden, DE

72 Inventor/es: **Schmidt, Karl-Georg**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 356 244 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

Preparado de flupirtina para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas del sistema visual y de diabetes mellitus

Preparados con un contenido en flupirtina pertenecen al estado conocido de la técnica. Preparados de este tipo se utilizan, por ejemplo, para el tratamiento de tinnitus (documento WO 02/15907), la enfermedad de Batten (documento WO 01/39760), de fibromialgia (documento WO 00/59487), contra la destrucción de las células por apoptosis y necrosis (documento WO 97/49398), una afección del sistema celular hemopoyético (documento WO 97/17072), como analgésico (documento WO97/14415), contra enfermedades neurodegenerativas (documento WO 95/05175), contra la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (Molecule of the Month, mayo de 2001) o como antiflogístico (documento DE 1795858). El documento DE 3133519 habla, en general, de medicamentos de flupirtina.

El documento DE 196 25 582 A1 da a conocer el uso de flupirtina o sus sales para la preparación de un medicamento para la profilaxis y terapia de enfermedades que van acompañadas de una tasa de mortalidad de las células no fisiológicamente elevada. Entre ellas, se entienden, por una parte, enfermedades que están ligadas a una muerte local del tejido como consecuencia más grave de un trastorno local del metabolismo, por ejemplo como consecuencia de sollicitación mecánica, térmica, tóxica o de irradiación. En el organismo, la muerte de las células puede tener lugar de diferentes maneras. Mientras que la apoptosis (muerte programada de las células) representa un proceso activo de la destrucción de las células, la necrosis es consecuencia de una lesión no específica, en particular de la membrana celular. El documento DE 196 25 582 A1 expone, además, que la muerte programada de las células puede ser inhibida mediante Bcl-2, una proteína de 25 kDa situada en la membrana con aproximadamente 240 aminoácidos. En los Ejemplos se investiga la influencia de flupirtina sobre la expresión de Bcl-2, y se observó que aquellas células que fueron tratadas con flupirtina muestran un modelo de tinción claramente más intenso con anticuerpos frente a Bcl-2. Los inventores del documento DE 196 25 582 A1 concluyen a partir de ello que flupirtina induce la expresión de Bcl-2.

El documento DE 196 25 582 A1 no da a conocer que a la apoptosis se la pudiera asignar un papel en el sistema visual.

El documento DE 43 27 516 A1 describe la aplicación de flupirtina en enfermedades neurodegenerativas, isquemia cerebral y ataques epilépticos.

Los autores Nash y colaboradores llevaron a cabo estudios con el fin de investigar si la flupirtina podría impedir lesiones en las células ganglionares de la retina tras isquemia en la rata. El modelo utilizado por Nash et al. condujo, a través de un aumento masivo de la presión en el ojo (120 mm de Hg durante una hora) a la supresión completa de la aportación de sangre, lo cual condujo, por una parte, a una carencia absoluta de oxígeno y sustancias nutricias. Este estado se designa como isquemia. Un aumento masivo de la presión de este tipo no posee en el hombre correspondencia alguna, con excepción del así denominado ataque de glaucoma en el caso de glaucomas de ángulo cerrado. En el caso de glaucomas de ángulo cerrado se produce un desplazamiento de las vías de evacuación del humor de la cámara, en donde reinan valores de presión típicos en el intervalo de 50 – 80 mm de Hg. En el caso de que quedara sin tratar una isquemia rara de este tipo en el hombre, en el espacio de 24 – 48 horas se produce la ceguera. Los síntomas divulgados por Nash et al. de que flupirtina pudiera debilitar la muerte de las células ganglionares en la retina de la rata, no se pueden trasladar al hombre, dado que las condiciones del ensayo se eligieron en un entorno experimental extremo. Por lo tanto, Nash et al. tampoco especulan de modo alguno sobre una aplicación en el hombre (Nash et al., Brain Research 856 (2000), 236-239).

El documento US 5.162.311 apunta a que antagonistas de NMDA pudieran ser útiles en el tratamiento de la diabetes mediante la inhibición de la secreción de GH y LH.

El documento WO 95/05175 muestra una inhibición de NMDA por parte de flupirtina y deduce una actividad terapéutica en el caso de enfermedades degenerativas e isquémicas de la retina. No se menciona la retinitis pigmentaria.

Osborne N N et al., Survey of Ophthalmology 43, suplemento 1, 1999 da a conocer un efecto neuroprotector de antagonistas de NMDA tal como, por ejemplo, flupirtina en el caso de isquemia, por ejemplo en relación con el glaucoma e isquemia de la retina, y propone a flupirtina como posible principio activo para el tratamiento de estos estados isquémicos. Las conclusiones en D1 se basan en las

observaciones de que en el caso de glaucoma la retina libera glutamato y de que flupirtina reduce las lesiones inducidas por isquemia de la retina en conejos.

