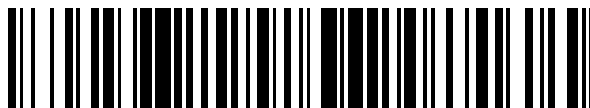


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 724 933**

21 Número de solicitud: 201800064

51 Int. Cl.:

A61K 31/4045 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

13.03.2018

43 Fecha de publicación de la solicitud:

17.09.2019

71 Solicitantes:

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

72 Inventor/es:

AWAD ALKOZI, Hanan;
NAVARRO BRUGAL, Gemma;
PÉREZ DE LARA, María Jesús;
FRANCO FERNÁNDEZ, Rafael y
PINTOR JUST, Jesús Jerónimo

74 Agente/Representante:

PERAL CERDÁ, David

54 Título: **Terapia combinada con melatonina para la reducción de la presión intraocular**

57 Resumen:

La presente invención describe el uso combinado de la melatonina (5-metoxi-N-acetilriptamina) y de un agonista α_1 adrenérgico como el prazosin (2-[4-(2-Furoyl)piperazin-1-yl]-6.7-dimetoxiquinazolin-4-amina) para el tratamiento de las patologías oculares que ocurren con un incremento de la presión intraocular como por ejemplo el glaucoma. La invención describe una formulación farmacéutica combinada de la sustancia comercial melatonina (5-metoxi-N-acetilriptamina) y del prazosin (2-[4-(2-Furoyl)piperazin-1-yl]-6.7-dimetoxiquinazolin-4-amina) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En la presente invención se reivindica también el uso combinado de la melatonina y el prazosin y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la hipertensión ocular glaucomatosa o para aquellas enfermedades caracterizadas por un aumento en la presión intraocular. Dicho medicamento se administra preferentemente por vías tópica, oral, sublingual, rectal, intradérmica subcutánea, intramuscular, endovenosa, percutánea o transdérmica e inhalada o desde una lente de contacto y puede presentarse en diferentes formas farmacéuticas tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, colirios, gotas de líquido, lavados de líquido, cremas, ungüentos, pomadas y sprays.

ES 2 724 933 A1

DESCRIPCIÓN

Terapia combinada con melatonina para la reducción de la presión intraocular.

5 Sector de la técnica

La presente invención se enmarca dentro del campo de la medicina o del tratamiento farmacológico. En concreto la invención descrita se refiere a un método para reducir la presión intraocular en un sujeto mediante la administración de la melatonina y de un antagonista del receptor α 1-adrenérgico. La presente invención también se refiere al tratamiento y/o prevención del glaucoma hipertenso o normotenso y/o enfermedades caracterizadas por una elevada presión intraocular mediante la administración conjunta de melatonina y de un antagonista α 1-adrenérgico y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos a dosis de ambos compuestos eficaces para reducir en pacientes la presión intraocular y ralentizar y/o detener la progresión de la enfermedad.

Estado de la técnica

El glaucoma es una patología que produce un daño progresivo en el ojo y en particular en el nervio óptico que conduce a una pérdida total de la visión. Los motivos que causan esta patología han sido tema de numerosos debates y de amplios estudios durante muchos años. Pese a ello el único y principal síntoma o factor de riesgo para esta afección es una elevada presión intraocular (hipertensión), debido con exceso de humor acoso causado normalmente por una deficiencia en los mecanismos de drenaje de este fluido.

La presión intraocular (PIO) es por consiguiente el principal factor de riesgo, pese a que en algunos casos es una patología que ocurre sin cambios significativos en la PIO. En el caso de poblaciones caucásicas (raza blanca), la presión intraocular normal oscila entre 10.0 mm Hg y 21.0 mm Hg. Aunque no existe una frontera estricta, se considera que 21.0 mm Hg es el límite superior de la normalidad y toda medida que supere los 21.0 mm Hg es etiquetada como "hipertensión ocular" y también como "sospecha de glaucoma".

El estudio OHTS (Ocular Hypertension Treatment Study) ha establecido que la reducción de la presión intraocular en hipertensos oculares puede retrasar e incluso prevenir el desarrollo de glaucoma. Este hecho es especialmente importante pues el glaucoma es una enfermedad extraordinariamente grave que puede llevar a una muy severa pérdida de la visión o incluso a la ceguera. El estudio OHTS sugirió que alrededor del 90% de hipertensos oculares deberían ser tratados y observados a lo largo del tiempo.

