

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 597 827**

21 Número de solicitud: 201500545

51 Int. Cl.:

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 31/405 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

21.07.2015

43 Fecha de publicación de la solicitud:

23.01.2017

Fecha de concesión:

17.08.2017

45 Fecha de publicación de la concesión:

24.08.2017

73 Titular/es:

OCUPHARM DIAGNOSTICS, SL (100.0%)
C/ Francisco Silvela, 88, 7º B
28002 Madrid (Madrid) ES

72 Inventor/es:

MARTÍNEZ AGUILAR , Alejandro ;
FONSECA VÁZQUEZ , Begoña ;
CARRACEDO RODRÍGUEZ , Juan Gonzalo y
PINTOR JUST , Jesús

74 Agente/Representante:

PERAL CERDÁ, David

54 Título: **Uso de compuestos melatoninérgicos para tratar la superficie ocular**

ES 2 597 827 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 40.2.8 LP 11/1986.

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 597 827**

21 Número de solicitud: 201500545

57 Resumen:

Uso de compuestos melatoninérgicos para tratar la superficie ocular.

Incremento de la secreción lagrimal y/o mejorar la calidad de la película lagrimal por medio de análogos de melatonina como la agomelatina, 5-MCA-NAT y/o IIK7. La presente invención describe un método para el incremento de la secreción lagrimal y/o mejorar la calidad de la película lagrimal mediante la administración de una formulación farmacéutica de la sustancia agomelatina (N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida), 5-MCA-NAT (5-Metoxicarbonilamino-N-acetilriptamina) y/o IIK7 (N-Butanoil 2-(9-metoxi-6H-iso-indolo[2,1-a]indol-11-il)-etanamina)) y/o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. En la presente invención se reivindica también el uso de la agomelatina, 5-MCA-NAT y/o IIK7 y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o prevención del ojo seco y/o enfermedades caracterizadas por una disminución de la secreción lagrimal y/o por una mala calidad de la película lagrimal. Dicho medicamento se administra preferentemente por vía tópica, vehiculizado o no mediante liposomas, y puede presentarse en distintas formas farmacéuticas, tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, colirios, gotas de líquido, lavados de líquido, lentes de contacto, geles, cremas, ungüentos, pomadas y sprays.

ES 2 597 827 B2

DESCRIPCIÓN

Uso de compuestos melatoninergicos para tratar la superficie ocular**Sector de la técnica**

La presente invención se encuadra dentro del campo de la medicina o del tratamiento farmacológico. Más específicamente, la invención descrita se refiere a un método para aumentar la secreción lagrimal y/o mejorar la calidad de la película lagrimal en un sujeto mediante la administración de análogos de melatonina como la agomelatina (N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida), 5-MCA-NAT (5-Metoxycarbonilamino-N-acetilriptamina) y/o IIK7 (N-Butanoil 2-(9-metoxi-6H-iso-indolo[2,1-a]indol-11-il)-etanamina)). La invención también se refiere al tratamiento y/o prevención del ojo seco y/o enfermedades caracterizadas por una disminución de la secreción lagrimal y/o por una mala calidad de la película lagrimal, mediante la administración de una cantidad de análogos de melatonina (agomelatina, 5-MCA-NAT y/o IIK7) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos eficaz para aumentar la secreción lagrimal, en un paciente, a niveles en que el paciente no presente signos y/o síntomas de la enfermedad o patología.

Estado de la técnica

El ojo seco se define como una enfermedad multifactorial de la lágrima y de la superficie ocular que provoca síntomas de discomfort, problemas visuales e inestabilidad de la película lagrimal, con un daño potencial a la superficie ocular. Esta acompañado de un incremento de la osmolaridad de la película lagrimal y una inflamación de la superficie ocular (Herrero-Vanrell R, Peral A. International Dry Eye Workshop (DEWS). Update of the disease. Arch Soc Esp Oftalmol. 82(12):733-4 (2007)).

En el caso de poblaciones caucásicas (raza blanca), la osmolaridad normal oscila entre 314 y 319 mOs. Aunque no existe una frontera estricta, se considera que 314 mOs es el límite inferior de la normalidad y toda medida que esté por debajo de ese valor es etiquetada como "mala calidad de la película lagrimal" y también como "sospecha de ojo seco" (Suzuki M, Massingale ML, Ye F, Godbold J, Elfassy T, Vallabhajosyula M, Asbell PA. Tear osmolarity as a biomarker for dry eye disease severity. Invest Ophthalmol Vis Sci. 51(9):4557-61 (2010)).

La cantidad de volumen de lágrima normal oscila entre 10 y 15 mm en la tira de Schirmer. Aunque no existe una frontera estricta, se considera que 10 mm es el límite inferior de la normalidad y toda medida que esté por debajo de ese valor es etiquetada

como "mala calidad de la película lagrimal" y también como "sospecha de ojo seco". El ojo seco es una enfermedad muy prevalente afectando a entre un 14 y un 33% de la población mundial, dependiendo del estudio y de la definición usada (Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. Dtsch Arztebl Int. 112(5):71-81 (2015)).

La clasificación del ojo seco está basada en dos bloques: desde una perspectiva etiológica y desde la influencia del entorno, que predispone al desarrollo de ojo seco. La clasificación etiológica a su vez está subdividida en dos grupos principales: Ojo seco por deficiencia en la fase acuosa de la lágrima, y ojo seco evaporativo. Sin embargo, estos grupos no son independientes, dado que la enfermedad iniciada en uno de los grupos principales puede coexistir con circunstancias que provoquen ojo seco dentro del otro grupo (Lemp MA. Management of dry eye disease. Am J Manag Care. 14(3 Suppl):S88-101 (2008)).

Las opciones de tratamiento actuales para el ojo seco son suplementos de lágrimas, también llamados lubricantes, conocidos como lágrimas artificiales. La eficacia de esta opción es difícil de comprobar, debido a que no se pueden observar sus efectos o porque los agentes actualmente disponibles no tienen una actividad discernible del efecto de la lubricación. Se puede observar una mejora en los síntomas, pero no es suficiente como para resolver la patología en la superficie ocular o la inflamación que presentan en la superficie ocular (Moshirfar M, Pierson K, Hanamaikai K, Santiago-Caban L, Muthappan V, Passi SF. Artificial tears potpourri: a literature review. Clin Ophthalmol. 31;8:1419-1433 (2014)).