5 Sorprendentemente, se comprobó que un preparado con un contenido en flupirtina también puede utilizarse en enfermedades neurodegenerativas del sistema visual tal como glaucoma (mecanismo de la muerte de las células en el caso de glaucoma) o diabetes mellitus y maculopatía, en particular maculopatía condicionada por la edad, pero también maculopatías genéticamente condicionadas, retinitis pigmentaria, así como apoptosis del sistema visual.

10 Así, una forma de realización de la invención se refiere a un preparado farmacéutico que contiene flupirtina para uso en la terapia y/o profilaxis de diabetes mellitus, retinopatía diabética, maculopatía diabética, retinitis pigmentaria y/o glaucomas humanos, en donde el glaucoma humano es un glaucoma de ángulo abierto.

El preparado farmacéutico de acuerdo con la invención puede estar provisto de un contenido en al menos un excipiente habitual y/o al menos un coadyuvante habitual.

15 El preparado farmacéutico de acuerdo con la invención puede caracterizarse por una forma de aplicación oral.

Además, el preparado de acuerdo con la invención puede caracterizarse porque está previsto en forma de comprimido o en una cápsula.

Además, el preparado de acuerdo con la invención puede caracterizarse porque está previsto como una forma de administración retardada.

20 Además, el preparado de acuerdo con la invención puede caracterizarse porque está previsto en forma de comprimido o en una cápsula con un revestimiento resistente a los jugos gástricos.

Además, el preparado de acuerdo con la invención puede caracterizarse porque está previsto como solución bebible.

25 Además, el preparado de acuerdo con la invención puede caracterizarse porque se presenta en forma de comprimido efervescente.

Además, el preparado de acuerdo con la invención puede caracterizarse porque está previsto como sistema terapéutico transdermal, en particular en forma de emplasto.

Además, el preparado de acuerdo con la invención puede caracterizarse porque está previsto como una solución para gotas, en particular en forma de gotas oftálmicas.

30 Además, el preparado de acuerdo con la invención puede caracterizarse porque está previsto como pomada, en particular como pomada oftálmica.

Además, el preparado de acuerdo con la invención puede caracterizarse porque está previsto como solución para infusión.

35 Además, el preparado de acuerdo con la invención puede caracterizarse porque está previsto como supositorio.

Además, el preparado de acuerdo con la invención puede caracterizarse porque está previsto como gel.

40 Otra forma de realización de la invención se refiere al uso de flupirtina para la producción de un preparado farmacéutico para la terapia y/o profilaxis de diabetes mellitus, retinopatía diabética, maculopatía diabética, retinitis pigmentaria y/o glaucomas humanos, en donde el glaucoma humano es un glaucoma de ángulo abierto.

La invención tiene como objetivo, además, proponer nuevos usos de flupirtina así como preparados de combinación a base de flupirtina y al menos otro principio activo para la terapia y/o profilaxis.

45 De acuerdo con la invención, este problema se resuelve mediante las formas de realización específicas de la invención, recogidas en lo que sigue.

Así, flupirtina o una combinación a base de flupirtina y al menos otro principio activo puede utilizarse para la terapia y/o profilaxis de diabetes mellitus, retinopatía diabética, maculopatía diabética, retinitis pigmentaria y/o glaucomas humanos. El glaucoma humano es un glaucoma de ángulo abierto.

5 Hasta ahora, no se ha desarrollado ningún modelo en animales generalmente aceptado para glaucomas de ángulo abierto. El así denominado "modelo de isquemia" dado a conocer por Nash et al., en el que se impide toda aportación de sangre a las estructuras del ojo, es inadecuado para ensayos comparativos y, por lo tanto, no se puede trasladar al hombre. En este modelo, se aplican 120 mm de Hg durante una hora, es decir 120 mm de Hg por encima de la presión arterial media, lo cual es una presión no fisiológica extrema. Conduce a la isquemia inmediata y, así, a la decadencia de muchas células en el interior del ojo en un tiempo brevísimo a través de una carencia absoluta de oxígeno y sustancias nutritivas. Afectados por ello se encuentran, por ejemplo, el endotelio de la córnea, la malla trabecular, el iris, el cuerpo ciliar, la retina, el epitelio pigmentado de la retina, como también el coroides.