Existen varios tipos de glaucoma cada uno de los cuales tiene un origen y una evolución diferentes. La mayor parte de los tipos de glaucoma se caracteriza por una elevada presión intraocular la cual produce cambios patológicos en el disco óptico, con la consecuente aparición de diversos defectos en la visión Sin embargo, existe también una variante del glaucoma -denominada glaucoma normotenso o glaucoma de tensión normal, o glaucoma de baja presión o glaucoma sin elevación de la presión intraocular- que está caracterizado por presentar una presión intraocular dentro de los valores normales pero en la que el nervio óptico sufre compresión y el deterioro de sus fibras.

En líneas generales el tratamiento de todas las formas de glaucoma tanto si se trata del glaucoma caracterizado por una elevada presión intraocular también llamado glaucoma hipertenso como si se trata del glaucoma normotenso consiste en la reducción de la presión intraocular a niveles en que se enlentezca la progresión de la enfermedad. La reducción de la presión intraocular es el medio principal para prevenir los daños irreversibles causados por el glaucoma.

5 En la actualidad, para el tratamiento del glaucoma se cuenta con fármacos que disminuyen la producción de humor acuoso o incrementan su velocidad de eliminación. Los más usados en la actualidad son los parasimpaticomiméticos. Los agonistas de los receptores alfa2-adrenérgicos. Los beta-bloqueantes (antagonistas de receptores β -adrenérgicos) los inhibidores de la anhidrasa carbónica y los análogos de las prostaglandinas pero ninguno de ellos está exento de ciertos efectos secundarios tales como visión borrosa taquicardias o arritmias.

10 Gran parte del desarrollo farmacéutico para combatir el glaucoma se centra en buscar nuevas sustancias que permitan reducir la PIO con el menor número de efectos secundarios. Una de las nuevas y prometedoras moléculas es la melatonina. La melatonina (5-metoxi-N-acetilriptamina) es una neurohormona secretada por la glándula pineal que sigue un ritmo circadiano en cuanto a su producción y secreción al torrente sanguíneo. Los niveles de esta hormona aumentan en sangre al atardecer y alcanzan un máximo sobre las 2 de la madrugada
15 La melatonina ha sido relacionada con un número importante de aspectos de investigación biomédica. Su potencial para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson epilepsia u otras enfermedades del comportamiento, está siendo investigado. Por ejemplo la patente U.S. Pat. No. 3.642.994 describe su posible utilidad en el tratamiento sintomático de las mencionadas enfermedades por medio de la administración oral o parenteral de melatonina.

20 Los estudios realizados con la melatonina en el ojo han puesto de manifiesto la presencia de esta neurohormona en el espacio intraocular La bibliografía y artículos científicos publicados desde finales del siglo pasado recogen resultados contradictorios respecto a la acción que ejerce la melatonina sobre la presión intraocular Una serie de publicaciones sugieren que la melatonina podría elevar la presión intraocular (J. Pineal Res Vol. 1 page 3 1984 Ophthal. Res... 16:302-306. 1984). Mientras que otras apuntan a justo lo contrario es decir señalan a la melatonina como potencial agente reductor de la presión intraocular. A raíz de esta disparidad de resultados y tras un estudio sobre el tema, Osborne postula que gran parte de la controversia se debe a dos factores, por un lado el modo de administración de esta sustancia y por otro lado las diferentes especies en las que se ha ensayado en los estudios preclínicos
25 (Acta Neurobiol. Exp Warsz vol. 54 57-64 1994).

30 Existen numerosas patentes que reivindican el empleo de la melatonina o sus análogos como agente hipotensor de la presión intraocular (WO/2013/060908A1: US20020037887 WO/2002/009702A2). La novedad de la presente invención es que es la combinación de melatonina y un agente α -adrenérgico (que por sí solo no tiene efecto hipotensor) tiene mayor eficacia para la reducción de la PIO que a la que se puede conseguir aplicando sólo melatonina.

