

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 725 002**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/498** (2006.01)

**A61K 31/4178** (2006.01)

**A61P 27/02** (2006.01)

**A61P 27/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2008** **E 16000001 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.02.2019** **EP 3031457**

54 Título: **Medicamento que comprende pilocarpina y brimonidina**

30 Prioridad:

**15.12.2007 GB 0724558**

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

**18.09.2019**

73 Titular/es:

**PRESBYOPIA TREATMENTS LIMITED (100.0%)**  
**34 Westway**  
**CaterhamSurrey CR3 5TP, GB**

72 Inventor/es:

**SHARMA, ANANT**

74 Agente/Representante:

**URÍZAR VILLATE, Ignacio**

ES 2 725 002 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

Medicamento que comprende pilocarpina y brimonidina.

5 La presente invención se refiere a composiciones tópicas para mejorar la agudeza visual y a métodos para el uso de las mismas. Más particularmente, pero no exclusivamente, se refiere a gotas oftálmicas para mejorar los efectos de la presbicia, la miopía, la hipermetropía, el astigmatismo y sus combinaciones.

10 El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

15 Una forma prevalente de los defectos visuales es la presbicia, en la que el cristalino se vuelve relativamente rígido, particularmente con la edad, de modo que cada vez le es más difícil enfocar. Esto lleva a la fatiga visual y, finalmente, a la regresión del punto próximo, de modo que una persona que padece presbicia puede ser incapaz de leer o trabajar sobre objetos a un brazo de distancia.

20 La respuesta convencional a la presbicia es el uso de gafas de lectura con una graduación apropiada para acercar suficientemente el punto próximo del usuario a fin de permitirle una visión clara a distancias de lectura y trabajo convenientes. Sin embargo, puesto que esto probablemente acercara también el punto remoto del usuario, sacrificando su visión a distancia, las gafas de lectura normalmente no se deben llevar mientras se conduce, por ejemplo.

25 Como alternativa o adicionalmente, las gafas de lectura se fabrican con lentes que cubren solamente una pequeña parte del campo visual, de modo que el usuario puede que mire alrededor para la visión a distancia. No obstante, el campo cubierto por estas lentes puede no ser suficiente para todos los propósitos.

30 Las gafas bifocales comprenden lentes que tienen zonas de diferentes curvaturas (o índices de refracción), una zona que produce un punto próximo cercano para lectura, etc., y otra que produce un punto remoto en el infinito, o próximo a él, para el trabajo a distancia. Las lentes multifocales son similares, pero con zonas graduadas una en otra, en vez de tener una división nítida. Nuevamente, el restringido campo cubierto por la parte "de lectura" de las lentes puede no ser satisfactorio, y mucha gente no puede acostumbrarse a usar lentes bifocales. Las lentes bifocales son normalmente más caras que las lentes convencionales.

35 Además, a mucha gente no le gusta llevar ningún tipo de gafas por cuestiones de comodidad o por razones de estilo personal. Se han propuesto lentes de contacto que son similares a las lentes de las gafas bifocales, pero mucha gente encuentra incomodo llevar lentes de contacto.

40 Las intervenciones quirúrgicas incluyen la cirugía láser para cambiar la curvatura de la córnea, e implantes intraoculares. Muchas personas que padecen presbicia no estarían preparadas para arriesgarse a una cirugía correctora, o para pagar por ella.

45 Existen, por tanto, desventajas con cada uno de los enfoques conocidos para mejorar la capacidad del presbita para ver objetos cercanos.

50 La miopía es un defecto visual en el que la córnea tiene una curvatura demasiado pronunciada o el globo ocular es demasiado largo como para que la luz desde distancias significativas pueda ser enfocada sobre la retina, independientemente del funcionamiento del cristalino. Una persona que padece miopía, por tanto, tiene un punto remoto más cerca que el infinito, conocido convencionalmente como "vista corta". El defecto inverso es la hiperopía o hipermetropía, en la que la córnea es demasiado plana o el globo ocular es demasiado corto como para que la luz desde los objetos cercanos pueda ser enfocada sobre la retina (de nuevo, independientemente del funcionamiento del cristalino). Esto conduce a un punto próximo a una distancia significativa desde el ojo y a problemas similares a los resultantes de la presbicia.