10 En contraposición a ello, la presión interna del ojo en el caso de glaucomas de ángulo abierto se encuentra, antes de la terapia, por norma general en menos de 30 mm de Hg. En el caso de glaucomas de presión normal, los cuales pueden ser evitados o tratados terapéuticamente asimismo mediante el uso de acuerdo con la invención de flupirtina, se encuentra incluso sólo por debajo de 21 mm de Hg, lo cual se mueve dentro del intervalo de los valores normales de 10-21 mm de Hg. Los glaucomas, en particular los glaucomas de ángulo abierto, no pertenecen a enfermedades de la retina, sino que son enfermedades del nervio óptico o del disco óptico, de modo que el tratamiento y/o profilaxis se dirige a la conservación de nervios ópticos que luego conservan de forma secundaria a las células de la retina.

20 Se ha manifestado como particularmente ventajoso tratar terapéuticamente glaucomas de ángulo abierto con flupirtina. Un efecto particularmente sorprendente pudo establecerse en el caso del tratamiento de estos glaucomas cuando flupirtina se administraba con otros medicamentos en un preparado de combinación. En este caso, se han manifestado particularmente ventajosos medicamentos hipotensores sanguíneos, medicamentos que fomentan el riego sanguíneo, preparados vitamínicos, elementos traza, sustancias minerales o captadores de radicales. En el caso de glaucomas de ángulo abierto (presión interna del ojo antes de la terapia, por norma general inferior a 30 mm de Hg, en el caso de glaucomas de presión normal por debajo de 21 mm de Hg, tratado al menos un 30% por debajo del valor de partida), la evacuación del humor de la cámara no está desplazada, en contraposición a los glaucomas de ángulo cerrado, de manera que no se produce reducción alguna o incluso se produce un impedimento completo de la aportación de sangre. Por lo tanto, los glaucomas de ángulo abierto se mantienen a lo largo de los años.

25 En el caso de diabetes mellitus, la retinopatía diabética así como en el caso de retinitis pigmentaria existe, por norma general, una presión interna del ojo normal (inferior a 21 mm de Hg), de modo que estas enfermedades no se forman por una presión interna del ojo masivamente incrementada. Más bien, la diabetes mellitus y la retinopatía diabética se fundamentan en un trastorno del metabolismo del azúcar o de la insulina.

30 En el caso de la retinitis pigmentaria, la causa es una destrucción del epitelio pigmentario de la retina condicionada, la mayoría de las veces, genéticamente. También estas enfermedades se mantienen a lo largo de los años.

Además, el preparado farmacéutico en el uso de acuerdo con la invención presenta al menos un excipiente habitual y/o al menos un coadyuvante habitual.

45 El preparado farmacéutico puede administrarse, en particular, por vía oral. De esta manera, pueden evitarse eficazmente formas de aplicación desagradables para el paciente tales como inyección o un tratamiento directo del ojo.

En una forma de realización preferida, el preparado farmacéutico se presenta en forma de comprimido o en una cápsula.

50 Además, se prefiere que el preparado farmacéutico se presente en una forma de aplicación retardada. Formas de aplicación retardadas presentan la ventaja particular de que la entrega del principio activo al organismo del paciente tiene lugar repartido de forma continua a lo largo de un espacio de tiempo prolongado. Así, se puede evitar eficazmente una "sobredosificación" inicial, la cual, sin embargo, cae posteriormente de forma brusca.

Además, el comprimido o la cápsula puede presentar un revestimiento resistente a los jugos gástricos.

El preparado farmacéutico puede presentarse también en forma de solución bebible.

Además, el preparado farmacéutico puede presentarse como comprimido efervescente.

5 Junto a ello, se prefiere que el preparado farmacéutico se presente como un sistema terapéutico transdermal, en particular en forma de emplasto, como solución para gotas, en particular como gotas oftálmicas, como pomada, en particular como pomada oftálmica, como solución para infusión, como supositorios, como gel y/o como excipiente de medicamentos, en particular como un ocusert.

10 Los excipientes de medicamentos (ocuserts), que pueden ser aplicados directamente sobre la conjuntiva y que entregan constantemente flupirtina así como, eventualmente, otro principio activo, se han manifestado como valiosos en la práctica.

15 Otro objeto de la invención es un preparado de combinación que contiene flupirtina y al menos otro principio activo para la terapia y/o profilaxis de diabetes mellitus, retinopatía diabética, maculopatía diabética, retinitis pigmentaria y/o glaucomas humanos, en donde el glaucoma humano es un glaucoma de ángulo abierto.

Finalmente, flupirtina y al menos otro principio activo pueden utilizarse para la producción de un preparado de combinación, el cual se emplea para la terapia y/o profilaxis de diabetes mellitus, retinopatía diabética, maculopatía diabética, retinitis pigmentaria y/o glaucomas humanos, en donde el glaucoma humano es un glaucoma de ángulo abierto.