40 **Explicación de la invención**

La invención consiste en un método para reducir la presión intraocular en un sujeto mediante la administración de la melatonina que actúa como agonista de los receptores MT- y MT₂, y de un compuesto con propiedades antagonistas del receptor α -adrenérgico como el prazosin (2-[4-(2-Furoyl) piperazin-1-yl]-6,7-dimetoxiquinazolin- 4-amina). En la presente invención se describe un método para la reducción de la presión intraocular en un sujeto que comprende la administración simultánea de la melatonina y el prazosin (antagonista del receptor α -adrenérgico) y/o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas La invención también se refiere al tratamiento y/o prevención del glaucoma hipertenso o normotenso y/o enfermedades
45 caracterizadas por una elevada presión intraocular mediante la administración de dosis adecuadas de melatonina y prazosin y/o sales farmacéuticamente aceptables para reducir la presión intraocular de manera que se ralentice la progresión de la enfermedad o se detenga la misma.
50

5 En la presente invención, la expresión "glaucoma hipertenso" se refiere a aquella variedad del glaucoma caracterizada por presentar una presión intraocular superior a los valores normales establecidos para la especie animal y raza de la que se trate. En el caso de poblaciones caucásicas (raza blanca) del ser humano glaucoma hipertenso es aquella variedad del glaucoma en la que el paciente presenta una presión intraocular superior a 21.0 mm Hg. En la presente invención, las expresiones "glaucoma normotenso" o "glaucoma de tensión normal" o "glaucoma de baja presión" o "glaucoma sin elevación de la presión intraocular" son equivalentes e intercambiables y se refieren a aquella variedad del glaucoma caracterizada por presentar una presión intraocular dentro de los valores normales establecidos para la especie animal y raza de la que se trate En el caso de poblaciones caucásicas (raza blanca) del ser humano, glaucoma normotenso es aquella variedad del glaucoma en la que el paciente presenta una presión intraocular inferior o igual a 21.0 mm Hg.

15 En la presente invención, las expresiones "elevada presión intraocular" o "presión intraocular elevada" o "hipertensión ocular" son equivalentes e intercambiables y se refieren a cualquier situación en la que la presión intraocular del sujeto presenta un valor superior a los valores normales establecidos para la especie animal y raza de la que se trate. En el caso de poblaciones caucásicas (raza blanca) del ser humano, elevada presión intraocular o hipertensión ocular es aquella situación en la que el sujeto presenta una presión intraocular superior a 21.0 mm Hg. En la presente invención, las expresiones "sujeto" o "paciente" son equivalentes e intercambiables y se refieren a seres humanos susceptibles de presentar un valor de presión intraocular superior a los valores normales establecidos y/o sea susceptible de padecer glaucoma -en cualquiera de sus variedades- y/o cualquier enfermedad caracterizada por una elevada presión intraocular.

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

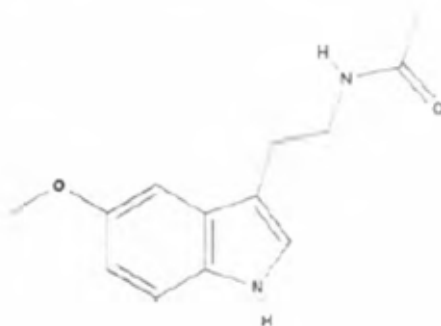
30 La invención que aquí se describe se refiere a unos compuestos y a formulaciones farmacéuticas de los mismos para su uso en la reducción de la presión intraocular en un sujeto. La presente memoria se refiere también a compuestos y a formulaciones farmacéuticas de los mismos para su uso en el tratamiento y/o prevención del glaucoma hipertenso o normotenso y/o enfermedades caracterizadas por una elevada presión intraocular. De un modo más particular, la presente invención se refiere a la combinación de melatonina y prazosin y/o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas para su uso en la reducción de la presión intraocular. Otro aspecto de la presente invención se refiere a la combinación de melatonina y prazosin y/o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas y a formulaciones farmacéuticas de las mismas para su uso en el tratamiento y/o prevención del glaucoma hipertenso o normotenso y/o enfermedades caracterizadas por una elevada presión intraocular.

