

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
2 de mayo de 2013 (02.05.2013)

WIPO | PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2013/060908 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/165 (2006.01) *A61P 27/06* (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2012/000264

(22) Fecha de presentación internacional:
11 de octubre de 2012 (11.10.2012)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P201101173
28 de octubre de 2011 (28.10.2011) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
[ES/ES]; Avda. Séneca, 2, E-28040 Madrid (ES).

(72) Inventores; e

(71) Solicitantes (para US solamente): **PINTOR JUST, Jesús**
[ES/ES]; EU de Óptica, Dpto. Bioquímica, Avda. Arcos de
Jalón, 118, E-28037 Madrid (ES). **MARTÍNEZ
ÁGUILA, Alejandro** [ES/ES]; EU de Óptica, Dpto.
Bioquímica, Avda. Arcos de Jalón, 118, E-28037 Madrid
(ES). **BERGUA AZNAR, Antonio** [ES/ES];
UNIVERSIDAD ERLANGEN-NÜREMBERG, 91054
Erlangen (DE).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección nacional admisible): AE,
AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN,
BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY,
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA,
NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO,
RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY,
TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección regional admisible):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ,
BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Title: USE OF A MELATONIN ANALOGUE FOR THE REDUCTION OF INTRAOCULAR PRESSURE

(54) Título : USO DE UN ANÁLOGO DE LA MELATONINA PARA LA REDUCCIÓN DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR

(57) Abstract: The invention relates to the reduction of intraocular pressure by means of a melatonin analogue. The present invention describes a method for reducing intraocular pressure by administering a pharmaceutical formulation of the commercially available substance agomelatine, N-[2-(7-methoxynaphthalen-1-yl)ethyl]acetamide, and/or pharmaceutically acceptable salts thereof. The present invention also claims the use of agomelatine and/or pharmaceutically acceptable salts thereof for the preparation of a drug intended for the treatment and/or prevention of hypertensive and/or normotensive glaucoma and/or diseases characterised by high intraocular pressure. Said drug is preferably administered by the topical route, optionally carried by liposomes, and can be presented in various pharmaceutical forms, such as solutions, suspensions, emulsions, eye drops, liquid drops, liquid washes, gels, creams, ointments, lotions and sprays.

(57) Resumen: Reducción de la presión intraocular por medio de un análogo de la melatonina. La presente invención describe un método para la reducción de la presión intraocular mediante la administración de una formulación farmacéutica de la sustancia comercial agomelatina, N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida, y/o sales farmacéuticamente aceptables de la misma. En la presente invención se reivindica también el uso de la agomelatina y/o sales farmacéuticamente aceptables de la misma para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o prevención del glaucoma hipertenso o normotenso y/o enfermedades caracterizadas por una elevada presión intraocular. 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, geles, cremas, ungüentos, pomadas y sprays.



WO 2013/060908 A1

Uso de un análogo de la melatonina para la reducción de la presión intraocular

Sector de la técnica

5 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 reducir la presión intraocular en un sujeto mediante la administración de un análogo de la melatonina, la agomelatina. La invención también se refiere al tratamiento y/o prevención del glaucoma hipertenso o
10 normotenso y/o enfermedades caracterizadas por una elevada presión intraocular mediante la administración de una cantidad de agomelatina y/o sales farmacéuticamente aceptables de la misma eficaz para reducir la presión intraocular, en un paciente, a niveles en que la progresión de la enfermedad se detenga.

15

Estado de la técnica

La población de las distintas regiones del mundo presenta una serie de características físicas comunes, que son consecuencia de factores tales como la herencia genética y las influencias medioambientales. Desde el punto de vista de
20 la oftalmología, estos puntos en común incluyen el tamaño del globo ocular, la refracción y la presión intraocular (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
25 etiquetada como "hipertensión ocular" y también como "sospecha de glaucoma".

El estudio OHTS (Ocular Hypertension Treatment Study) estableció que la reducción de la presión intraocular en hipertensos oculares puede retrasar e incluso prevenir el desarrollo de glaucoma. El estudio sugirió que alrededor del
30 90% de hipertensos oculares deberían ser tratados y observados a lo largo del tiempo.

El glaucoma es una enfermedad extraordinariamente grave que puede llevar a

una muy severa pérdida de la visión, o incluso a la ceguera, cursando en algunos casos con dolor.

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- caracterizada por presentar una presión intraocular dentro de los valores normales pero donde el nervio óptico sufre la compresión y el deterioro de sus fibras.