20 Seguidamente se explica con más detalle la invención mediante ejemplos

Ejemplo 1 (glaucoma)

Se utilizaron las cápsulas de katadolon.

Componentes: maleato de flupirtina

hidrógeno-fosfato de calcio

25 copovidona

estearato de magnesio

dióxido de silicio muy disperso

gelatina

colorantes: E171, E172

30 dodecilsulfato de sodio

El tratamiento se llevó a cabo en un paciente que padecía desde hacía más de 13 años un glaucoma progresivo, es tratado de forma conservativa y al que se le suministró una operación filtrante.

35 El paciente fue tratado durante 6 años con el preparado mencionado llevando a cabo una terapia conservativa. En este espacio de tiempo no se produjo empeoramiento alguno de los síntomas. Por consiguiente, el tratamiento protegía frente a una progresión del glaucoma.

Ejemplo 2 (glaucoma)

Se utilizaron las cápsulas arriba mencionadas.

El tratamiento se llevó a cabo en una paciente que padecía desde hacía más de 15 años un glaucoma progresivo y es tratada de forma conservativa.

40 La paciente fue tratada durante 5 años con el preparado mencionado llevando a cabo una terapia conservativa. En este espacio de tiempo no se produjo empeoramiento alguno de los síntomas. Por consiguiente, el tratamiento protegía frente a una progresión del glaucoma.

Ejemplo 3 (diabetes mellitus progresiva con retinopatía diabética progresiva)

Se utilizaron las cápsulas arriba mencionadas.

5 El tratamiento se llevó a cabo en un paciente que padecía desde hacía más de 26 años una diabetes mellitus progresiva con retinopatía diabética progresiva, es tratado de forma conservativa y al que se le suministraron tratamientos repetidos con láser de la retina.

10 El paciente fue tratado durante 4 años con el preparado mencionado llevando a cabo una terapia conservativa. En este espacio de tiempo se produjo una amplia estabilización de los síntomas. Por consiguiente, el tratamiento protegía frente a una progresión de la diabetes mellitus y de la retinopatía diabética.

15 A continuación, el paciente fue tratado con un preparado de combinación a base de flupirtina y vitamina C durante dos años, continuándose con la terapia conservativa. En este espacio de tiempo se produce una clara mejoría de los síntomas. Por consiguiente, la terapia de combinación no sólo protege frente a la progresión de la diabetes mellitus y de la retinopatía diabética, sino también puede incluso mejorarlas claramente.

Ejemplo 4 (diabetes mellitus progresiva con retinopatía diabética progresiva)

Se utilizaron las cápsulas arriba mencionadas.

20 El tratamiento se llevó a cabo en un paciente que padecía desde hacía más de 22 años una diabetes mellitus progresiva con retinopatía diabética progresiva, es tratado de forma conservativa y al que se suministraron tratamientos repetidos con láser de la retina central y periférica.

El paciente fue tratado durante 7 años con el preparado mencionado llevando a cabo una terapia conservativa. En este espacio de tiempo se produjo una amplia estabilización de los síntomas. Por consiguiente, el tratamiento protegía frente a una progresión de la diabetes mellitus y de la retinopatía diabética.

25 A continuación, el paciente fue tratado con un preparado de combinación a base de flupirtina y vitamina C durante dos años, continuándose con la terapia conservativa. En este espacio de tiempo se produce una clara mejoría de los síntomas. Por consiguiente, la terapia de combinación no sólo protege frente a la progresión de la diabetes mellitus y de la retinopatía diabética, sino también puede incluso mejorarlas claramente.

30 **Ejemplo 5** (maculopatía condicionada por la edad)

(No pertenece a las reivindicaciones)

Se utilizaron las cápsulas arriba mencionadas.

El tratamiento se llevó a cabo en una paciente que padecía desde hacía más de 6 años una maculopatía condicionada por la edad progresiva y a la que se suministró un tratamiento con láser de la mácula.

35 La paciente fue tratada durante 6,5 años con el preparado mencionado. En este espacio de tiempo se produjo una amplia estabilización de los síntomas. Por consiguiente, el tratamiento protegía frente a una progresión de la maculopatía condicionada por la edad.

Ejemplo 6 (maculopatía condicionada por la edad)

(No pertenece a las reivindicaciones)

40 Se utilizaron las cápsulas arriba mencionadas.

El tratamiento se llevó a cabo en una paciente que padecía desde hacía más de 8 años una maculopatía condicionada por la edad progresiva. La paciente fue tratada durante 4 años con el preparado mencionado. En este espacio de tiempo se produjo una amplia estabilización de los síntomas. Por consiguiente, el tratamiento protegía frente a una progresión de la maculopatía condicionada por la edad.

