

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 791**

51 Int. Cl.:

A61K 31/122 (2006.01)

A61K 31/66 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2009 E 09845897 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014 EP 2441453**

54 Título: **Composición farmacéutica para su uso en oftalmología médica y veterinaria**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.01.2015

73 Titular/es:

MITOTECH SA (100.0%)
42 rue de la Vallee
2661 Luxembourg, LU

72 Inventor/es:

SKULACHEV MAXIM VLADIMIROVICH

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 527 791 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 para su uso en oftalmología médica y veterinaria

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a productos farmacéuticos, medicinales, en particular, a la fabricación y uso de composiciones farmacéuticas de medicamentos (preparaciones oftálmicas) que comprenden antioxidantes dirigidos a la mitocondria y a un conjunto de sustancias auxiliares que proporcionan un tratamiento eficaz para las enfermedades oftalmológicas en seres humanos y animales.

Antecedentes de la invención

10 Los antioxidantes naturales y sintéticos son ampliamente utilizados en la práctica médica para el tratamiento y profilaxis de enfermedades oculares, ya que el estrés oxidativo es una de las razones clave para el desarrollo de diferentes patologías oculares.

15 Los antioxidantes dirigidos a la mitocondria que se pueden reducir y oxidar por las enzimas de la cadena de transporte de electrones de las mitocondrias son unos de los antioxidantes más eficaces conocidos hasta la fecha (ver Skualchev V.P. (2005), IUBMB Life., 57:305-10; Skulachev V.P. (2007) Biochemistry (Mosc). 72:1385-96; Antonenko Yu.N. et al. (2008), Biochemistry (Mosc), 73: 1273-1287).

20 Sin embargo, dichos antioxidantes mitocondriales tienen algunas peculiaridades que dificultan su uso en la práctica. La complicada dependencia de la eficacia antioxidante de su dosis (concentración final en las mitocondrias) es la principal peculiaridad. En ciertas concentraciones estas sustancias pueden actuar como uno de los prooxidantes más potentes que pueden hacer que las mitocondrias produzcan una cantidad significativa de especies reactivas de oxígeno ((Antonenko Yu.N. et al. (2008), Biochemistry (Mosc), 73:1273-87; Doughan A.K. and Dikalov S.I. (2007), Antioxid Redox Signal. 9:1825-36).

25 En varios documentos, se ha descrito una posibilidad para tratar las enfermedades oculares con la ayuda del antioxidante dirigido a la mitocondria SkQ1, por ejemplo, en la solicitud WO2008048134 y más detalladamente en el artículo de Neroev et al., (2008) Biochemistry (Mosc)., 73:1317-1328. Estas fuentes presentan los datos sobre el tratamiento de algunas enfermedades oculares mediante soluciones acuosas de SkQ1. Sin embargo, hasta el momento, en *Antecedentes de la invención* (que incluye dichas fuentes) no se desvela una composición farmacéutica que comprende antioxidantes dirigidos a la mitocondria que sea capaz de tratar enfermedades oculares. Las propiedades físico-químicas inusuales de los antioxidantes dirigidos a la mitocondria hacen que tal composición no sea obvia. Por ejemplo, algunas sustancias utilizadas de forma rutinaria como parte de numerosos preparaciones, gotas oftálmicas, aceleran la descomposición de SkQ1 (véase los ejemplos experimentales). También se detectó la capacidad de SkQ1 para ser irreversiblemente adsorbido en la superficie de los tubos (viales) que contienen gotas oftálmicas. Esto conduce a un cambio drástico e incontrolado en la concentración de principio activo en una composición farmacéutica que, por dichas razones, puede alterar fundamentalmente la eficacia de la composición (obteniéndose en la práctica unos resultados que son completamente lo contrario a lo deseable).

Descripción de la invención

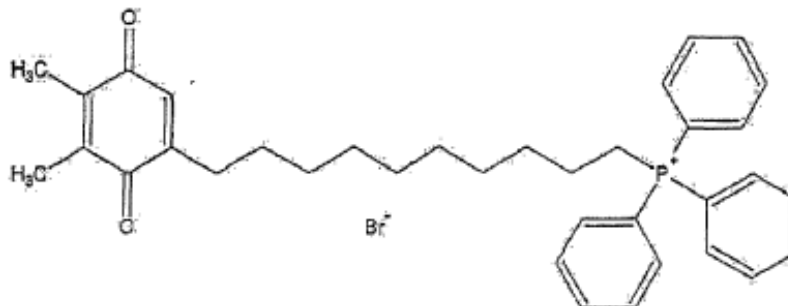
35 La presente invención trata de una composición farmacéutica (gotas oftálmicas) capaz de proporcionar un uso eficaz de antioxidantes mitocondriales para el tratamiento de enfermedades oculares en seres humanos y animales.