55 La miopía y la hipermetropía se pueden corregir con gafas o lentes de contacto con la curvatura apropiada, o mediante intervención quirúrgica, análogamente a los planteamientos descritos anteriormente con respecto a la presbicia. Sin embargo, también se experimentan inconvenientes.

60 Se han encontrado desventajas similares en los planteamientos existentes para corregir otros diversos errores de refracción menores del ojo. Una complicación adicional es que no es nada infrecuente padecer más de un defecto visual; por ejemplo, con frecuencia hay presente un grado de astigmatismo en los miopes y los hipermétropes.

65 El documento US6410544 enseña la administración de pilocarpina con el fin de restablecer la posición de reposo del ojo de un sujeto con presbicia miope o hipermetrope, a fin de permitir una acomodación normal positiva y negativa. El documento KESLER A ET AL: "Effect of brimonidine tartrate 0.2% ophthalmic solution on pupil size", JOURNAL OF CATARACT AND REFRACTIVE SURGERY 200408 EE. UU., agosto de 2004 muestra que el tartrato de

brimonidina causó miosis y concluye que esto podría ser de importancia terapéutica para reducir los trastornos de la visión nocturna, especialmente en pacientes que se han sometido a cirugía refractiva.

5 Por tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar un medio para mejorar la visión cercana de aquellos que padecen presbicia o hipermetropía, y/o para mejorar la visión a distancia de aquellos que padecen miopía, que es sencillo, conveniente y cómodo de usar y que evita las desventajas de los planteamientos existentes. También es un objetivo de la presente invención proporcionar un medio para mejorar errores de refracción del ojo que tiene los mismos beneficios y/o evita las mismas desventajas. Un objetivo preferido de la presente invención es proporcionar un medio para abordar múltiples problemas de visión a la vez. Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar un método para mejorar los efectos de la presbicia, la miopía, la hipermetropía y/o los errores de refracción.

10 De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un medicamento adaptado para administración tópica a un ojo humano o animal, que comprende al menos dos agentes farmacológicamente activos, un primer dicho agente activo que comprende un agonista parasimpático, y un segundo dicho agente activo que comprende un agonista simpático.

Preferentemente, dicho medicamento comprende una composición líquida.

20 Ventajosamente, el medicamento comprende una composición líquida aplicable al ojo en forma de gotas.

Como alternativa, el medicamento puede comprender un gel o una pomada.

25 El medicamento puede comprender una composición de liberación lenta, que comprende opcionalmente medios de inserción para una liberación lenta.

Preferentemente, dicho agonista parasimpático comprende una sustancia adaptada para actuar sobre los receptores de acetilcolina.

30 Ventajosamente, dicho agonista parasimpático comprende pilocarpina.

El medicamento puede comprender, por tanto, entre un 0,05 % y un 4 % de pilocarpina, opcionalmente al menos un 0,25 %, y opcionalmente no más de aproximadamente un 0,5 %.

35 Preferentemente, el segundo agente activo comprende un agonista simpático.

Dicho agonista simpático comprende brimonidina.

40 El medicamento puede comprender, por tanto, entre un 0,01 % y un 4 % de brimonidina, y opcionalmente al menos aproximadamente un 0,1 % de la misma.

El medicamento puede comprender al menos un componente adicional adaptado para reducir las molestias de un ojo tratado con el medicamento.

45 De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un uso de una combinación de un primer agente farmacológicamente activo que comprende un agonista parasimpático y un segundo agente farmacológicamente activo que comprende un agonista simpático en la fabricación de un medicamento adaptado para aplicación tópica a un ojo humano o animal a fin de mejorar la agudeza visual.

50 Dicho medicamento puede estar adaptado para tratar la presbicia.

Dicho medicamento puede estar adaptado para tratar la miopía.

55 Dicho medicamento puede estar adaptado para tratar la hipermetropía.

Dicho medicamento puede estar adaptado para mejorar la visión nocturna o con poca luz.