Otras opciones de tratamiento son los medicamentos antiinflamatorios como ciclosporina, corticoides, tetraciclinas y análogos; dispositivos de retención lagrimal, como los tapones de oclusión permanente del conducto lagrimal; gafas de humedad; lentes de contacto; y autotransplante de glándula lagrimal. Sin embargo, ninguno de estos tratamientos está exento de efectos secundarios no deseados (Colligris B, Crooke A, Huete-Toral F, Pintor J. An update on dry eye disease molecular treatment: advances in drug pipelines. Expert Opin Pharmacother. 15(10):1371-1390 (2014)).

En la búsqueda de nuevas sustancias más eficaces y con menos efectos secundarios para el tratamiento del ojo seco se han ensayado nuevas moléculas, tanto naturales como sintéticas. Una de las moléculas de origen natural estudiada y ensayada es la melatonina.

La melatonina (5-metoxi-N-acetiltryptamina) 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
5 tienen un máximo a las 2 de la mañana. La melatonina ha sido relacionada con un número importante de aspectos de investigación médica (Reiter RJ, Tan DX, Galano A. Melatonin: exceeding expectations. Physiology (Bethesda). 29(5):325-333 (2014)). El tratamiento de la enfermedad de Parkinson, epilepsia u otros desórdenes del comportamiento, demuestran el potencial farmacológico de esta sustancia. Por
10 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.

El tratamiento con melatonina de distintas patologías en diferentes modelos de
15 experimentación ha puesto de manifiesto la presencia de esta neurohormona en el espacio intraocular, sin embargo en la literatura científica se ha podido demostrar que la melatonina no tiene efecto sobre la secreción lagrimal *per se* lo cual no la hace en principio atractiva para el tratamiento de la sequedad ocular (Hoyle CH, Peral A, Pintor J. Melatonin potentiates tear secretion induced by diadenosine tetraphosphate in the
20 rabbit. Eur J Pharmacol. 552(1-3):159-161 (2006)).

Por otra parte, la agomelatina es un análogo de la melatonina y un potente agonista de los receptores de la melatonina MT₁ y MT₂ y, con una menor afinidad, antagoniza el receptor 5-HT_{2C} asociando un incremento de la liberación de dopamina y
25 noradrenalina en la corteza frontal, un área involucrada en el humor, ansiedad y la cognición. La agomelatina carece de efectos sobre la recaptación de otras monoaminas y no posee afinidad por receptores sensibles a las benzodiazepinas, histaminérgicos, adrenérgicos, α o β , colinérgicos, ni por los receptores dopaminérgicos. Este análogo de la melatonina se emplea actualmente como principio
30 activo para el tratamiento de la depresión. La comercialización de la agomelatina fue autorizada por la European Medicines Agency (EMA) en febrero del año 2009 y está aprobada para una única indicación: el tratamiento de episodios de depresión mayor en adultos. La agomelatina se comercializa bajo dos nombres comerciales distintos Valdoxan® y Thymanax®. La mayor parte de los efectos secundarios asociados a
35 agomelatina son leves o moderados. La mayor parte de ellos son transitorios y no conllevan el abandono del tratamiento.

Explicación de la invención

En la presente invención se describe un método para aumentar la secreción lagrimal y/o mejorar la calidad de la película lagrimal en un sujeto que comprende la administración de análogos de melatonina (agomelatina, 5-MCA-NAT y/o IIK7) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La invención también se refiere al tratamiento y/o prevención del ojo seco y/o enfermedades caracterizadas por una disminución de la secreción lagrimal y/o por una mala calidad de la película lagrimal, mediante la administración de una cantidad de y/o análogos de melatonina (agomelatina, 5-MCA-NAT y/o IIK7) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que sea eficaz para aumentar la secreción lagrimal, en un paciente, a niveles en que la progresión de la enfermedad se detenga o desaparezcan los signos y/o síntomas.

En la presente invención, la expresión ojo seco se refiere a aquel ojo con superficie ocular deteriorada, inestabilidad de la película lagrimal, baja lagrimación, alta osmolaridad, valores escasos de mucinas y lisozima y/o con síntomas como discomfort, picor, sequedad y/o sensación de arena.

En la presente invención, las expresiones "sujeto" o "paciente" son equivalentes e intercambiables y se refieren a cualquier especie animal que sea susceptible de presentar un valor de secreción lagrimal y/o osmolaridad inferior a los valores normales establecidos para esa especie animal y raza de la que se trate, y/o sea susceptible de padecer ojo seco —en cualquiera de sus variedades- y/o cualquier enfermedad caracterizada por una disminución de la secreción lagrimal y/o una mala calidad de la película lagrimal. Ejemplos de especies animales incluidas dentro del alcance de estas expresiones son el ser humano, ratón, conejo, perro, gato y caballo entre otros.

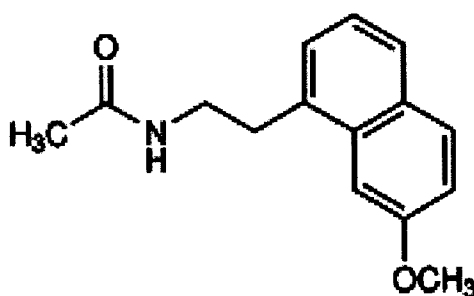
Se debe tener en cuenta que el uso en esta descripción y en las reivindicaciones de los artículos el/la, un/a/o incluye la referencia al plural a no ser que en el contexto se indique explícitamente lo contrario.