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 la progresión de la enfermedad se detenga. La reducción de la presión intraocular es el medio principal para prevenir los irreversibles daños causados por el glaucoma.

En la actualidad, para el tratamiento del glaucoma se cuenta con fármacos que disminuyen la producción de humor acuoso o incrementan su velocidad de reabsorción. Los más usados en la actualidad son los parasimpaticomiméticos, los agonistas de los receptores alfa2, los beta-bloqueantes, 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.

En la búsqueda de nuevas sustancias más eficaces y con menos efectos secundarios para el tratamiento del glaucoma 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 tienen un máximo a las 2 de la mañana. La melatonina ha sido
5 relacionada con un número importante de aspectos de investigación médica. El tratamiento de la enfermedad de Parkinson, epilepsia u otros desórdenes del comportamiento, demuestran el potencial farmacológico de esta sustancia. Por 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
10 parenteral de melatonina.

El tratamiento con melatonina de distintas patologías en diferentes modelos de experimentación ha puesto de manifiesto la presencia de esta neurohormona en el espacio intraocular. La bibliografía y artículos científicos publicados desde
15 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
20 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 grandes factores, por un lado el modo de administración de esta sustancia y por otro lado las diferentes especies en las que se ha ensayado (Acta Neurobiol. Exp. Warsz, vol. 54, 57-64, 1994).

25

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, inhibe el receptor 5-HT_{2C} asociando un incremento de la liberación de dopamina y noradrenalina en la corteza frontal, un área involucrada en el humor, ansiedad y la
30 cognición. La agomelatina carece de efectos sobre la recaptación de otras monoaminas y no posee afinidad por receptores benzodiazepínicos, histaminérgicos, adrenérgicos α o β , colinérgicos, ni por los receptores dopaminérgicos. Este análogo de la melatonina se emplea actualmente como

principio 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 agomelatina son leves o moderados. La mayor parte de ellos son transitorios y no conllevan el abandono del tratamiento.

Explicación de la invención

La invención descrita se refiere a un método para reducir la presión intraocular en un sujeto mediante la administración de un análogo de la melatonina, la agomelatina. La agomelatina, N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida, es un agonista de los receptores de la melatonina MT₁ y MT₂. En la presente invención se describe un método para la reducción de la presión intraocular en un sujeto que comprende la administración de agomelatina y/o sales farmacéuticamente aceptables de la misma. La 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 de una cantidad de agomelatina y/o sales farmacéuticamente aceptables de la misma eficaz para reducir la presión intraocular, en un paciente, a niveles en que la progresión de la enfermedad se detenga.

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.

5

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.

15 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 presión intraocular superior a los valores normales establecidos para esa especie animal y raza de la que se trate, y/o sea susceptible de padecer glaucoma –en cualquiera de sus variedades- y/o cualquier enfermedad caracterizada por una elevada presión intraocular. Ejemplos de especies animales incluidas dentro del alcance de estas expresiones son el ser humano, ratón, conejo, perro, gato y caballo.

25 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 invención que aquí se describe se refiere a un compuesto y a formulaciones farmacéuticas del mismo para su uso en la reducción de la presión intraocular en un sujeto. La presente memoria se refiere también a un compuesto y a formulaciones farmacéuticas del mismo 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

30

presente invención se refiere a agomelatina y/o sales farmacéuticamente aceptables de la misma y a formulaciones farmacéuticas de las mismas para su uso en la reducción de la presión intraocular. Otro aspecto de la presente invención se refiere a agomelatina y/o sales farmacéuticamente aceptables de la misma y a formulaciones farmacéuticas de las mismas para su uso en el
5 tratamiento y/o prevención del glaucoma hipertenso o normotenso y/o enfermedades caracterizadas por una elevada presión intraocular.

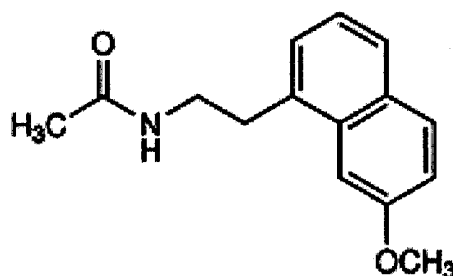
La presente memoria reivindica un método para reducir la presión intraocular en un sujeto. Otro aspecto de la invención reivindica un método para tratar y/o
10 prevenir el glaucoma hipertenso o normotenso y/o enfermedades caracterizadas por una elevada presión intraocular, en un paciente. De modo más particular, la presente memoria se refiere a un método para reducir la presión intraocular usando agomelatina, N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida, y/o sales
15 farmacéuticamente aceptables de la misma, 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 agomelatina, N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida, y/o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, en un paciente.