En general, la composición de gotas oftálmicas es una solución que comprende los siguientes componentes (**fórmula 1**):

- 40 Componente A1 - antioxidante dirigido a la mitocondria
 Componente A2 - tampón de pH
 Componente A3 - estabilizador de la concentración del antioxidante mitocondrial
 Componente A4 - prolongador (espesante)
 Componente A5 - componente isotónico
 45 Componente A6 - conservante

Las gotas oftálmicas pueden comprender opcionalmente uno o más principios activos adicionales (componente A7)

En las que dichos componentes son:

Componente A1:

y/o la forma reducida del mismo; junto con Br⁻, cualquier otro anión farmacológicamente aceptable tal como Cl⁻, SO₄²⁻ etc. puede ser seleccionado como anión;

Componente A2: - tampón de pH que comprende componentes farmacológicamente aceptables en la composición de las gotas oftálmicas, es preferible utilizar los tampones siguientes: tampón fosfato, tampón acetato, tampón borato, tampón carbonato, tampón citrato, tampón Tris, tampón glutamina y tampón ácido epsilon-aminocaproico etc;

Componente A3: - se puede utilizar como estabilizador de la concentración ion benzalconio con un anión farmacológicamente aceptable (cloruro de benzalconio).

Componente A4: - viscosidad de la solución y, por lo tanto, aumenta el tiempo que el medicamento está presente en la superficie ocular, b) estabilizar la concentración del principio activo después de la instilación (prevención de la reducción de volumen debido a la pérdida de humedad), c) aumentar la estabilidad del principio activo durante el almacenamiento. Se puede utilizar como prolongador di-hidroxiopropilmetilcelulosa, tri-hidroxiopropilmetilcelulosa y poli-hidroxiopropilmetilcelulosa;

Componente A5: - componente isotónico que confiere a la composición propiedades osmóticas adecuadas para las gotas oftálmicas. Se puede utilizar como componente isotónico cloruro sódico, cloruro cálcico, glicerol, manitol, sorbitol, ácido bórico, glucosa, propilenglicol, etc. El cloruro sódico es el componente isotónico preferido;

Componente A6: - conservantes y opcionalmente estabilizantes de los componentes adicionales de las gotas oftálmicas pueden seleccionarse de, pero sin limitación, los siguientes compuestos: cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, gluconato de clorhexidina, clorbutanol, alcohol bencílico, deshidroacetato sódico, parahidroxibenzoatos, edetato sódico, ácido bórico etc., bisulfato sódico, tiosulfato sódico, edetato sódico, citrato sódico, ácido ascórbico, dibutil hidroxil tolueno, etc.

Algunos compuestos pueden realizar funciones de varios componentes de forma simultánea. Por ejemplo, en una realización de la presente invención, el cloruro de benzalconio al 0,1% realiza simultáneamente la función de estabilizador de la concentración del antioxidante mitocondrial y la función de conservante antimicrobiano (es decir, sirve tanto de componente A3 como de componente A6). Como parte de una composición farmacéutica de la presente invención, el componente A7 puede constituir uno y/o más compuestos seleccionados de los siguientes grupos de compuestos (dado que son los propios compuestos y nombres de las preparaciones y en este caso se entiende que es el principio activo de la correspondiente preparación):

Antioxidantes

Incluyendo N-acetil cisteína, derivados solubles de la vitamina E, ácido ascórbico, manitol, Trolox, metiletilpiridinol, taufon etc.

Antisépticos

Furacilinum

Permanganato potásico (Kaliihypermanganicum)

Verde brillante (Viride Nitens)

Solución alcohólica de yodo, tintura de yodo (Sol. jodi spirituosae, Tinctura iodi 5%)

Peróxido de hidrógeno (Sol. Hydrogeniiperoxidiluta)

Novoimaninum

Collargolum

Resorcinol (Resorcinum)

Sulfato de zinc (Zinci sulfas)

Astringentes y cauterios

Tanino (Tanninum, Acidum tannicum)

Xeroform (Xeroformium)

Resorbentes

- Clorhidrato de etilmorfina, dionina (Aethylmorphini hydrochloridum, dioninum)
- Oxígeno (oxygenium)
- Yoduro sódico (Natrium jodidum)
- 5 Yoduro potásico (Kalium jodidum)
- Lydasum

Hiposensibilizantes

- Alergoftal
- Alomida
- 10 Spersallerg
- Cloruro cálcico (Calcii chloridum)
- Gluconato cálcico (Calcii gluconas)
- Difenhidramina (Dimedrolum)
- Diprazinum, Pipolphen
- 15 Suprastin
- Cusicrom
- Maxidex
- Prenacid
- Lecrolyn, sinónimo Opticrom, Hay-Crom