Dicho medicamento puede estar adaptado para tratar defectos de agudeza visual tales como el astigmatismo.

60 Dicho medicamento puede estar adaptado para tratar simultáneamente más de una de las afecciones anteriores.

65 De acuerdo con un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un método para mejorar la agudeza visual que comprende la etapa de administrar a un ojo una combinación de un primer agente farmacológicamente activo que comprende un agonista parasimpático y un segundo agente farmacológicamente activo que comprende un agonista simpático.

Preferentemente, el método comprende las etapas de proporcionar una composición única que comprende cada uno de dichos primer y segundo agentes activos, y administrar dicha composición al ojo.

5 Como alternativa, el método comprende las etapas de administrar secuencialmente al ojo composiciones respectivas que contienen dichos primer y segundo agentes activos.

La etapa de administrar el primer agente activo puede preceder a la etapa de administrar el segundo agente activo.

10 Como alternativa, la etapa de administrar el segundo agente activo puede preceder a la etapa de administrar el primer agente activo.

A continuación se describirán más particularmente realizaciones de la presente invención por medio de ejemplos.

15 Se preparó una formulación de gotas oftálmicas por lo demás convencional, en la que se incorporó un 0,5 % en peso de dapiprazol y un 0,5 % en peso de pilocarpina para producir una primera formulación de gotas oftálmicas que materializa la presente invención. El dapiprazol está clasificado como un antagonista simpático; la pilocarpina como un agonista parasimpático.

20 En un primer ejemplo de referencia, un paciente de sesenta y tres años se presentó como emélope (que no requería gafas para una visión a distancia funcional). Se evaluó la visión del paciente, se administró la primera formulación de gotas oftálmicas y se evaluó de nuevo la visión del paciente. Al cabo de veinte minutos de la administración, la visión a distancia sin ayuda del paciente en cada ojo mejoró en una línea en la tabla de Snellen, de 6/6 a 6/5. La refracción no cambió. La visión de lectura sin ayuda del paciente mejoró de N12 a N4,5 a una distancia de lectura de un tercio de metro. La visión nocturna del paciente mejoró cualitativamente, ya que el paciente notó menos halos y deslumbramiento, y cuantitativamente, de 6/6 a 6/5 en condiciones de luz tenue. Estos efectos se mantuvieron durante al menos dos horas y algunos durante al menos cuatro horas.

Por tanto, la primera formulación de gotas oftálmicas mejora tanto la visión cercana como la visión a distancia.

30 En un segundo ejemplo de referencia, un paciente de cincuenta años presentaba una miopía de -4 dioptrías (que requería gafas para una visión a distancia funcional). De nuevo, la visión del paciente se evaluó antes y después de que se administrara la primera formulación de gotas oftálmicas. Al cabo de media hora de la administración, la visión a distancia sin ayuda del paciente mejoró de poder contar dedos (pero no de leer la tabla de Snellen) a 6/36 en la tabla. Con gafas para corregir la visión a distancia, la visión de lectura del paciente a una distancia de un tercio de metro mejoró de N12 a N4,5. La refracción no cambió. La calidad de la visión nocturna mejoró ya que el paciente notó menos halos y deslumbramiento, y la visión nocturna mejoró también cuantitativamente de 6/6 a 6/5 en condiciones de luz tenue. Los efectos se mantuvieron de nuevo durante al menos dos horas y algunos durante al menos cuatro horas.

40 En un tercer ejemplo de referencia, un paciente de cuarenta y nueve años presentaba una hipermetropía de +4 dioptrías (largo de vista y que requería gafas para una visión de lectura útil). La visión del paciente se evaluó antes y después de que se administrara la primera formulación de gotas oftálmicas. Al cabo de media hora de la administración, la visión a distancia sin ayuda del paciente mejoró en la tabla de Snellen de 6/60 a 6/24. La visión de lectura sin ayuda del paciente a un tercio de un metro mejoró de N18 a N4,5. La refracción no cambió. La calidad de la visión nocturna mejoró, ya que el paciente notó menos halos y deslumbramiento, y la visión nocturna mejoró también cuantitativamente de 6/6 a 6/5 en condiciones de luz tenue. Los efectos se mantuvieron durante al menos dos horas y algunos durante al menos cuatro horas.