La presente memoria reivindica un método para aumentar la secreción lagrimal y/o mejorar la calidad de la película lagrimal en un sujeto. Otro aspecto de la invención reivindica un método para tratar y/o prevenir el ojo seco y/o enfermedades caracterizadas por una disminución de la secreción lagrimal y/o por una mala calidad

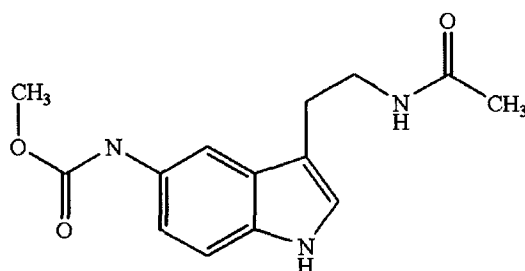
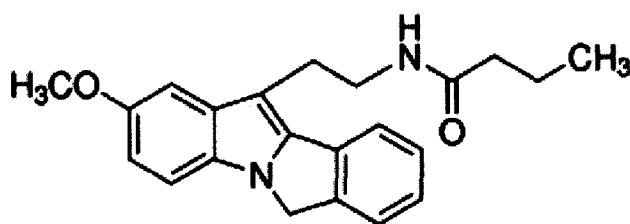
de la película lagrimal, en un paciente. De modo más particular, la presente memoria se refiere a un método para aumentar la secreción lagrimal y/o mejorar la calidad de la película lagrimal usando agomelatina (N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida), 5-MCA-NAT (5-Metoxycarbonilamino-*N*-acetiltriptamina) y/o IIK7 (N-Butanoil 2-(9-metoxi-6H-iso-indolo[2,1-a]indol-11-il)-etanamina), y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en un sujeto. Otro aspecto de la presente memoria se refiere a un método para tratar y/o prevenir el ojo seco y/o enfermedades caracterizadas por una disminución de la secreción lagrimal y/o por una mala calidad de la película lagrimal caracterizadas por una disminución de la secreción lagrimal y/o mala calidad de la película lagrimal usando agomelatina (N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida), 5-MCA-NAT (5-Metoxycarbonilamino-*N*-acetiltriptamina) y/o IIK7 (N-Butanoil 2-(9-metoxi-6H-iso-indolo[2,1-a]indol-11-il)-etanamina), y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en un paciente.

La presente invención se describe como un método para aumentar la secreción lagrimal y/o mejorar la calidad de la película lagrimal, por medio de la aplicación de agomelatina (N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida), 5-MCA-NAT (5-Metoxycarbonilamino-*N*-acetiltriptamina) y/o IIK7 (N-Butanoil 2-(9-metoxi-6H-iso-indolo[2,1-a]indol-11-il)-etanamina), y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como los métodos de uso de dichos compuestos en el ojo seco y/o enfermedades caracterizadas por una disminución de la secreción lagrimal y/o por una mala calidad de la película lagrimal.

Las sustancias a las que se hace referencia en la presente invención, agomelatina (N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida), 5-MCA-NAT (5-Metoxycarbonilamino-*N*-acetiltriptamina) y/o IIK7 (N-Butanoil 2-(9-metoxi-6H-iso-indolo[2,1-a]indol-11-il)-etanamina), vienen descritas por las siguientes fórmulas (I-III):



(I) Agomelatina

**(II) 5-MCA-NAT****(III) IIK7**

El compuesto agomelatina, N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida, se caracteriza por unirse de modo específico a los receptores de melatonina del tipo MT₁ y MT₂ (Audinot, V., Mailliet, F., Lahaye-Brasseur, C., Bonnaud, A., Le Gall, A., Amosse, C., Dromaint, S., Rodriguez, M., Nagel, N., Galizzi, J.P., Malpaux, B., Guillaumet, G., Lesieur, D., Lefoulon, F., Renard, P., Delagrangé, P., Boutin, J.A., 2003. New selective ligands of human cloned melatonin MT₁ and MT₂ receptors. Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 367, 553–561.).

El compuesto 5-Metoxycarbonilamino-*N*-acetiltriptamina, también llamado 5-MCA-NAT, se caracteriza por unirse a los receptores denominados tentativamente MT₃, a través de los cuales, junto a los MT₂, median sus acciones fisiológicas y farmacológicas (Alarma-Estrany P, Pintor J. Melatonin receptors in the eye: location, second messengers and role in ocular physiology. Pharmacol Ther. 2007 Mar;113(3):507-22.

El compuesto N-Butanoil 2-(9-metoxi-6H-iso-indolo[2,1-a]indol-11-il)-etanamina, también llamado IIK7, se caracteriza por unirse de una manera más selectiva a los receptores MT₂ de melatonina (Alarma-Estrany P, Crooke A, Mediero A, Peláez T, Pintor J. Sympathetic nervous system modulates the ocular hypotensive action of MT₂-melatonin receptors in normotensive rabbits. J Pineal Res. 2008 Nov;45(4):468-75).

En la presente memoria se reivindican distintas formulaciones farmacéuticas de

agomelatina (N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida), 5-MCA-NAT (5-Metoxicarbonilamino-*N*-acetiltryptamina) y/o IIK7 (N-Butanoil 2-(9-metoxi-6H-iso-indolo[2,1-a]indol-11-il)-etanamina), y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en el incremento de la secreción lagrimal así como en el

5 tratamiento y/o prevención del ojo seco y/o enfermedades caracterizadas por tener asociado ojo seco y/o mala calidad de la película lagrimal, en un paciente. De manera más particular, las enfermedades caracterizadas por tener ojo seco se seleccionan del grupo comprendido entre otras por Síndrome de Sjögren, aniridia, artritis reumatoides, lupus, sarcoidosis, alergias y enfermedades de la piel o situaciones eventuales como

10 la menopausia o como consecuencia de situaciones ambientales como por ejemplo, condiciones muy bajas de humedad, temperaturas elevadas, dispositivos de calefacción o aires acondicionados. Igualmente algunos tratamientos farmacológicos y/o quirúrgicos pueden acarrear sequedad ocular, como el empleo de descongestivos y antihistamínicos, tranquilizantes, antidepresivos y píldoras para dormir, diuréticos,

15 píldoras anticonceptivas, algunos anestésicos, medicamentos para el tratamiento de la hipertensión arterial (beta bloqueantes) y para trastornos digestivos (anticolinérgicos) u operaciones de cirugía refractiva.