20 Antibióticos

- Bencilpenicilina sódica (potásica) sal (Bencil-Penicillinum-natrium, -kalium)
- Ampicilina trihidratada (Ampicillini trihydras)
- Ampicilina sal sódica (Ampicillinum-natrium)
- 25 Meticilina sal sódica (Methicillinum-natrium)
- Tetraciclina (Tetracyclinum)
- Clorhidrato metaciclina, rondomicina (Methacyclinum hydrochloridum, Rondomycinum)
- Cloranfenicol (Laevomycesinum)
- Oletetrinum
- Tetraolean, Sigmamycin
- 30 Sintomicina (Synthomycinum)
- Sulfato de estreptomicina (Streptomycini sulfas)
- Eritromicina (Erythromycinum)
- Sulfato de gentamicina, garamicina (Gentamycini sulfas, Garamycin)
- Monomicina (Monomycinum)
- 35 Neomicina (Neomycinum)
- Cefaloridina, Ceporin
- Clorhidrato de lincomicina (Lincomycinum hydrochloridum)
- Nistatina (Nystatinum)

Preparaciones antiinflamatorias y antibacterianas para uso local

- 40 Garasone
- Dexagentamicina
- Maxitrol
- Tobradex
- Vitabact, Picloxicina
- 45 Fucithalamic
- Colbiocin, Eubetal
- Okacin, Lomefloxacina
- Cipromed, Ciprofloxacina

Preparaciones de sulfanilimida

- 50 Sulfacil sódico, sulfacetamida (Sulfacylum-natrium)
- Sulfadimezina (Sulfadimezinum)
- Etazol (Aethazolum)
- Sulfalen, sulfametopirazina (Sulfalen, Kelfizina)
- Sulfapiridazinum
- 55 Sulfadimetoxina, madribon (Sulfadimethoxinum)

Preparaciones antivirales

- 5 Idoxuridina, Kerecid, Oftan-IDU
 Poludanum
 Tebrophen (Tebrophenum)
 Florenal (Florenalum)
 Oxolin (Oxolinum)
 Desoxirribonucleasa (Desoxyribonucleasa)
 Zovirax, Aciclovir
 10 Valtrex, valaciclovir
 Licopid

Preparaciones antiinflamatorias y reparadoras no específicas

- 15 Amidopirina, piramidón (Amidopyrinum)
 Ácido acetilsalicílico, aspirina (Acidumacetylsalicylicum)
 Fenilbutazona (Butadionum)
 Reopyrini
 Indometacina (Indometacinum)
 Pyrogenalum
 Naclof, Diclo-F, Diclofenaco

Anestésicos locales

- 20 Clorhidrato de cocaína (Cocaini hydrochloridum)
 Novocaína (Novocainum)
 Dicaína (Dicainum)
 Trimecaína
 Inocaína

Preparaciones para uso sistémico en oftalmología

- 25 Ácido glutámico (Acidum glutaminicum)
 Halidor
 Dicynone, etamsilato
 30 Vínopocetini, vínopocetini-AKRI, Cavinton
 Trental, pentoxifilina, pentilina, pentomer
 Solcoseryl
 Taufon, taurina
 Cerebrolysinum
 Emoxipina

Preparaciones anti-cataratas

- 35 Viceinum
 Vitaiodurolum, vitafacol
 Qinax
 40 Cisteína (Cysteinum)
 ATP, adenosina trifosfato (Sol. Natrii adenosintriphosphatis)

Preparaciones médicas antiglaucoma hipotensoras

- Preparaciones colinomiméticas**
 Clorhidrato de pilocarpina (Pilocarpini hydrochloridum)
 Carbacol (Carbacholum)
 45 Aceclidina (Aceclidinum)
Preparaciones anticolinesterásicas
 Armin (Armin)
 Eserine (Esermum)
 Proserin (Proserinum)
 50 Fosfacol
 Tosmilén, bromuro de demecario (Tosmilenum, Demecarii bromidum)
Simpaticomiméticos. Preparaciones adrenérgicas
 Adrenalina (Adrenalinum), eppy, epinefrina, Oftan-dipivefrina
 Dipivalil epinefrina, dipivefrina
 55 Clophelin (Clophelinum), isoglaucón
 Apraclonidina, iopidina
Preparaciones antiadrenérgicas. Bloqueadores beta-adrenérgicos.

- Arutimol, timolol maleato, ocumed, optimol, timolol (Timololum), timolol-POS, blocarden, timoptic
 Fotil, fotil-forte
 Proxodolol
 Betaxolol, betoptic
 5 **Prostaglandinas.**
 Latanoprost, xalatan
Terapias de combinación.
 Timpilo
 Fotil
 10 Fotil-forte

Inhibidores de la anhidrasa carbónica

- Diacarb, acetazolamida
 Trusopt, clorhidrato de dorzolamida (Dorzolamide hydrochloridum)
 Rescula, unoprostone

15 **Midriáticos**

- Sulfato de atropina (Atropini sulfas)
 Bromhidrato de escopolamina (Scopolamini hydrobromidum)
 Bromhidrato de homatropina (Homatropini hydrobromidum)
 20 Hidrotartrato de platifilina (Platiphyllini hydrotartras)
 Clorhidrato de adrenalina (Adrenalinihydrochloridum)
 Phetanole (Phetanolum)
 Mydriacyl, tropicamida
 Cyclomed
 Irifrin, fenilefrina