20

La presente invención se describe como un método para reducir la presión intraocular, por medio de la aplicación de agomelatina y/o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, así como los métodos de uso de dichos compuestos en el tratamiento y/o prevención del glaucoma hipertenso o
25 normotenso y/o enfermedades caracterizadas por una elevada presión intraocular.

La sustancia a la que se hace referencia en la presente invención, la agomelatina, N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida, viene descrita por la siguiente fórmula
(I):

30



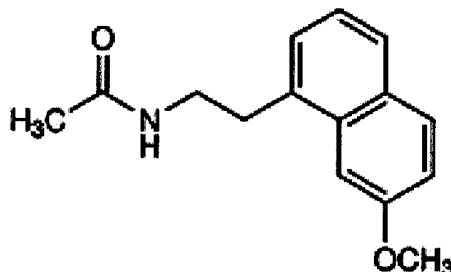
(I)

El compuesto N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida, también llamado
5 agomelatina, 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.,
Delagrange, P., Boutin, J.A., 2003. New selective ligands of human cloned
10 melatonin MT₁ and MT₂ receptors. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 367,
553–561.).

El uso de la N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida, también llamada
agomelatina, y/o sales farmacéuticamente aceptables de la misma para el
15 tratamiento y/o prevención del glaucoma hipertenso o normotenso y/o
enfermedades caracterizadas por una elevada presión intraocular se justifica
gracias a la capacidad que presenta la agomelatina y/o sales farmacéuticamente
aceptables de la misma de reducir la presión intraocular en un sujeto (o capacidad
hipotensora). En la presente invención se reivindica la capacidad de la
20 agomelatina y/o sales farmacéuticamente aceptables de la misma de reducir la
presión intraocular en un sujeto.

En la presente memoria se reivindican distintas formulaciones farmacéuticas de
N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida, también llamada agomelatina, y/o sales
25 farmacéuticamente aceptables de la misma para su uso en la reducción de la
presión intraocular así como en el tratamiento y/o prevención del glaucoma
hipertenso o normotenso y/o enfermedades caracterizadas por una elevada
presión intraocular, en un paciente.

En la presente invención se reivindica el uso de N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida, también llamada agomelatina, de la fórmula (I)



(I)

y/o sales farmacéuticamente aceptables de la misma para la preparación de un medicamento destinado a la reducción de la presión intraocular en un sujeto.

- 10 De un modo particular, en la presente invención, se reivindica el uso de la N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida, también llamada agomelatina, y/o sales farmacéuticamente aceptables de la misma para la preparación de un medicamento destinado a la reducción de la presión intraocular para el tratamiento y/o prevención del glaucoma hipertenso o normotenso y/o
- 15 enfermedades caracterizadas por una elevada presión intraocular. De manera más particular, las enfermedades caracterizadas por una elevada presión intraocular se seleccionan del grupo comprendido por infecciones oculares, inflamaciones oculares, uveítis y retinopatía diabética.
- 20 Otro aspecto de la presente memoria se refiere al hecho de 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, intracardiaca, intraraquídea, intraarticular, percutánea o
- 25 transdérmica, e inhalada.

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

- 5 Otro aspecto de la invención se refiere a un ensayo específicamente diseñado para demostrar la eficacia de la agomelatina y/o sales farmacéuticamente aceptables de la misma 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 la agomelatina y/o sales
- 10 farmacéuticamente aceptables de la misma en el tratamiento y/o prevención del glaucoma hipertenso o normotenso y/o enfermedades caracterizadas por una elevada presión intraocular.

El ensayo comprende tres etapas principales. En primer lugar, se mide la presión

15 intraocular de la especie animal elegida para el ensayo. En segundo lugar, se prepara una formulación farmacéutica de agomelatina y/o sales farmacéuticamente aceptables de la misma y se administra a la especie animal en cuestión. En tercer lugar, y una vez administrada la composición farmacéutica, se mide la presión intraocular cada cierto tiempo para observar su variación a lo

20 largo del tiempo. Este ensayo se repite para distintas concentraciones de agomelatina y/o sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

A partir de los datos obtenidos con las distintas mediciones es posible construir distintas curvas, por ejemplo, la curva que muestra el efecto del principio activo a

25 lo largo del tiempo y la curva dosis-respuesta. Mediante estas curvas se puede determinar la farmacodinamia del principio activo, es decir, determinar cómo varía el efecto del principio activo con el tiempo y cuál es la dosis efectiva y la forma correcta de administración del fármaco en la especie animal concreta sobre la que se está trabajando.