50 En ninguno de los tres ejemplos se comunicó una molestia significativa.

55 Se preparó una segunda formulación de gotas oftálmicas que materializa la presente invención incorporando un 0,1 % en peso de brimonidina y un 0,25 % en peso de pilocarpina en una formulación de gotas oftálmicas, por lo demás convencional. La brimonidina está clasificada como un agonista simpático; la pilocarpina, tal y como se ha señalado anteriormente, se considera un agonista parasimpático.

Se evaluó la segunda formulación de gotas oftálmicas en los tres pacientes indicados anteriormente. En cada caso, la administración de la segunda formulación de gotas oftálmicas producía efectos casi idénticos a los de la primera formulación de gotas oftálmicas, anteriormente.

60 Se prepararon una tercera y una cuarta formulación de referencia de gotas oftálmicas, que contenían un 0,5 % de dapiprazol y un 0,5 % de pilocarpina, respectivamente. La administración de la tercera y la cuarta formulaciones de gotas oftálmicas inmediatamente y de forma secuencial a los ojos de un paciente producía efectos esencialmente idénticos a los de la primera formulación de gotas oftálmicas (que contenía los mismos componentes activos, premezclados). Por tanto, las formulaciones de gotas oftálmicas de la presente invención se pueden producir, en efecto, in situ en el ojo del paciente, si esto fuera conveniente. (N.B.: los efectos de la tercera o la cuarta formulación de gotas oftálmicas, si se administra sola, serían esencialmente inferiores a los de la primera formulación, o a los de

la tercera y la cuarta formulaciones, bien mezcladas antes de la administración o bien mezcladas en el ojo).

Hay indicios de que las formulaciones de gotas oftálmicas de la presente invención evitan también los efectos del astigmatismo. Así pues, estas serán útiles para muchos pacientes que padecen combinaciones de problemas visuales, tales como la miopía asociada al astigmatismo. (Tales efectos hacen que se prescriban y se fabriquen lentes de gafas apropiadas, u otros enfoques convencionales, particularmente difíciles).

A partir de los resultados anteriores es particularmente notable que las composiciones de la presente invención no solo mejoran significativamente la visión a distancia sin ayuda de los miopes y la visión cercana sin ayuda de los hipermetropes, sino que mejoran también la claridad de la visión cercana de los miopes, la visión a distancia de los hipermetropes y la visión de cerca y de lejos de los emétopes, mientras llevan sus respectivas gafas correctoras.

También es evidente a partir de estos resultados que los presbíteros también se beneficiarían del tratamiento con estas composiciones. La presbicia se manifiesta habitualmente como la dificultad para enfocar los objetos cercanos (acomodación). Las composiciones tales como las de la presente invención, que no actúan cambiando la refracción, es más probable, por tanto, que sean más deseables y eficaces que aquellas composiciones que se han propuesto ocasionalmente en el pasado, que cambian la refracción.

El efecto sobre la visión nocturna, halos, etc., sugiere que se podría mejorar también otra forma del error de refracción.

Las gotas oftálmicas de la presente invención se pueden usar, por tanto, de forma temporal para aliviar los efectos de afecciones tales como la miopía y la hipermetropía, o para mejorar adicionalmente una visión adecuada. Se prevé que, debido a la ausencia de efectos secundarios y desventajas descubierta en los ensayos hasta la fecha, estas gotas oftálmicas podrían ser adecuadas para una autoselección y autoadministración, en lugar de ser necesaria su prescripción por parte de un médico cualificado.

Por tanto, las gotas oftálmicas de la presente invención se podrían usar en lugar de las gafas o lentes de contacto correctoras, bien como practica general; por variar; o bien en circunstancias particulares en las que las gafas y/o las lentes de contacto podrían no ser prácticas o convenientes (por ejemplo, en deportes de contacto).