25 **Vitaminas y sus análogos**

- Vitamina A, retinol (Vitaminum A, Retinolum)
 Aceite de pescado (Oleum Jecoris Aselli)
 Citral (Citralum)
 Bromuro de tiamina (Thiamini bromidum), vitamina B₁
 30 Vitamina B₂, riboflavina, riboflavina-mononucleótido (Riboflavinum, Riboflavinum-mononucleotidum)

Preparaciones que restauran la humedad natural de la córnea

- Oftagel, carbómero
 Comeregel
 Lágrimas naturales
 35 Vitacic
 Vidisic
 Lacrysin

Concentraciones de los componentes:

- 40 A1 - de 1 a 25.000 nM
 A2 - concentración suficiente para estabilizar el valor de pH en un intervalo deseado, la concentración preferible es de 0,1 a 1000 mM, más preferentemente, en el intervalo de 1 a 100 mM, el intervalo de pH deseado se determina en base a la estabilidad del componente A1 y el pH óptimo para gotas oftálmicas y preferentemente en el intervalo de 4,5 a 8,5, más preferentemente - de 5 a 8, más preferentemente - de 7 a 6.
 45 A3 - la concentración se determina experimentalmente y depende de la elección de un estabilizante específico. La concentración molar del estabilizador debe exceder la concentración del componente A1, el exceso debe ser preferentemente de 10 a 1.000.000 veces, la concentración preferida de estabilizador está en el intervalo de 0,0001% a 1%, con especial preferencia - de 0,01% a 0,2%.
 A4 - la concentración se determina sobre la base de los requisitos aceptados para gotas oftálmicas dependiendo del prolongador seleccionado, preferentemente en el intervalo de 0,001 a 1% (p/v).
 50 A5 - concentración que garantiza propiedades osmóticas fisiológicamente aceptables de solución (prácticamente cercanas a las propiedades osmóticas de líquido del ojo).
 A6 - la concentración del conservante depende de la elección de un conservante en particular y puede variar desde una concentración mínima que asegure la estabilidad de la composición durante el almacenamiento, hasta una concentración máxima que no tiene ningún efecto perjudicial sobre los tejidos del ojo, en primer
 55 lugar - en la córnea
 A7 - la concentración del principio activo adicional se determina de acuerdo con las propiedades farmacológicas de un compuesto particular, la concentración puede reducirse basándose en la mejora del efecto terapéutico mediante la combinación del principio activo adicional con un antioxidante dirigido a la

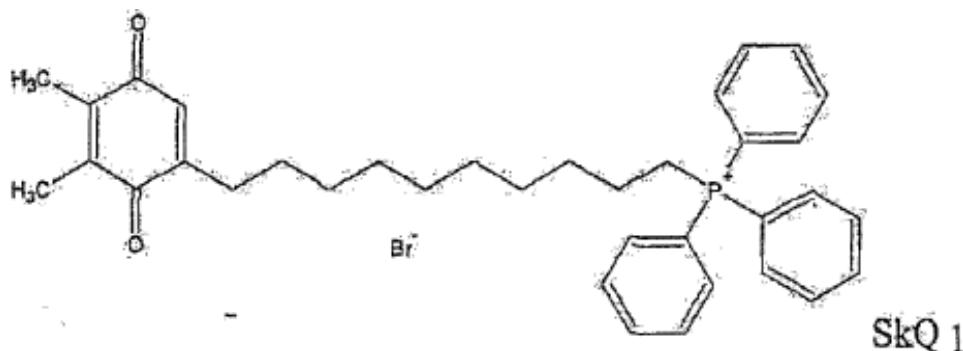
mitocondria

En una realización de la presente invención, una composición farmacéutica preferida correspondiente a la **fórmula 1** es la de gotas oftálmicas (por un vial que contiene 5 ml de gotas oftálmicas) de la siguiente composición (composición 1):

Bromuro de SkQ1	aproximadamente 770 ng
Dihidrofosfato sódico	aproximadamente 4,4 mg
Hidrógeno fosfato sódico dodecahidrato	aproximadamente 4,7 mg
Hidroximetil propil metilcelulosa	aproximadamente 10 mg
Cloruro de benzalconio	aproximadamente 5 microgramos
Cloruro sódico	aproximadamente 45 mg
Agua purificada	hasta 5,0 ml

5

en la que el bromuro de SkQ1 es el siguiente compuesto con un grado de pureza farmacológicamente aceptable



10 Un aspecto importante de la presente invención es el hecho de que el principio activo de dicha composición es bastante estable, se impide su absorción en la superficie de viales (para la confirmación - ver los ejemplos experimentales). Además, en comparación con la solución acuosa simple de SkQ1 descrita en *Antecedentes de la invención*, la composición comprende polímero - prolongador químicamente compatible con SkQ1. No todos estos polímeros, que se utilizan rutinariamente en la composición de gotas oftálmicas, parecen ser compatibles con SkQ1, algunos polímeros desestabilizaban el compuesto.