30

De forma más concreta, a partir de los datos recogidos en el ensayo se puede sacar información sobre qué reducción de presión intraocular se obtiene respecto al valor inicial, cuánto tarda en alcanzarse ese 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.

- 5 De manera más particular, se eligió para el ensayo al conejo albino de Nueva Zelanda como modelo experimental y se midió la presión intraocular de su(s) ojo(s) antes y después de la administración de la formulación farmacéutica de agomelatina preparada.

10 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, desde media hora antes de la administración de la formulación farmacéutica hasta seis horas después de la administración. Según la información proporcionada por la gráfica, la administración de agomelatina en un conejo albino de Nueva Zelanda 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 21% a los 180 minutos de la administración, volviendo a recuperar el valor inicial de presión intraocular a los 360 minutos de la administración de la formulación.

Figura 2: Este gráfico muestra cómo varía el efecto de la agomelatina en un conejo albino de Nueva Zelanda en función de la concentración que se administre de la misma, o dicho de otra forma, la curva dosis-respuesta de agomelatina. Para presentar los datos se ha realizado un ajuste logarítmico del efecto a diferentes valores de concentración, con un valor de $EC_{50} = 6,93 \cdot 10^{-11}$ M. Según la información que refleja la curva, se observa que para aquellas concentraciones para las que se obtienen resultados estadísticamente significativos, desde 10^{-9} hasta 10^{-4} M, se produce un efecto similar, en torno a un 20% de reducción de la presión intraocular, respecto de un control tratado con vehículo. Este efecto se produce entre 90 y 210 minutos tras la aplicación de agomelatina, con una duración de entre 300 y 360 minutos, siendo estadísticamente significativa para la bajada de presión.

Modo de realización de la invención

Ejemplo 1:

5

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
10 (solución madre). Hubo de realizarse esta etapa previa ya que la 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.

15

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

20 B. Diseño y realización del ensayo:

Se diseñó un ensayo específico para evaluar la seguridad y eficacia de la agomelatina como agente reductor de la presión intraocular. El ensayo diseñado comprendía tres etapas principales:

25

Etap a: en primer lugar, medición de la presión intraocular de la especie animal elegida para el ensayo,

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

Etap a: en tercer lugar, y una vez administrada la composición farmacéutica,

medición de la presión intraocular cada cierto tiempo para observar su variación a lo largo del tiempo.

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 al conejo albino de Nueva Zelanda. Se utilizó una muestra de 7 conejos normotensos (la presión intraocular normal establecida para esta especie animal oscila entre 9,0 y 10,0 mm Hg) de los cuales uno 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 dos tipos de mediciones de presión intraocular antes de la administración de la formulación farmacéutica de agomelatina. 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 de contacto (TonoVet[®], Tiolat Oy).

La media aritmética entre el valor de presión intraocular tomado en el conejo control 30 minutos antes de la administración de la formulación farmacéutica (constituida en el caso del conejo control solo por vehículo, sin la presencia de agomelatina) ($t=-30$) y el valor de presión intraocular 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 presión intraocular. 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 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.

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 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 de contacto (TonoVet[®], Tiolat Oy).

10

El efecto de la agomelatina 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.

15

Para obtener información sobre la farmacodinamia de la agomelatina se repitió el ensayo para distintas concentraciones de agomelatina en la formulación farmacéutica a administrar.

20

En cada uno de los conejos 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 el conejo recuperara el valor inicial de presión intraocular de forma que las condiciones iniciales en esos tres ensayos fueran las mismas. La formulación farmacéutica de agomelatina se administró a los seis conejos 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

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 agomelatina en un conejo albino de Nueva Zelanda proporciona una reducción de la presión intraocular del 21% a los 180 minutos de la administración, volviendo a recuperar el valor inicial de presión intraocular a los 360 minutos de la administración de la formulación.

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 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 agomelatina de concentración 100 μ M- en los seis conejos del grupo de tratamiento.