Otro aspecto de la presente memoria se refiere al hecho de que los medicamentos de

20 la presente invención se administran en una cantidad profiláctica y/o terapéutica eficaz y está adaptado para su administración por una vía seleccionada del grupo comprendido por las vías tópica, lentes de contacto, oral, intracamerular, intravítrea, sublingual, rectal, intradérmica, subcutánea, intramuscular, endovenosa, intracardiaca, intraraquídea, intraarticular, percutánea o transdérmica, e inhalada o mediante

25 dispositivos oculares de liberación regulada.

En un modo de realización de la presente invención, el medicamento se administra por vía tópica, estando el compuesto vehiculizado o no mediante liposomas, y presenta una forma farmacéutica seleccionada del grupo comprendido por soluciones,

30 suspensiones, emulsiones, colirios, gotas de líquido, lavados de líquido, lentes de contacto, geles, cremas, ungüentos, pomadas y sprays.

Otro aspecto de la invención se refiere a un ensayo específicamente diseñado para demostrar la eficacia de la agomelatina (N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida), 5-MCA-NAT (5-Metoxicarbonilamino-*N*-acetiltryptamina) y/o IIK7 (N-Butanoil 2-(9-metoxi-6H-iso-indolo[2,1-a]indol-11-il)-etanamina), y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en el incremento de la secreción lagrimal y/o mejora de la calidad de la

35

película lagrimal en un sujeto. Consecuentemente, mediante el ensayo descrito queda también de manifiesto la eficacia de la agomelatina, 5-MCA-NAT, y/o IIK7 y/o sales farmacéuticamente aceptables de la misma en el tratamiento y/o prevención del ojo seco y/o enfermedades caracterizadas por tener asociado ojo seco.

5

El ensayo comprende tres etapas principales. En primer lugar, se mide la secreción lagrimal de la especie animal elegida para el ensayo. En segundo lugar, se prepara una formulación farmacéutica de agomelatina, 5-MCA-NAT, y/o IIK7 y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y se administra a la especie animal en cuestión. En tercer lugar, y una vez administrada la composición farmacéutica, se mide la secreción lagrimal cada cierto tiempo para observar su variación a lo largo del tiempo.

10

A partir de los datos obtenidos con las distintas mediciones es posible construir la curva que muestra el efecto del principio activo a lo largo del tiempo. Mediante esta curva se puede determinar cómo varía el efecto del principio activo con el tiempo, así como el efecto máximo que alcanzan.

15

De forma más concreta, a partir de los datos recogidos en el ensayo se puede sacar información sobre cuál es el incremento de secreción lagrimal que se obtiene respecto al valor inicial, cuánto tarda en alcanzarse ese valor máximo de secreción lagrimal, durante cuánto tiempo se mantiene ese valor de secreción lagrimal alcanzado y a partir de qué instante comienza a volver a valores basales la secreción lagrimal.

20

De manera más particular, se eligió para el ensayo al conejo albino de Nueva Zelanda como modelo experimental y se midió la secreción lagrimal de sus ojos antes y después de la administración de la formulación farmacéutica de agomelatina, 5-MCA-NAT, y/o IIK7 preparada.

25

Descripción de las figuras

30

Figura 1: En este gráfico se presenta una comparativa de la evolución de la secreción lagrimal entre el grupo de control y los grupos de tratamiento, desde justo antes de la administración de la formulación farmacéutica hasta tres horas después de la administración. Según la información proporcionada por la gráfica, la administración de agomelatina, 5-MCA-NAT e IIK7 en un conejo albino de Nueva Zelanda siguiendo el procedimiento descrito en los ejemplos 1, 2 y 3, respectivamente, de la sección "Modo de realización de la invención" son capaces de conseguir un incremento de la

35

secreción lagrimal de un 28,3%, 27,7% y 27,9% respectivamente, a los 60 minutos de la administración, manteniéndose elevada desde los 30 hasta los 180 minutos.

Figura 2: Este gráfico muestra cuál es el efecto máximo de agomelatina, 5-MCA-NAT e ILK7 en un conejo albino de Nueva Zelanda. Este efecto se produce a los 60 minutos tras la aplicación de agomelatina, 5-MCA-NAT e ILK7, con una duración de unos 150 minutos, siendo estadísticamente significativa para el incremento de secreción lagrimal.

Modo de realización de la invención

Ejemplo 1:

A. Preparación de la formulación farmacéutica a administrar:

La formulación farmacéutica de agomelatina a administrar de la presente invención se preparó disolviendo 2433 µg del compuesto en 1000 µL de dimetil sulfóxido (DMSO), preparándose una solución concentrada del principio activo (solución madre). Hubo de realizarse esta etapa previa ya que agomelatina no es soluble en soluciones acuosas. 10 µL de esta solución concentrada se mezclaron con 990 µL de solución salina (NaCl 0,9 %), obteniéndose una solución final de concentración 100 µM, que constituiría la formulación farmacéutica final de agomelatina a administrar.

En la siguiente tabla se detalla la composición de la formulación final de agomelatina empleada en el ensayo:

Ingrediente	Cantidad
Agomelatina	10 µL de la solución madre 10 mM (preparada en DMSO)
Solución salina (NaCl 0,9 %)	990 µL

B. Diseño y realización del ensayo:

Se diseñó un ensayo específico para evaluar la seguridad y eficacia de agomelatina como agente estimulador de la secreción lagrimal. El ensayo diseñado comprendía tres etapas principales:

Etapas a: en primer lugar, medición de la secreción lagrimal de la especie animal elegida para el ensayo,

Etapas b: en segundo lugar, preparación de una formulación farmacéutica de agomelatina y administración de la misma a la especie animal en cuestión,

Etapas c: en tercer lugar, y una vez administrada la composición farmacéutica, medición de la secreción lagrimal cada cierto tiempo para observar su variación a lo largo del tiempo.

Una vez diseñado el ensayo, y teniendo en cuenta que la secreción lagrimal tiene un valor característico y diferente según la especie animal y la raza de la que se trate, se escogió como modelo experimental para la realización del ensayo al conejo albino de Nueva Zelanda. Se utilizó una muestra de 12 conejos de los cuales seis de ellos fue asignado aleatoriamente al grupo control y el resto fueron asignados al grupo de tratamiento.