15 Las gotas oftálmicas preparadas de acuerdo con dicha fórmula resultaron ser eficaces en el tratamiento de una variedad de enfermedades oculares en seres humanos y animales (véanse los ejemplos experimentales). Por lo tanto, un aspecto de la invención es el uso de dicho gotas oftálmicas para el tratamiento de pacientes que sufren de diferentes patologías oculares, así como para la profilaxis de estas patologías.

20 "Diferentes patologías oculares" comprenden pero no se limitan a: cataratas, glaucoma, enfermedades inflamatorias del ojo (incluyendo autoinmunitarias), diferentes formas de degeneración macular (DM) y otros síntomas relacionados, tales como DM atrófica (seca), DM exudativa (húmeda), maculopatía asociada a la edad (MAE), neovascularización coroidea, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (DEP), atrofia del epitelio pigmentario de la retina (AEP). El término "degeneración macular (DM)" también comprende todas las enfermedades oculares independientemente de los cambios asociados con la edad en un organismo humano como la
 25 degeneración viteliforme de Best, la enfermedad de Stargardt, la distrofia macular juvenil, la enfermedad de Behr, la distrofia de Sorsby, la distrofia retinal en panal de abeja de Doyne. "Los síntomas relacionados con la degeneración macular" comprenden pero no se limitan a: drusas rodeadas por manchas de color amarillo-blanco, cicatriz submacular discoide de los tejidos, neovascularización coroidea, desprendimiento del epitelio pigmentado de la retina (DEP), atrofia del epitelio pigmentario de la retina (AEP), expansión anómala de los vasos sanguíneos
 30 coroidales, área de visión borrosa o alterada, punto muerto central, anomalías pigmentarias, capa mixta de granulación fina situada en el lado interno de la membrana de Bruch, espesamiento y permeabilidad reducida de la membrana de Bruch.

Dicha composición se puede utilizar para la profilaxis o el tratamiento de todas las formas de degeneración macular y otros síndromes o síntomas relacionados, independientemente de sus causas.

35 Las causas de la degeneración macular incluyen, pero no se limitan a: factores genéticos o traumatismo físico, enfermedades tales como la diabetes, o infecciones, en particular, bacterianas.

En un aspecto de la presente invención, el paciente es humano.

En otro aspecto de la presente invención, el paciente es un animal doméstico - perro, gato, caballo u otro. En este caso, la composición se usa como una preparación veterinaria.

Ejemplos experimentales

5 1. Estabilidad del principio activo en la composición farmacéutica (composición 1).

1. Un estudio de la estabilidad de soluciones acuosas de SkQ1 (fosfato sódico 10 mM, pH 6,5, NaCl al 0,9%) en un intervalo de concentración de hasta 250 nM muestra que la adición de cloruro de benzalconio al 0,01% impide una disminución en la concentración de principio activo durante el almacenamiento durante 24 horas a temperatura ambiente.

Concentración de cloruro de benzalconio,%	Concentración añadida de SkQ1, nM	Concentración determinada de SkQ1 en 24 horas, nM	Contenido relativo de SkQ1,%
0 (control)	250	104	42
0,01	250	254	102
0,01	180	180	100
0,01	100	97	97
0,01	50	56	112

10

Estos datos muestran que en ausencia de cloruro de benzalconio, la concentración de SkQ1 disminuye en un 58%. Este fenómeno se evita completamente mediante la adición de cloruro de benzalconio al 0,01%, independientemente de la concentración inicial de SkQ1.

15

2. La comparación del efecto de los dos prolongadores más comunes en gotas oftálmicas (metilcelulosa - MC e hidroxipropil metilcelulosa - HPMC) sobre la estabilidad de soluciones acuosas de SkQ1 (fosfato sódico 10 mM, pH 6,5, NaCl 0,9%, de cloruro de benzalconio al 0,01%) muestra que sólo la adición de HPMC al 0,2% estabiliza la concentración del principio activo durante el almacenamiento durante 50 días a temperatura ambiente.

Contenido de prolongadores	Contenido relativo de SkQ1 después de la incubación durante 50 días,%
HPMC 0,2%	93
CM 0,2%	79
control	83

2. Casos clínicos de uso de la composición farmacéutica (composición 1) en la práctica veterinaria

20 Caso clínico de veterinaria 1:

Especie, raza del animal: perro, schnauzer enano

Sexo: macho

Edad: nacido en 2005 (4 años)

Fecha de ingreso: 04 de diciembre 2008

25 **Historia clínica** - el perro estaba ciego desde noviembre de 2008. Desde 2007, el perro no podía ver en la oscuridad. Ahora el perro sólo puede mantenerse orientado por el sonido. El propietario cree que el animal ha estado enfermo durante 1 año. Al propietario le llamó la atención los cambios de comportamiento del animal durante un paseo nocturno. El perro no reconoce a la dueña en un grupo de 5-6 personas. El perro está mal orientado durante el día, tropieza con objetos. El perro reconoce a los propietarios sólo por la voz.