La información sobre la farmacodinamia de la agomelatina se completó mediante la construcción de la curva dosis-respuesta (Figura 2) que proporciona información sobre el efecto de la agomelatina en un conejo albino de Nueva Zelanda en función de la concentración que se administre de la misma. Para la elaboración de dicha curva se administró a los conejos distintas concentraciones del principio activo y se estudió el efecto -en términos de % de presión intraocular alcanzado respecto al valor de referencia (100%)- de cada una de dichas concentraciones en los conejos. La información proporcionada por esta curva permite determinar la dosis efectiva y la forma correcta de administración del fármaco en la especie animal concreta sobre la que se está trabajando.

Para presentar los datos se ha realizado un ajuste logarítmico del efecto a diferentes valores de concentración, con un valor de $EC_{50} = 6,93 \cdot 10^{-11}$ M. Al igual que en la curva anterior, 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. Según la información que refleja la curva, se observa que para concentraciones inferiores a 10^{-9} M los resultados no son

estadísticamente significativos y por ello no se tienen en cuenta. Para concentraciones desde 10^{-9} hasta 10^{-4} M se produjo un efecto similar, en torno a un 20% de reducción de la presión intraocular, respecto de un control tratado con vehículo. Este efecto se produjo entre 90 y 210 minutos tras la aplicación de agomelatina, con una duración de entre 300 y 360 minutos, siendo estadísticamente significativa para la bajada de presión.

A partir de todos los datos recogidos en el ensayo se concluye que la administración por vía tópica ocular en un conejo albino de Nueva Zelanda de una formulación farmacéutica con una concentración de agomelatina dentro del intervalo entre 10^{-9} y 10^{-4} M es capaz de producir una reducción de la presión intraocular de hasta el 21%, requiriendo para ello un periodo de tiempo que varía entre 90 y 210 minutos tras la administración de la formulación, y volviendo a recuperar el valor inicial de presión intraocular a los 360 minutos de la administración de la formulación.

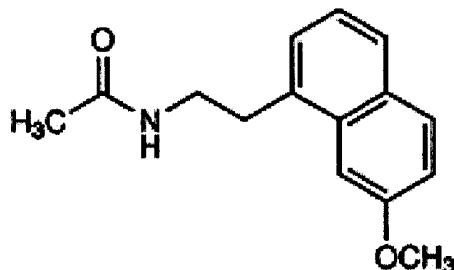
20

25

30

Reivindicaciones

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



(I)

y/o sales farmacéuticamente aceptables de la misma 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.
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.
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, intracardíaca, intrarraquídea, intraarticular, percutánea o transdérmica, e inhalada.
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 líquido, geles, cremas, ungüentos, pomadas y sprays.