40 La presente memoria reivindica un método para reducir la presión intraocular en un sujeto. Otro aspecto de la invención reivindica un método para tratar y/o prevenir en pacientes el glaucoma hipertenso o normotenso y/o enfermedades caracterizadas por una elevada presión intraocular. De modo más particular la presente memoria se refiere a un método para reducir la presión intraocular usando la melatonina y al prazosin y/o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas en un sujeto. Otro aspecto de la presente memoria se refiere a un método para tratar y/o prevenir el glaucoma hipertenso o normotenso y/o enfermedades caracterizadas por una elevada presión intraocular usando la combinación de melatonina y prazosin y/o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, en un paciente.

50 La presente invención se describe como un método para reducir la presión intraocular, por medio de la aplicación de la combinación de melatonina y prazosin y/o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas así como los métodos de uso de dichos

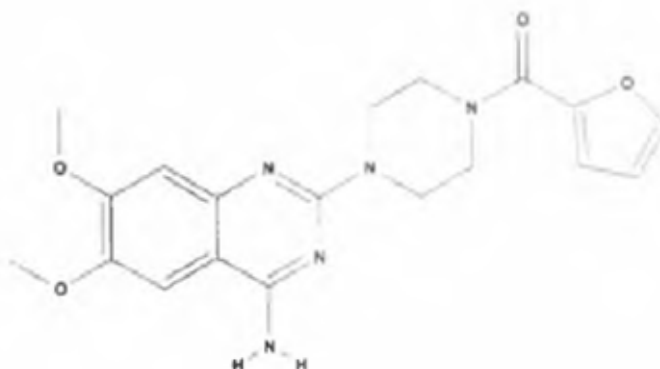
compuestos en el tratamiento y/o prevención del glaucoma hipertenso o normotenso y/o enfermedades caracterizadas por una elevada presión intraocular.

5 Las sustancias a las que se hace referencia en la presente invención, la melatonina (I) y el prazosin (II), viene descrita por la siguientes formulas.



(I) Estructura de la melatonina

10



(II) Estructura del prazosin

15 El compuesto melatonma se caracteriza por unirse de modo específico a los receptores de melatonina del tipo MT y MT2 (Alkozi HA Sánchez Montero JM. Doadrio AL. Pintor J. 2018 Docking studies for melatonin receptors Expert Opin Drug Discov 13(3):241 -248). Por otra parte el prazosin es un antagonista para los receptores adrenérgicos del tipo α - (Koch-Weser J Graham RM Pettinger WA. 1979. Drug therapy. Prazosin. N Engl J Med 300(5):232-236).

20 Esta patente muestra el uso combinado de melatonma y prazosin y/o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas para el tratamiento y/o prevención del glaucoma hipertenso o normotenso y/o enfermedades caracterizadas por una elevada presión intraocular y se justifica gracias a la capacidad que presenta la combinación de melatonina y prazosin y/o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas de reducir la presión intraocular en un sujeto En
25 la presente invención se reivindica el uso de la melatonina de la fórmula (I) conjuntamente con el prazosin de la formula(II).

30 De manera más particular se reivindica el uso combinado de melatonina y prazosin y/o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas para el tratamiento de las enfermedades

5 caracterizadas por una elevada presión intraocular como son las debidas a infecciones oculares inflamaciones oculares uveítis y retinopatía diabética. Otro aspecto de la presente memoria se refiere al hecho de que la combinación de melatonina y prazosin y/o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas se administra en cantidad profiláctica y/o terapéutica eficaz y se adapta para su administración por una vía seleccionada del grupo comprendido por las vías tópicas, oral, sublingual, rectal intradérmica subcutánea intramuscular endovenosa, percutánea o transdérmica inhalada o desde una lente de contacto.

10 En un modo de realización de la presente invención melatonina y prazosin y/o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas se administran por vía tópica, estando el compuesto vehiculizado o no mediante liposomas y presentando una forma farmacéutica seleccionada del grupo comprendido por soluciones suspensiones, emulsiones, colirios, gotas de líquido lavados de líquido geles cremas, ungüentos, pomadas, sprays o dispensado desde una lente de contacto. Otro aspecto de la invención se refiere a un ensayo específicamente
15 diseñado para demostrar la eficacia de melatonina y prazosin y/o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas en la reducción de la presión intraocular en un sujeto (también llamada eficacia hipotensora). Consecuentemente mediante el ensayo descrito queda también de manifiesto la eficacia de melatonina y prazosin y/o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas en el tratamiento y/o prevención del glaucoma hipertenso o normotenso y/o
20 enfermedades caracterizadas por una elevada presión intraocular.