30 En la oscuridad el perro se mantiene orientado por el sonido.

Visita a un especialista primaria o secundaria - visita primaria.

Resultados de investigaciones anteriores - no se han llevado a cabo investigaciones anteriormente.

Diagnóstico de la enfermedad dado anteriormente - no se hizo un diagnóstico exacto.

35 Tratamiento en ese período y su eficacia (con una descripción detallada de la terapia) - no se llevó a cabo el tratamiento.

Herencia

Este caso clínico es hereditario.

Estado en el momento del ingreso a la clínica

El estado general del animal es satisfactorio. El perro no ve. Examen externo: los párpados tienen un volumen normal, la hendidura palpebral es normal, la conjuntiva es de color rosa pálido, la córnea es brillante, esférica, transparente, húmeda, no contiene vasos sanguíneos. La cámara anterior es profunda, no se observa reacción del iris a la luz.

El diagnóstico preliminar y su justificación

1. El diagnóstico de la enfermedad subyacente incluyendo la gravedad, forma de la enfermedad, el curso de la enfermedad (aguda, subaguda, crónica, recurrente, prolongada y otros), la fase de actividad del procedimiento patológico, el grado (etapa) de los trastornos funcionales - **Atrofia de retina progresiva generalizada**.
2. El diagnóstico de las complicaciones de la enfermedad subyacente - no.
3. El diagnóstico de las enfermedades concomitantes (si está disponible) - no.

Datos de laboratorio, procedimientos instrumentales de la investigación y el asesoramiento de expertos

1. Pruebas específicas: laberinto, reacción a una bola de algodón, reacción a la luz, etc. - en la prueba con un laberinto, el perro se topaba con obstáculos en la oscuridad y con luz, no reaccionó a una bola de algodón que caía cerca, no se observó reacción del iris a la luz.
2. Pruebas instrumentales: análisis de sangre para detectar la presencia de patógenos virales y bacterianos (si es necesario), respuestas autoinmunitarias (si es necesario), retinografía y retino-fotografía - la prueba de leptospirosis es negativa. Se realizó retinografía. La retino-fotografía reveló cambio de color, hiperreflejo del tapiz, adelgazamiento de los vasos procedentes del disco óptico (DO), el disco óptico es de color blanco.
3. Diagnóstico clínico y su justificación

Diagnóstico detallado de la enfermedad subyacente:

1. Nombre de la enfermedad - atrofia retiniana progresiva generalizada. Etapa 2
2. Forma clínica, clínico-morfológica o patógena - ceguera, superficie del tapiz alterada, hiperreflejo, no se observan vasos pequeños en la retina, adelgazamiento de los grandes vasos de la retina. Evolución de la enfermedad - crónica.
3. - Grado (etapas) de los trastornos funcionales o gravedad de la enfermedad. Disfunción de la visión en la oscuridad y con luz, el animal no ve objetos grandes fijos ni en movimiento.

Tratamiento prescrito

Composición farmacéutica (composición 1) en una dosis de 1 gota dos veces al día.

Registro

Los datos se muestran en la tabla.

Fecha	Procedimientos de investigación	Dinámica de la enfermedad	Terapia prescrita
04-12-2008	1. Laberinto	Negativo	Composición farmacéutica (composición 1) en una dosis de 1 gota una vez al día.
	2. Reacción a una bola de algodón	Negativo	
	3. Reacción a la luz	Negativo (midriasis).	
	4. Retinografía	Véase el Apéndice	
	5. Retino-fotografía	Área del tapiz hiperrefleja, no se observan vasos pequeños en la retina, adelgazamiento de los grandes vasos, el DO es de color blanco.	
	Retinograma	Onda A - 56,5 microvoltios Onda B - 9,5 microvoltios Ojo izquierdo: onda A - 9,4 microvoltios, onda B - 15 microvoltios	

(continuación)

Fecha	Procedimientos de investigación	Dinámica de la enfermedad	Terapia prescrita
24-12-2008	1. Laberinto 2. Reacción a una bola de algodón 3. Reacción a la luz	Negativo + Negativo Positivo Fondo de ojo sin cambios. El perro ya no tropezaba con objetos durante el día, por la noche el perro no ve. De acuerdo con las palabras de la dueña, el perro comenzó a mantenerse mejor orientado, especialmente durante el día.	1 gota una vez al día.
13-04-09	1. Laberinto 2. Reacción a una bola de algodón 3. Reacción a la luz Retinografía	Positivo Positivo Positivo La visión se conserva, el perro ve, se mantiene bien orientado en cualquier momento del día. Las pruebas son positivas. La visión se conserva Ojo derecho: Onda A - 56,5 microvoltios. Onda B - 203,5 microvoltios. Ojo izquierdo: Onda A - 45 microvoltios, Onda B - 45,5 microvoltios	

Epicrisis final

5 Un perro schnauzer enano, de nombre Vintik, de 4 años de edad, fue ingresado en la clínica el 4-12-2008. Tras la recogida de datos de la anamnesis, la exploración clínica reveló una atrofia de retina progresiva generalizada. El perro no ve. La ceguera se ha observado desde hace 1 año, el área del tapiz es hiperrefleja, no se observan vasos pequeños en la retina, adelgazamiento de los grandes vasos, el DO es de color blanco.