Ejemplo 7 (retinitis pigmentaria con maculopatía progresiva)

Se utilizaron las cápsulas arriba mencionadas.

El tratamiento se llevó a cabo en una paciente que padecía desde hacía más de 14 años una retinitis pigmentaria con maculopatía progresiva.

- 5 La paciente fue tratada durante 4 años con el preparado mencionado. En este espacio de tiempo se produjo una amplia estabilización de los síntomas. Por consiguiente, el tratamiento protegía frente a una progresión de la retinitis pigmentaria y de la maculopatía condicionada por la retinitis pigmentaria.

Ejemplo 8 (retinitis pigmentaria)

Se utilizaron las cápsulas arriba mencionadas.

- 10 El tratamiento se llevó a cabo en un paciente que padecía desde hacía más de 19 años una retinitis pigmentaria. El paciente fue tratado durante 7 años con el preparado mencionado. En este espacio de tiempo se produjo una amplia estabilización de los síntomas. Por consiguiente, el tratamiento protegía frente a una progresión de la retinitis pigmentaria.

REIVINDICACIONES

- 1.- Preparado farmacéutico que contiene flupirtina para uso en la terapia y/o profilaxis de diabetes mellitus, retinopatía diabética, maculopatía diabética, retinitis pigmentaria y/o glaucomas humanos, en donde el glaucoma humano es un glaucoma de ángulo abierto.
- 5 2.- Preparado farmacéutico según la reivindicación 1, en donde el preparado farmacéutico presenta al menos un excipiente habitual y/o al menos un coadyuvante habitual.
- 3.- Preparado farmacéutico según una de las reivindicaciones precedentes, en donde el preparado farmacéutico se administra por vía oral.
- 10 4.- Preparado farmacéutico según una de las reivindicaciones precedentes, en donde el preparado farmacéutico se presenta en forma de comprimido o en una cápsula.
- 5.- Preparado farmacéutico según una de las reivindicaciones precedentes, en donde el preparado farmacéutico se presenta en forma de administración retardada.
- 6.- Preparado farmacéutico según la reivindicación 4 ó 5, en donde el comprimido o la cápsula presenta un revestimiento resistente a los jugos gástricos.
- 15 7.- Preparado farmacéutico según una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el preparado farmacéutico se presenta en forma de solución bebible.
- 8.- Preparado farmacéutico según la reivindicación 7, en donde el preparado farmacéutico se presenta en forma de comprimido efervescente.
- 20 9.- Preparado farmacéutico según una de las reivindicaciones 1 a 2, en donde el preparado farmacéutico se presenta en forma de un sistema terapéutico transdermal, en particular en forma de emplasto, como solución para gotas, en particular como gotas oftálmicas, como pomada, en particular como pomada oftálmica, como solución para infusión, como supositorios, como gel y/o como excipiente de medicamentos, en particular como ocusert.
- 25 10.- Preparado de combinación que contiene flupirtina y al menos otro principio activo para la terapia y/o profilaxis de diabetes mellitus, retinopatía diabética, maculopatía diabética, retinitis pigmentaria y/o glaucomas humanos, en donde el glaucoma humano es un glaucoma de ángulo abierto.
- 30 11.- Uso de flupirtina y al menos otro principio activo para la producción de un preparado de combinación para la terapia y/o profilaxis de diabetes mellitus, retinopatía diabética, maculopatía diabética, retinitis pigmentaria y/o glaucomas humanos, en donde el glaucoma humano es un glaucoma de ángulo abierto.
- 12.- Uso de flupirtina, para la producción de un preparado farmacéutico para la terapia y/o profilaxis de diabetes mellitus, retinopatía diabética, maculopatía diabética, retinitis pigmentaria y/o glaucomas humanos, en donde el glaucoma humano es un glaucoma de ángulo abierto.
- 35 13.- Flupirtina para uso en la terapia y/o profilaxis de diabetes mellitus, retinopatía diabética, maculopatía diabética, retinitis pigmentaria y/o glaucomas humanos, en donde el glaucoma humano es un glaucoma de ángulo abierto.
- 14.- Flupirtina y al menos otro principio activo para uso en la terapia y/o profilaxis de diabetes mellitus, retinopatía diabética, maculopatía diabética, retinitis pigmentaria y/o glaucomas humanos, en donde el glaucoma humano es un glaucoma de ángulo abierto.