Etapas a: En todos los conejos se realizaron una medición de secreción lagrimal antes de la administración de la formulación farmacéutica de agomelatina. La medición tuvo lugar justo antes del momento de la administración ($t=0$). Para medir los valores de secreción lagrimal se utilizaron tiras de schirmer tear flo HUB pharmaceuticals LLC.

Al valor basal obtenido antes de la administración de la formulación farmacéutica (constituida en el caso del conejo control solo por vehículo, sin la presencia de agomelatina) recogido en el conejo control justo antes de administrar dicha formulación farmacéutica ($t=0$) se estableció como valor de referencia y se le asignó el valor de 100% de secreción lagrimal. El resto de los valores medidos tanto en el conejo control como en los conejos del grupo de tratamiento se normalizaron respecto a ese valor del 100%.

Etapas b: Se administró por vía tópica ocular a cada conejo del grupo de tratamiento 10 μ L de la formulación final de agomelatina preparada siguiendo el procedimiento descrito en el apartado A de esta sección en forma de gotas. Al conejo control se le

administró por vía tópica ocular 10 μ L de una formulación farmacéutica de composición exactamente igual a la que se administró a los demás, con la única diferencia de que se excluyó la adición de agomelatina, es decir, la formulación farmacéutica se preparó mezclando 990 μ L de solución salina (NaCl 0,9%) con 10 μ L de DMSO para obtener una solución salina con 1% de DMSO, de la cual se tomaron 10 μ L para su aplicación en el ojo del conejo.

Etapa c: Una vez administrada la formulación farmacéutica a cada uno de los conejos se hizo un seguimiento exhaustivo del comportamiento de los mismos a lo largo del tiempo. Para ello se realizaron mediciones de la secreción lagrimal, cada treinta minutos durante la primera hora posterior a la instilación ($t=30$ y $t=60$) y después cada sesenta minutos hasta las 3 horas ($t=120$ y $t=180$). Para medir los valores de secreción lagrimal se utilizaron tiras de schirmer tear flo HUB pharmaceuticals LLC

Ejemplo 2:

A. Preparación de la formulación farmacéutica a administrar:

La formulación farmacéutica de 5-MCA-NAT a administrar de la presente invención se preparó disolviendo 2753 μ g del compuesto en 1000 μ L de dimetil sulfóxido (DMSO), preparándose una solución concentrada del principio activo (solución madre). Hubo de realizarse esta etapa previa ya que 5-MCA-NAT no es soluble en soluciones acuosas. 10 μ L de esta solución concentrada se mezclaron con 990 μ L de solución salina (NaCl 0,9 %), obteniéndose una solución final de concentración 100 μ M, que constituiría la formulación farmacéutica final de 5-MCA-NAT a administrar.

En la siguiente tabla se detalla la composición de la formulación final de 5-MCA-NAT empleada en el ensayo:

Ingrediente	Cantidad
5-MCA-NAT	10 μ L de la solución madre 10 mM (preparada en DMSO)
Solución salina (NaCl 0,9 %)	990 μ L

B. Diseño y realización del ensayo:

Se diseñó un ensayo específico para evaluar la seguridad y eficacia de 5-MCA-NAT como agente estimulador de la secreción lagrimal. El ensayo diseñado comprendía tres etapas principales:

- 5 Etapa a: en primer lugar, medición de la secreción lagrimal de la especie animal elegida para el ensayo,
- Etapa b: en segundo lugar, preparación de una formulación farmacéutica de 5-MCA-NAT y administración de la misma a la especie animal en cuestión,
- Etapa c: en tercer lugar, y una vez administrada la composición farmacéutica,
- 10 medición de la secreción lagrimal cada cierto tiempo para observar su variación a lo largo del tiempo.

Una vez diseñado el ensayo, y teniendo en cuenta que la secreción lagrimal tiene un valor característico y diferente según la especie animal y la raza de la que se trate, se

15 escogió como modelo experimental para la realización del ensayo al conejo albino de Nueva Zelanda. Se utilizó una muestra de 12 conejos de los cuales seis de ellos fue asignado aleatoriamente al grupo control y el resto fueron asignados al grupo de tratamiento.

- 20 Etapa a: En todos los conejos se realizaron una medición de secreción lagrimal antes de la administración de la formulación farmacéutica de 5-MCA-NAT. La medición tuvo lugar justo antes del momento de la administración ($t=0$). Para medir los valores de secreción lagrimal se utilizaron tiras de schirmer tear flo HUB pharmaceuticals LLC.

- 25 Al valor basal obtenido antes de la administración de la formulación farmacéutica (constituida en el caso del conejo control solo por vehículo, sin la presencia de 5-MCA-NAT) recogido en el conejo control justo antes de administrar dicha formulación farmacéutica ($t=0$) se estableció como valor de referencia y se le asignó el valor de 100% de secreción lagrimal. El resto de los valores medidos tanto en el conejo control
- 30 como en los conejos del grupo de tratamiento se normalizaron respecto a ese valor del 100%.

- Etapa b: Se administró por vía tópica ocular a cada conejo del grupo de tratamiento 10 μ L de la formulación final de 5-MCA-NAT preparada siguiendo el procedimiento
- 35 descrito en el apartado A de esta sección en forma de gotas. Al conejo control se le administró por vía tópica ocular 10 μ L de una formulación farmacéutica de composición exactamente igual a la que se administró a los demás, con la única

diferencia de que se excluyó la adición de 5-MCA-NAT, es decir, la formulación farmacéutica se preparó mezclando 990 μ L de solución salina (NaCl 0,9%) con 10 μ L de DMSO para obtener una solución salina con 1% de DMSO, de la cual se tomaron 10 μ L para su aplicación en el ojo del conejo.