10 Se administraron gotas oftálmicas de la composición 1 en una dosis de 1 gota dos veces al día para tratamiento. Después de 20 días de la administración de las gotas, el perro comenzó a ver mejor durante el día. Después de 2 meses de la administración de las gotas, el perro comenzó a ver durante el día y en la oscuridad. Las pruebas son positivas.

El cuadro clínico del fondo de ojo se mantiene sin cambios

Indicadores de retinografía: 4 de diciembre de 2008. Ojo derecho:

15 **Onda A - 56,5 microvoltios.**
Onda B - 9,5 microvoltios.
Ojo izquierdo: **Onda A - 9,4 microvoltios.**
Onda B - 15 microvoltios.
13 de abril 2009, Ojo derecho:
Onda A - 56,5 microvoltios.
20 **Onda B - 203,5 microvoltios.**
Ojo izquierdo: **Onda A - 45 microvoltios,**
Onda B - 45,5 microvoltios.

3. Casos clínicos de uso de la composición farmacéutica (composición 1) como terapia de combinación de enfermedades oculares de animales domésticos.

25 1. Un perro mestizo de 9 años. El perro fue ingresado en la clínica a finales de enero de 2009 con signos de coriorretinitis hemorrágica y papilitis. En el momento del examen, el animal no ha visto, se detectó midriasis persistente.
Desde el 30 de enero se administró el tratamiento:

Dexametasona (fluoroprednisolona metilada) 0,1%, gotas oftálmicas

30 1 gota 4 veces al día

Después de 10 minutos
Composición farmacéutica (composición 1), gotas oftálmicas

1 gota una vez al día

- 5 Después de 10 minutos
Emoxypine (metiletilpiridinol) 1%, gotas oftálmicas
1 gota 3 veces al día.

El 16 de marzo de 2009, el animal comenzó a ver, lo que fue confirmado por la aparición de la señal en el electroretinograma. A partir de este momento, sólo se usa la composición farmacéutica (composición 1) (sin preparaciones adicionales) como terapia de mantenimiento.

- 10 2. Un perro, de 11 años, Labrador.

El perro fue ingresado en la clínica, en septiembre de 2008 con diagnóstico de síndrome uveodermatológico (uveítis endógena inducida por dermatitis autoinmunitaria). En el momento del examen, el animal no veía.
Tratamiento.

- 15 1. Cyclomed, gotas oftálmicas
1 gota dos veces al día
Después de 10 minutos

2. Prenacid, gotas oftálmicas

1 gota una vez al día

Después de 10 minutos

- 20 3. Indocollyre, gotas oftálmicas

1 gota dos veces al día

Después de 10 minutos

4. Betoptic, gotas oftálmicas

1 gota 3 veces al día

- 25 Después de 10 minutos

5. Composición farmacéutica (composición 1), gotas oftálmicas

1 gota una vez al día

Después de 10 minutos

- 30 6. Emoxypine 1%, gotas oftálmicas

1 gota 3 veces al día.

30-01-2009. Se realizó una ERG, la cual reveló que la actividad funcional de la retina era muy buena, el animal veía. En el tratamiento de la uveítis, se logró una remisión significativa de la enfermedad, pero puesto que el procedimiento es crónico, no se va a conseguir la recuperación completa. La terapia de mantenimiento con la composición farmacéutica (composición 1) continúa.

- 35 3. Un perro, 7 años de edad, Pastor Alemán.

El perro fue ingresado en la clínica en septiembre de 2008 con diagnóstico de uveítis endógena inducida por leptospirosis. Conservaba la vista.
Tratamiento.

- 40 1. Prenacid, gotas oftálmicas
1 gota una vez al día
Después de 10 minutos

2. Indocollyre, gotas oftálmicas

1 gota dos veces al día

Después de 10 minutos

- 45 3. Betoptic, gotas oftálmicas

1 gota 3 veces al día

Después de 10 minutos

4. Composición farmacéutica (composición 1), gotas oftálmicas

1 gota una vez al día

- 50 Después de 10 minutos

5. Emoxypine 1%, gotas oftálmicas

1 gota 3 veces al día.