El ensayo que sostiene la presente invención comprende tres etapas principales. En primer lugar, se mide la presión intraocular de la especie animal elegida para el ensayo. En segundo lugar, se prepara una formulación farmacéutica de melatonina y prazosin y/o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas y se administra a la especie animal en cuestión.
25 En tercer lugar, y una vez administrada la composición farmacéutica, se mide la presión intraocular cada cierto tiempo para determinar la eficacia a lo largo del tiempo.

A partir de los datos obtenidos con las distintas mediciones es posible construir distintas curvas, por ejemplo la curva que muestra el efecto de los principios activos a lo largo del tiempo. Mediante estas curvas se puede determinar la eficacia de los principios activos, es decir determinar cómo varía el efecto con el tiempo.

De forma más concreta a partir de los datos recogidos en el ensayo se puede obtener información acerca de qué reducción de presión intraocular se obtiene respecto al valor inicial, cuánto tarda en alcanzarse el valor máximo de reducción de presión intraocular. Durante cuánto tiempo se mantiene ese valor mínimo de presión alcanzado y a partir de qué instante comienza a elevarse de nuevo la presión intraocular. De manera más particular, se eligió como modelo experimental para el ensayo el ratón glaucomatoso de la estirpe DBA/2J al mimetizar la enfermedad que sucede en los humanos, y se midió la presión intraocular de su(s) ojo(s) antes y después de la administración de la formulación farmacéutica de melatonina y/o prazosin y/o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

45 Descripción de las figuras

Figura 1. En este gráfico se presenta una comparativa de la evolución del valor de la presión intraocular (PIO) entre el grupo de control y el grupo de tratamiento con melatonina y prazosin. Desde media hora antes de la administración de la formulación farmacéutica hasta seis horas después de la administración igualmente se muestra el efecto de la melatonina sola administrada a la misma concentración a la de la combinación melatonina y prazosin. Según la información proporcionada por la gráfica, la administración de melatonina más prazosin en ratones glaucomatosos de la cepa DBA/2J, siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 de la sección "Modo de realización de la invención" es capaz de conseguir una reducción de la presión intraocular del 44 % a las 2 horas de la administración, volviendo a recuperar el valor
50

inicial de presión intraocular a las 8 horas tras la administración de la formulación. Comparativamente, el efecto de la melatonina redujo la PIO un 29 % a las 2 horas, valor estadísticamente menor que la combinación melatonina + prazosin (** $p < 0.01$. * $p < 0.05$).

5 Modo de realización de la invención

Ejemplo 1:

A. Preparación de la formulación farmacéutica a administrar.

10 La formulación farmacéutica de melatonina y prazosin que se administró fue preparada a partir de una disolución madre de 10 mM de melatonina preparada disolviendo 2.32 mg de la melatonina en 1 mL de dimetil sulfóxido (DMSO). Para disolución madre de 10 mM prazosin se pesaron 3.38 mg de prazosin que se disolvieron en agua ultrapura (solución madre 10 mM) 10 pL de la solución madre de melatonina se mezclaron con 980 pL de solución salina (NaCl 0.9 %)

15 a la cual se añadieron también 10 pL de la solución madre del prazosin obteniéndose una solución final de concentración 100 pM para ambos compuestos que constituyó la formulación farmacéutica final de melatonina y prazosin que se administró.

20 B. Diseño y realización del ensayo.

Se diseñó un ensayo específico para evaluar la seguridad y eficacia de la melatonina y prazosin como agentes reductores de la presión intraocular. El ensayo diseñado comprendía tres etapas principales.

25 Etapa a: en primer lugar medición de la presión intraocular de la especie animal elegida para el ensayo, es decir, el ratón glaucomatoso DBA/2J.

30 Etapa b: en segundo lugar, preparación de una formulación farmacéutica de melatonina y prazosin 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 presión intraocular cada cierto tiempo.