El modo exacto de acción fisiológica de estas combinaciones de productos farmacéuticos aún no se ha establecido. La característica más significativa e inesperada de su acción parece ser que la combinación de los agonistas parasimpáticos y los antagonistas simpáticos, agentes que tienen modos de acción esencialmente opuestos, produce sinergias beneficiosas con respecto a cualquiera de los agentes usados por separado, mientras que sus posibles efectos adversos parece que se contrarrestan en gran medida.

También es totalmente inesperado que los agonistas parasimpáticos y los agonistas simpáticos parecen cooperar sinérgicamente, sin efectos secundarios adversos significativos.

Se cree que al menos una parte del beneficio de las combinaciones descritas es debido a que parecen tener muy poco, o ningún efecto, sobre los músculos ciliares del ojo, que actúan para modificar la forma y, por tanto, la refracción, del cristalino.

Aunque los ejemplos descritos anteriormente describen la aplicación en forma de gotas oftálmicas, pueden ser posibles otras formas de aplicación tópica al ojo. No hay razones para creer que la pulverización de composiciones con las mismas combinaciones de agentes activos en el ojo; la aplicación de un gel o pomada en el ojo; o incluso el uso de un inserto ocular que contiene una preparación de liberación lenta de una de las anteriores combinaciones de agentes activos, no puedan funcionar igual de bien.

Es posible que determinados agentes activos por lo demás adecuados puedan causar problemas de molestias generales en los ojos, o incluso a efectos adversos específicos tales como los ojos enrojecidos, en los que los vasos sanguíneos de la esclerótica se dilatan de modo que una parte o la totalidad del blanco de los ojos aparece rojo. Este tratamiento se podría completar con la administración separada de composiciones adicionales seleccionadas en función de los síntomas. Sin embargo, probablemente es más conveniente incorporar los agentes de tratamiento apropiados en las composiciones de la presente invención, particularmente cuando presentan frecuentemente efectos secundarios.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un uso de una combinación de un primer agente farmacológicamente activo que comprende pilocarpina y un segundo agente farmacológicamente activo que comprende brimonidina en la fabricación de un medicamento adaptado para aplicación tópica a un ojo humano o animal a fin de mejorar la agudeza visual en uno o más de presbicia, miopía, hipermetropía, emetropía y astigmatismo, y/o a fin de mejorar la visión nocturna o con poca luz.
- 10 2. Un uso de una combinación de agentes farmacológicamente activos de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el medicamento está adaptado para aplicación tópica para tratar defectos de agudeza visual.
3. Un uso de una combinación de agentes farmacológicamente activos de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado por que el medicamento comprende una composición de liberación lenta.
- 15 4. Un uso de una combinación de agentes farmacológicamente activos de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado por que el medicamento comprende medios de inserción para una liberación lenta.
- 20 5. Un uso de una combinación de agentes farmacológicamente activos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el medicamento comprende entre un 0,05 % y un 4 % de pilocarpina.
6. Un uso de una combinación de agentes farmacológicamente activos de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado por que el medicamento comprende al menos un 0,25 % de pilocarpina.
- 25 7. Un uso de una combinación de agentes farmacológicamente activos de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, caracterizado por que el medicamento comprende no más de un 0,5 % de pilocarpina.
8. Un uso de una combinación de agentes farmacológicamente activos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el medicamento comprende entre un 0,01 % y un 4 % de brimonidina.
- 30 9. Un uso de una combinación de agentes farmacológicamente activos de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado por que el medicamento comprende al menos un 0,1 % de brimonidina.
- 35 10. Un uso de una combinación de agentes farmacológicamente activos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que dicho medicamento está adaptado para tratar la presbicia.
- 40 11. Un uso de una combinación de agentes farmacológicamente activos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que dicho medicamento está adaptado para tratar la miopía.
- 45 12. Un uso de una combinación de agentes farmacológicamente activos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que dicho medicamento está adaptado para tratar la hipermetropía.
13. Un uso de una combinación de agentes farmacológicamente activos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que dicho medicamento está adaptado para tratar el astigmatismo.
14. Un uso de una combinación de agentes farmacológicamente activos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que dicho medicamento está adaptado para mejorar la visión nocturna o con poca luz.