5

Etapa c: Una vez administrada la formulación farmacéutica a cada uno de los conejos se hizo un seguimiento exhaustivo del comportamiento de los mismos a lo largo del tiempo. Para ello se realizaron mediciones de la secreción lagrimal, cada treinta minutos durante la primera hora posterior a la instilación ($t=30$ y $t=60$) y después cada
10 sesenta minutos hasta las 3 horas ($t=120$ y $t=180$). Para medir los valores de secreción lagrimal se utilizaron tiras de schirmer tear flo HUB pharmaceuticals LLC

Ejemplo 3:

15 A. Preparación de la formulación farmacéutica a administrar:

La formulación farmacéutica de IIK7 a administrar de la presente invención se preparó disolviendo 3484 μ g del compuesto en 1000 μ L de dimetil sulfóxido (DMSO), preparándose una solución concentrada del principio activo (solución madre). Hubo de
20 realizarse esta etapa previa ya que IIK7 no es soluble en soluciones acuosas. 10 μ L de esta solución concentrada se mezclaron con 990 μ L de solución salina (NaCl 0,9 %), obteniéndose una solución final de concentración 100 μ M, que constituiría la formulación farmacéutica final de IIK7 a administrar.

25 En la siguiente tabla se detalla la composición de la formulación final de IIK7 empleada en el ensayo:

Ingrediente	Cantidad
IIK7	10 μ L de la solución madre 10 mM (preparada en DMSO)
Solución salina (NaCl 0,9 %)	990 μ L

B. Diseño y realización del ensayo:

30 Se diseñó un ensayo específico para evaluar la seguridad y eficacia de IIK7 como agente estimulador de la secreción lagrimal. El ensayo diseñado comprendía tres

etapas principales:

Etapa a: en primer lugar, medición de la secreción lagrimal de la especie animal elegida para el ensayo,

Etapa b: en segundo lugar, preparación de una formulación farmacéutica de IIK7 y administración de la misma a la especie animal en cuestión,

Etapa c: en tercer lugar, y una vez administrada la composición farmacéutica, medición de la secreción lagrimal cada cierto tiempo para observar su variación a lo largo del tiempo.

Una vez diseñado el ensayo, y teniendo en cuenta que la secreción lagrimal tiene un valor característico y diferente según la especie animal y la raza de la que se trate, se escogió como modelo experimental para la realización del ensayo al conejo albino de Nueva Zelanda. Se utilizó una muestra de 12 conejos de los cuales seis de ellos fue asignado aleatoriamente al grupo control y el resto fueron asignados al grupo de tratamiento.

Etapa a: En todos los conejos se realizaron una medición de secreción lagrimal antes de la administración de la formulación farmacéutica de IIK7. La medición tuvo lugar justo antes del momento de la administración ($t=0$). Para medir los valores de secreción lagrimal se utilizaron tiras de schirmer tear flo HUB pharmaceuticals LLC.

Al valor basal obtenido antes de la administración de la formulación farmacéutica (constituida en el caso del conejo control solo por vehículo, sin la presencia de IIK7) recogido en el conejo control justo antes de administrar dicha formulación farmacéutica ($t=0$) se estableció como valor de referencia y se le asignó el valor de 100% de secreción lagrimal. El resto de los valores medidos tanto en el conejo control como en los conejos del grupo de tratamiento se normalizaron respecto a ese valor del 100%.

Etapa b: Se administró por vía tópica ocular a cada conejo del grupo de tratamiento 10 μ L de la formulación final de IIK7 preparada siguiendo el procedimiento descrito en el apartado A de esta sección en forma de gotas. Al conejo control se le administró por vía tópica ocular 10 μ L de una formulación farmacéutica de composición exactamente igual a la que se administró a los demás, con la única diferencia de que se excluyó la adición de IIK7, es decir, la formulación farmacéutica se preparó mezclando 990 μ L de solución salina (NaCl 0,9%) con 10 μ L de DMSO para obtener una solución salina con 1% de DMSO, de la cual se tomaron 10 μ L para su aplicación en el ojo del conejo.

Etapa c: Una vez administrada la formulación farmacéutica a cada uno de los conejos se hizo un seguimiento exhaustivo del comportamiento de los mismos a lo largo del tiempo. Para ello se realizaron mediciones de la secreción lagrimal, cada treinta minutos durante la primera hora posterior a la instilación ($t=30$ y $t=60$) y después cada sesenta minutos hasta las 3 horas ($t=120$ y $t=180$). Para medir los valores de secreción lagrimal se utilizaron tiras de schirmer tear flo HUB pharmaceuticals LLC

El efecto de los compuestos agomelatina, 5-MCA-NAT e IIK7 se estudió en términos de % de secreción lagrimal alcanzado respecto al valor de referencia (100%) en cada uno de los instantes en que se realizó una medición de secreción lagrimal.

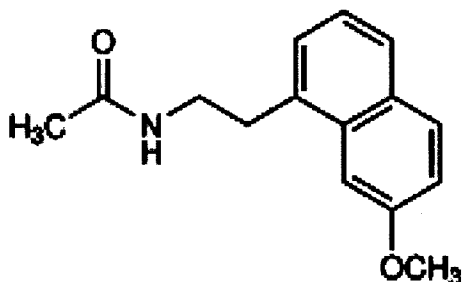
En cada uno de los conejos del grupo de tratamiento se realizó cada ensayo dos veces en dos semanas consecutivas, de forma que las condiciones iniciales en esos dos ensayos fueran las mismas. La formulación farmacéutica de agomelatina, 5-MCA-NAT y/o IIK7 se administró a los seis conejos de forma sucesiva y respetando siempre el mismo orden de administración.

En la Figura 1 se presenta una comparativa de la evolución de la secreción lagrimal entre el grupo de control y los grupos de tratamiento, desde la administración de la formulación farmacéutica hasta tres horas después de la administración. Según la gráfica, la administración de agomelatina, 5-MCA-NAT e IIK7 en un conejo albino de Nueva Zelanda proporciona un incremento de la secreción lagrimal del 28,3%, 27,7% y 27,9% respectivamente, a los 60 minutos de la administración, manteniéndose elevada desde los 30 hasta los 180 minutos.

El examen de los datos fue rigurosamente analizado estadísticamente y las diferencias se probaron por el test de la t de student, considerando como diferencias significativas aquellos valores en donde $p < 0,05$ con respecto al valor control. Los resultados presentados en la Figura 1 son la media $\pm$ s.e.m. (error estándar de la media) de 12 experimentos independientes, que son los dos ensayos llevados a cabo con la formulación preparada en el apartado A de esta sección, con una concentración de agomelatina, 5-MCA-NAT y/o IIK7 de concentración 100 μ M, en los seis conejos del grupo de tratamiento.