35 Una vez diseñado el ensayo y teniendo en cuenta que la presión intraocular 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 el ratón glaucomatoso DBA/2J. Se utilizó una muestra de 16 animales glaucomatosos (la presión intraocular normal establecida para esta especie animal oscila entre 9 y 10 mm Hg antes de desarrollar el glaucoma y con la enfermedad su PIO pasa a estar en un rango de 16-18 mm Hg) 8 animales fueron asignados

40 aleatoriamente al grupo control (tratados con melatonina sola) y el resto (n=8) fueron asignados al grupo de tratamiento (melatonina + prazosin).

45 Etapa a: En todos los ratones se realizaron dos tipos de mediciones de presión intraocular antes de la administración de la formulación farmacéutica de melatonina y prazosin La primera medición tuvo lugar 30 minutos antes del momento de la administración (t=-30), y la segunda justo en el instante previo al momento de la administración (t=0). Para medir los valores de presión intraocular se usó un tonómetro TonoLab (Tiolat Oy). La media aritmética entre el valor de presión intraocular tomado en los ratones control 30 minutos antes de la administración de la formulación farmacéutica (constituida en el caso de los ratones control solo por vehículo, sin la presencia de melatonina y prazosin) (t=-30) y el valor de presión intraocular recogido en los

50 ratones 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 presión intraocular basal. El resto

de los valores medidos tanto en los ratones control como en los ratones del grupo de tratamiento se normalizaron respecto a ese valor del 100%.

5 Etapa b: Se administró por vía tópica ocular a cada ratón del grupo de tratamiento 10 pL de la formulación final de melatonina y prazosin preparada siguiendo el procedimiento descrito en el apartado. A de esta sección en forma de gotas. A los ratones control se les administraron por vía tópica ocular 10 pL 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 prazosin.

10 Etapa c: Una vez administrada la formulación farmacéutica a cada uno de los ratones se hizo un seguimiento exhaustivo a lo largo del tiempo. Para ello se realizaron mediciones del valor de presión intraocular cada treinta minutos durante la primera hora posterior a la instilación (t=30 y t=60), y cada hora a partir de la segunda hora (t=120 t=180 t=240. t=300 t=360...). Para medir los valores de presión intraocular se usó un tonómetro TonoLab (Tiolat Oy).

15 El efecto de la melatonina y prazosin se estudió en términos de % de presión intraocular alcanzado respecto al valor de referencia (100%) en cada uno de los instantes en que se realizó una medición de presión intraocular.

20 En cada uno de los ratones del grupo de tratamiento se realizó cada ensayo tres veces en tres semanas consecutivas, dejando un periodo de tiempo de una semana entre ensayo y ensayo para que los ratones recuperaran el valor inicial de presión intraocular de forma que las condiciones iniciales en esos tres ensayos fueran las mismas La formulación farmacéutica de melatonina y prazosin se administró a los ocho ratones glaucomatosos de forma sucesiva y respetando siempre el mismo orden de administración. Cada una de las mediciones de la presión intraocular se realizó por triplicado estableciendo como valor final la media de esos tres valores.

25 Explicación de la figura.

30 En la Figura 1 se presenta una comparativa de la evolución del valor de la presión intraocular (PIO) entre el grupo de control y el grupo de tratamiento, desde media hora antes de la administración de la formulación farmacéutica hasta seis horas después de la administración. Según la gráfica la administración de la melatonina y el prazosin en los ratones glaucomatosos proporciona una reducción de la presión intraocular del 44 % a las 2 horas de la administración, volviendo a recuperar el valor inicial de presión intraocular a las 8 horas de la administración de la formulación. Comparado con la administración de la melatonina sola a la misma concentración (100 µM en un volumen instilado de 10 pL) con la combinación de melatonina y prazosin se puede observar como la melatonina sola aun que muestra una capacidad hipotensora, es claramente superada por la formulación que contiene melatonina y prazosin combinados.

35 Los datos fueron rigurosamente analizados estadísticamente y las diferencias, usando el test de la t de Student, condujo a diferencias significativas consideradas cuando $p < 0.05$ (con respecto al valor de administración de vehículo). Los resultados presentados en la Figura 1 son la media \pm s.e.m. (error estándar de la media) de 18 experimentos independientes que son los tres ensayos llevados a cabo con la formulación preparada en el apartado. A de esta sección - con una concentración de melatonina y prazosin de concentración 100 pM- en los ocho ratones glaucomatosos del grupo de tratamiento.