5

10

15

20

25

30

Figuras

5

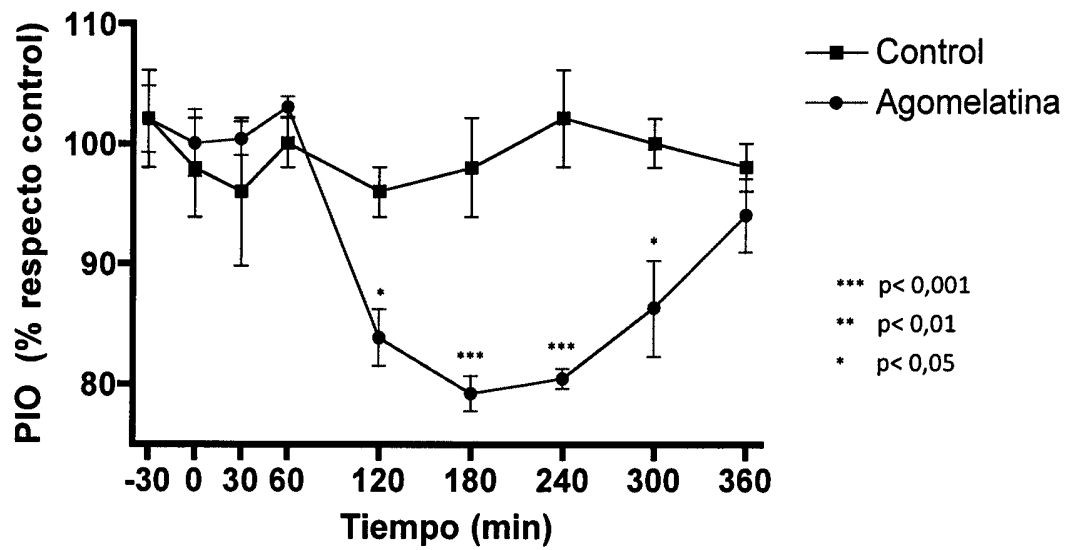


Figura 1

10

15

20

5

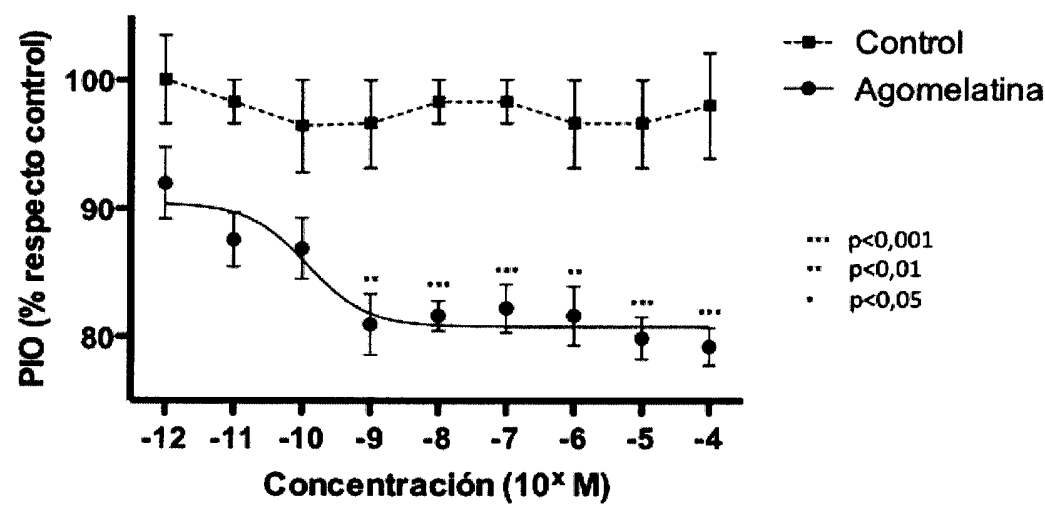


Figura 2

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2012/000264

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/165 (2006.01)

A61P27/06 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES, WPI, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, NPL, XPESP, XPESP2, REGISTRY, HCAPLUS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	AGORASTOS, A. ET AL.: "The role of melatonin in glaucoma: implications concerning pathophysiological relevance and therapeutic potential". J. Pineal. res. 2011, vol. 50, pages 1-7, page 4, ISSN 0742-3098 ISSN 1600-079X, conclusiones	1-5
A	SEITHIKURIPPU, R. ET AL.: "Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways". Progress in neurobiology, 2008, vol. 85, pages 335-353, ISSN 0301-0082, the whole the document.	1-5
P,X	CROOKE, A. ET AL.: "Update in glaucoma medicinal chemistry: emerging evidence for the importance of melatonin analogues". Current Medicinal Chemistry, 2012 July, vol. 19, pages 3508-3522, ISSN 0929-8673, the whole the document.	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
21/12/2012

Date of mailing of the international search report
(21/01/2013)

Name and mailing address of the ISA/

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Authorized officer
H. Aylagas Cancio

Telephone No. 91 3498563

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2012/000264

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/165 (2006.01)

A61P27/06 (2006.01)

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

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

A61K, A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

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

EPODOC, INVENES, WPI, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, NPL, XPESP, XPESP2, REGISTRY, HCAPLUS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	AGORASTOS, A. ET AL.: "The role of melatonin in glaucoma: implications concerning pathophysiological relevance and therapeutic potential". J. Pineal. res. 2011, vol. 50, páginas 1-7, página 4, ISSN 0742-3098 ISSN 1600-079X, conclusiones	1-5
A	SEITHIKURIPPU, R. ET AL.: "Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways". Progress in neurobiology, 2008, vol. 85, páginas 335-353, ISSN 0301-0082, todo el documento.	1-5
P,X	CROOKE, A. ET AL.: "Update in glaucoma medicinal chemistry: emerging evidence for the importance of melatonin analogues". Current Medicinal Chemistry, 2012 julio, vol. 19, páginas 3508-3522, ISSN 0929-8673, todo el documento.	1-5

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

☐ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
21/12/2012

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
21 de enero de 2013 (21/01/2013)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
H. Aylagas Cancio

Nº de teléfono 91 3498563