Reivindicaciones

1. Uso del compuesto N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida, también llamado agomelatina, de la fórmula (I)

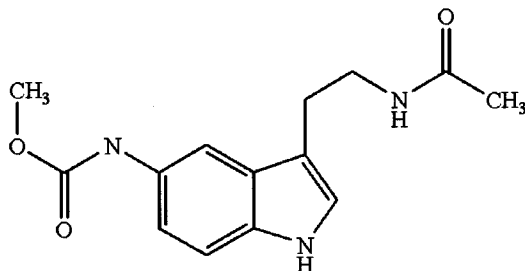


5

(I)

y/o sales farmacéuticamente aceptables de la misma para la preparación de un medicamento destinado a al incremento de la secreción lagrimal.

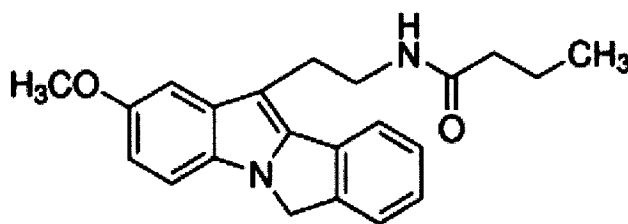
10 2. Uso del compuesto 5-Metoxycarbonilamino-N-acetiltryptamina, también llamado 5-MCA-NAT, de la fórmula (II)



(II)

15 y/o sales farmacéuticamente aceptables de la misma para la preparación de un medicamento destinado a al incremento de la secreción lagrimal.

3. Uso del compuesto N-Butanoil 2-(9-metoxi-6H-iso-indolo[2,1-a]indol-11-il)-etanamina, también llamado IIK7, de la fórmula (III)



20

(III)

y/o sales farmacéuticamente aceptables de la misma para la preparación de un medicamento destinado a al incremento de la secreción lagrimal.

4. Uso según las reivindicaciones 1-3 para el tratamiento y/o prevención del ojo seco y/o enfermedades caracterizadas por cursar con ojo seco y/o mala calidad de la película lagrimal.

5 5. Uso según la reivindicación 4 en el que las enfermedades caracterizadas por tener ojo seco se seleccionan del grupo comprendido por síndrome de Sjögren, aniridia, artritis reumatoides, lupus, sarcoidosis, alergias y enfermedades de la piel o situaciones eventuales como la menopausia o como consecuencia de situaciones ambientales como por ejemplo, condiciones muy bajas de humedad, temperaturas
10 elevadas, dispositivos de calefacción o aires acondicionados. Igualmente algunos tratamientos farmacológicos y/o quirúrgicos pueden acarrear sequedad ocular, como el empleo de descongestivos y antihistamínicos, tranquilizantes, antidepresivos y píldoras para dormir, diuréticos, píldoras anticonceptivas, algunos anestésicos, medicamentos para el tratamiento de la hipertensión arterial (beta bloqueantes) y para
15 trastornos digestivos (anticolinérgicos) u operaciones de cirugía refractiva.

6. Uso según las reivindicaciones 1-5, en el que el medicamento se administra en una cantidad profiláctica y/o terapéutica eficaz y está adaptado para su administración por una vía seleccionada del grupo comprendido por las vías tópica, lentes de contacto,
20 oral, intracamerular, intravítrea, sublingual, rectal, intradérmica, subcutánea, intramuscular, endovenosa, intracardiaca, intraraquídea, intraarticular, percutánea o transdérmica, e inhalada o mediante dispositivos oculares de liberación regulada.

7. Uso según la reivindicación 6, en el que el medicamento se administra por vía
25 tópica, estando el compuesto vehiculizado o no mediante liposomas, y presenta una forma farmacéutica seleccionada del grupo comprendido por soluciones, suspensiones, emulsiones, colirios, gotas de líquido, lavados de líquido, lentes de contacto, geles, cremas, ungüentos, pomadas y sprays.

Figura 1

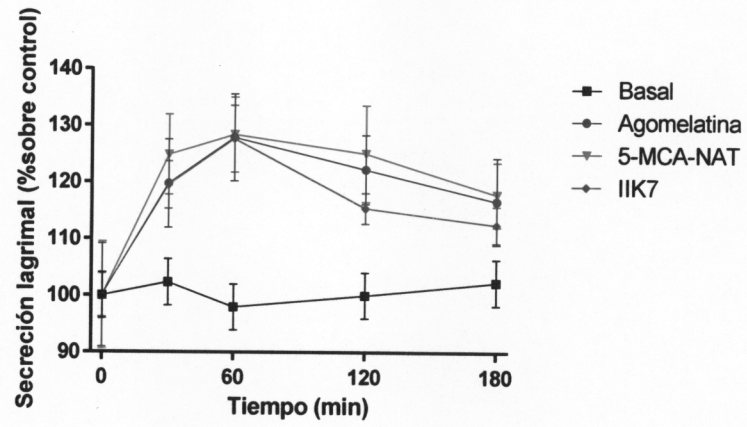
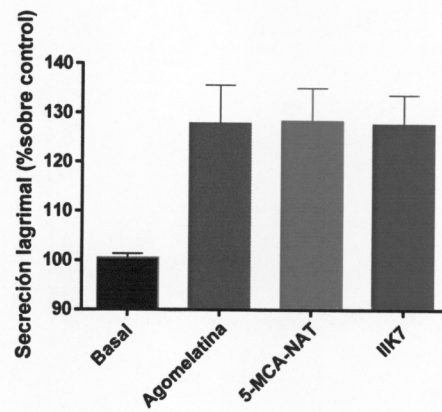