40

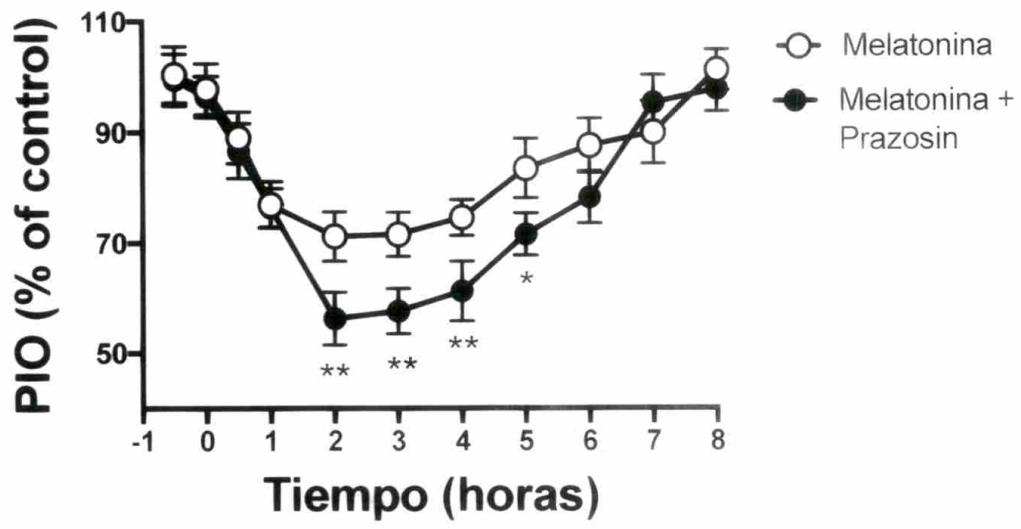
45

50

REIVINCICACIONES

- 5 1. Uso de una combinación de melatonina y prazosin de fórmulas respectivamente (I) y (II) y/o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas para la preparación de un medicamento destinado a la reducción de la presión intraocular.
2. Uso según la reivindicación 1 para el tratamiento y/o prevención del glaucoma hipertenso o normotenso y/o enfermedades caracterizadas por una elevada presión intraocular.
- 10 3. Uso según la reivindicación 2 en el que las enfermedades caracterizadas por una elevada presión intraocular se seleccionan del grupo comprendido por infecciones oculares, inflamaciones oculares, uveítis y retinopatía diabética.
- 15 4. Uso según las reivindicaciones 1-3, 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, oral, sublingual, rectal, intradérmica, subcutánea, intramuscular endovenosa, percutánea o transdérmica, e inhalada o desde una lente de contacto.
- 20 5. Uso según la reivindicación 4 en el que 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, suspensiones, emulsiones, colirios, gotas de líquido, lavados de líquidos, cremas, ungüentos, pomadas y sprays.

Figura 1





- ②① N.º solicitud: 201800064
②② Fecha de presentación de la solicitud: 13.03.2018
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
Y	US 4654361 A (SAMPLES JOHN R <i>et al.</i>) 31/03/1987, Columna 1, líneas 11-14; columna 2, líneas 31-46; ejemplos; reivindicación 5.	1-5
Y	US 4197301 A (MURRAY DAVID L <i>et al.</i>) 08/04/1980, Columna 1, línea 30-columna 3, línea 15.	1-5
A	JP H03128332 A (EISAI CO LTD <i>et al.</i>) 31/05/1991, (resumen) [en línea] [Recuperado el 13.11.2018]. Recuperado de: EPOQUE WPI Database DW199128, nº acceso 1991-203975.	1-5
A	WO 0149286 A1 (NEURIM PHARMA 1991 <i>et al.</i>) 12/07/2001, Reivindicaciones 2, 5, 8.	1-5

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
16.11.2018

Examinador
N. Vera Gutierrez

Página
1/2

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/4045 (2006.01)

A61K31/517 (2006.01)

A61P27/06 (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, REGISTRY, CAS, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, NPL, XPESP, PATENW