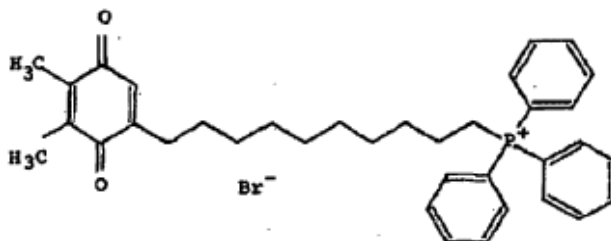
El tratamiento finalizó en noviembre de 2008 y se consiguió la recuperación total.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de patologías oculares que comprende los siguientes componentes

- 5 componente A1 - antioxidante dirigido a la mitocondria
- componente A2 - tampón de pH
- componente A3 - estabilizador de la concentración de antioxidante mitocondrial
- componente A4 - prolongador (espesante)
- componente A5 - componente isotónico
- componente A6 - conservante
- 10 componente A7 - principio activo adicional en el que dichos componentes son

Componente A1: es bromuro de SkQ1:



y/o la forma reducida del mismo; junto con Br⁻, cualquier otro anión farmacológicamente aceptable tal como Cl⁻, SO₄²⁻ etc. puede ser seleccionado como anión;

15 **Componente A2:** - tampón de pH que comprende componentes farmacológicamente aceptables en la composición de las gotas oftálmicas, es preferible utilizar los tampones siguientes: tampón fosfato, tampón acetato, tampón borato, tampón carbonato, tampón citrato, tampón Tris, tampón glutamina y tampón ácido epsilon-aminocaproico, etc;

20 **Componente A3:** - seleccionado de la sal de benzalconio farmacológicamente aceptable (preferentemente cloruro de benzalconio);

Componente A4: - seleccionado de hidroxipropilmetilcelulosa;

25 **Componente A5:** - componente isotónico que confiere a la composición propiedades osmóticas adecuadas para las gotas oftálmicas, preferiblemente seleccionado de la siguiente lista: cloruro sódico, cloruro cálcico, glicerol, manitol, sorbitol, ácido bórico, glucosa y propilenglicol, etc; y el cloruro sódico es el componente isotónico particularmente preferido;

30 **Componente A6:** - conservante y un estabilizante opcional de los componentes adicionales de las gotas oftálmicas preferiblemente seleccionado de los siguientes compuestos: cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, gluconato de clorhexidina, clorbutanol, alcohol bencílico, deshidroacetato sódico, parahidroxibenzoatos, edetato sódico, ácido bórico, bisulfato sódico, tiosulfato sódico, edetato sódico, citrato sódico, ácido ascórbico y dibutil hidroxil tolueno;

35 **Componente A7:** - principio activo adicional seleccionado preferentemente de la siguiente lista: antioxidantes, antisépticos, astringentes y cauterios, resorbentes, hiposensibilizadores, antibióticos, preparaciones antiinflamatorias y antibacterianas para uso local, preparaciones de sulfanilamida, preparaciones antivirales, preparaciones antiinflamatorias y reparadoras no específicas, anestésicos locales, preparaciones para uso sistémico en oftalmología, preparaciones anti-cataratas, preparaciones médicas anti-glaucoma hipotensoras, preparaciones colinomiméticas, preparaciones anticolinesterásicas, simpaticomiméticos, preparaciones adrenérgicas, preparaciones antiadrenérgicas, bloqueadores beta-adrenérgicos, prostaglandinas, terapias de combinación, inhibidores de la anhidrasa carbónica, midriáticos, vitaminas y sus análogos, preparaciones que restauran la humedad natural de la córnea;

40 con la condición que el número de componentes en la composición farmacéutica se reduzca si se usan compuestos que ejercen simultáneamente las funciones de varios componentes A1-A7.

2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 para el tratamiento oftalmológico, que comprende los siguientes componentes (por 5 ml de solución):

Bromuro de SkQ1	770 ng
Dihidrofostato sódico	4,4 mg
Hidrógeno fosfato sódico dodecahidrato	4,7 mg
Hidroximetil propil metilcelulosa	10 mg
Cloruro de benzalconio	5 microgramos
Cloruro sódico	45 mg
Agua purificada	hasta 5 ml

incluyendo la composición en la cual las cantidades de dichos componentes varían dentro de $\pm 15\%$ debido a las limitaciones de precisión de fabricación.

3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, pero que comprende uno o más componentes A7 adicionales.
- 5 4. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de patologías y enfermedades oculares.
5. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4, en la que la patología es la degeneración macular de la retina.
- 10 6. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4, en la que la patología es catarata que incluye la catarata senil y la catarata diabética.
7. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4, en la que la patología es cualquier patología de la retina, desprendimiento de retina, vasos de la retina, coroides, nervio óptico incluyendo atrofia del nervio óptico, distrofías coriorretinianas centrales y periféricas o uveítis.
- 15 8. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4, en la que la patología es la hemorragia intraocular o la hemorragia traumática.
9. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4, en la que la patología es la enfermedad inflamatoria que incluye conjuntivitis, úlceras en los ojos, queratitis y queratoconjuntivitis seca.
10. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4, en la que la patología es glaucoma.
- 20 11. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 10, en la que una cantidad eficaz de la composición farmacéutica es administrada a un paciente que requiere este tratamiento o profilaxis.
12. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 11, en la que el paciente es un ser humano.
13. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 11, en la que el paciente es un animal, incluyendo los animales domésticos, incluyendo perros, gatos y caballos.