Figura 2





②① N.º solicitud: 201500545

②② Fecha de presentación de la solicitud: 21.07.2015

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	HOYLE C H V et al. Melatonin potentiates tear secretion induced by diadenosine tetraphosphate in the rabbit. European Journal of Pharmacology, 20061215 Elsevier science, NL 15.12.2006 VOL: 552 No: 1-3 Pags: 159-161 ISSN 0014-2999 Doi: doi:10.1016/j.ejphar.2006.09.012 Rongen Gerard; Riksen Niels, figura 1.	1-7
A	MARTÍNEZ-ÁGUILA ALEJANDRO et al. Melatonin analogue agomelatine reduces rabbit's intraocular pressure in normotensive and hypertensive conditions. European Journal of Pharmacology, 20121225 Elsevier science, NL 25.12.2012 VOL: 701 No: 1 Pags: 213-217 ISSN 0014-2999 Doi: doi:10.1016/j.ejphar.2012.12.009 Rongen Gerard; Riksen Niels, figuras.	1-7
A	ALARMA-ESTRANY et al. Requirement of intact sympathetic transmission for the ocular hypotensive effects of melatonin and 5-MCA-NAT. AUTONOMIC NEUROSCIENCE: BASIC AND CLINICAL, 20071203 ELSEVIER, AMSTERDAM, NL 03.12.2007 VOL: 137 No: 1-2 Págs: 63-66 ISSN 1566-0702 Doi: doi:10.1016/j.autneu.2007.07.004 Machado Benedito, figuras.	1-7
A	ANDRES-GUERRERO V et al. Ophthalmic formulations of the intraocular hypotensive melatonin agent 5-MCA-NAT.EXPERIMENTAL EYE RESEARCH, 20090301 ACADEMIC PRESS LTD, LONDON 01.03.2009 VOL: 88 No: 3 Págs: 504-511 ISSN 0014-4835 Doi: doi:10.1016/j.exer.2008.11.004, página 504, figuras.	1-7
A	ALARMA-ESTRANY PILAR et al. Design of Novel Melatonin Analogs for the Reduction of Intraocular Pressure in Normotensive Rabbits. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics JUN 2011 (06.2011) VOL: 337 No: 3 Págs: 703-709 ISSN 0022-3565 Doi: doi:10.1124/jpet.110.178319, figuras.	1-7

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 nº:

Fecha de realización del informe
22.03.2016

Examinador
H. Aylagas Cancio

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/165 (2006.01)

A61K31/405 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, NPL, XPESP.

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 22.03.2016

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-7	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-7	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	HOYLE C H V et al. Melatonin potentiates tear secretion induced by diadenosine tetraphosphate in the rabbit. European Journal of Pharmacology, 20061215 Elsevier science, NL 15.12.2006 VOL: 552 No: 1-3 Págs: 159-161 ISSN 0014-2999 Doi: doi:10.1016/j.ejphar.2006.09.012 Rongen Gerard; Riksen Niels, figura 1.	15.12.2006
D02	MARTÍNEZ-ÁGUILA ALEJANDRO et al. Melatonin analogue agomelatine reduces rabbit's intraocular pressure in normotensive and hypertensive conditions. European Journal of Pharmacology, 20121225 Elsevier science, NL 25.12.2012 VOL: 701 No: 1 Págs: 213-217 ISSN 0014-2999 Doi: doi:10.1016/j.ejphar.2012.12.009 Rongen Gerard; Riksen Niels, figuras.	25.12.2012
D03	ALARMA-ESTRANY et al. Requirement of intact sympathetic transmission for the ocular hypotensive effects of melatonin and 5-MCA-NAT. AUTONOMIC NEUROSCIENCE: BASIC AND CLINICAL, 20071203 ELSEVIER, AMSTERDAM, NL 03.12.2007 VOL: 137 No: 1-2 Págs: 63-66 ISSN 1566-0702 Doi: doi:10.1016/j.autneu.2007.07.004 Machado Benedito, figuras.	03.12.2007
D04	ANDRES-GUERRERO V et al. Ophthalmic formulations of the intraocular hypotensive melatonin agent 5-MCA-NAT. EXPERIMENTAL EYE RESEARCH, 20090301 ACADEMIC PRESS LTD, LONDON 01.03.2009 VOL: 88 No: 3 Págs: 504-511 ISSN 0014-4835 Doi: doi:10.1016/j.exer.2008.11.004, página 504, figuras.	01.03.2009
D05	ALARMA-ESTRANY PILAR et al. Design of Novel Melatonin Analogs for the Reduction of Intraocular Pressure in Normotensive Rabbits. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics JUN 2011 (06.2011) VOL: 337 No: 3 Págs: 703-709 ISSN 0022-3565 Doi: doi:10.1124/jpet.110.178319, figuras.	31.05.2011

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud se refiere al uso de compuestos análogos de la melatonina como la agomelatina, 5-MCA-NAT y/o IIK7 para aumentar la secreción lagrimal y por tanto su uso en enfermedades que cursan con ojo seco y/o mala calidad de la lagrime.

En el documento D1 se cita la utilización de la melatonina para potenciar la secreción lagrimal inducida por la diadenosina tetrafosfato (Ap4A) en conejo. La secreción lagrimal es estimulada por la diadenosina tetrafosfato (Ap4A) en conejo, pero no por la melatonina. Sin embargo la aplicación combinada de Ap4A y melatonina provoca una mayor secreción que la Ap4A sola (ver figura 1).

En el documento D2 se cita como la agomelatina análogo de la melatonina reduce la presión intraocular en conejo por lo que es utilizada para el tratamiento de la hipertensión ocular y glaucoma.

Los documentos D3 y D4 se refieren al tratamiento del análogo de la melatonina, 5-MCA-NAT, en la reducción de la presión intraocular y por lo tanto su uso en el tratamiento del glaucoma.

En el documento D5 se cita un agonista del receptor MT2 de la melatonina que es el IIK7 y el 5-MCA_NAT (agonista del receptor MT3 e la melatonina). Ambos compuestos reducen la presión intraocular en conejos.

Por lo tanto, a la vista de los documentos citados se conoce el uso de los compuestos a que se refiere la presente solicitud para disminuir la presión intraocular y por lo tanto su aplicación en el tratamiento del glaucoma. Sin embargo ninguno de los documentos citados (D1-D5) recoge ni contiene sugerencias que lleven al experto en la materia al uso de dichos compuestos en el tratamiento del ojo seco, aumentando la secreción lagrimal.

En consecuencia, las reivindicaciones 1-7 de la presente solicitud tienen novedad y actividad inventiva de acuerdo con los artículos 6.1 y 8.1 de la L.P.