

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



①① Número de publicación: **2 173 027**
②① Número de solicitud: 200001670
⑤① Int. Cl.⁷: A61K 31/7076
A61P 27/06

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A2

②② Fecha de presentación: **06.07.2000**

④③ Fecha de publicación de la solicitud: **01.10.2002**

④③ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
01.10.2002

⑦① Solicitante/s:
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
Rectorado. Avenida de Séneca, 2
28040 Madrid, ES

⑦② Inventor/es: **Pintor Just, Jesús y**
Peral Cerda, Asunción

⑦④ Agente: **No consta**

⑤④ Título: **Uso de nucleótidos en el tratamiento del glaucoma y la hipertensión ocular.**

⑤⑦ Resumen:
Uso de nucleótidos en el tratamiento del glaucoma y la hipertensión ocular.
Se describe el uso de análogos comerciales de ATP con sustituciones metilen, L - β, γ - metilen - adenosina 5' - trifosfato, imido, D - β, γ - imido - adenosina 5' - trifosfato, así como la sustancia natural adenosina 5' - tetrafosfato Ap_4 , en la preparación de medicamentos útiles en el tratamiento del glaucoma y de la hipertensión ocular.

ES 2 173 027 A2

DESCRIPCION

Uso de nucleótidos en el tratamiento del glaucoma y la hipertensión ocular.

5 **Objeto de la invención**

La presente invención se asocia al tratamiento del glaucoma y la hipertensión ocular. En particular, la invención se relaciona con el uso de ciertos compuestos L-metileno y D-imido sustituidos del ATP para el tratamiento del glaucoma y la hipertensión.

10

El uso de nucleótidos para el tratamiento del glaucoma y la hipertensión arterial se encuadra en el campo de la farmacología.

Antecedentes

15

El glaucoma es una afección que produce un daño progresivo del nervio óptico, y, finalmente, una total pérdida de la visión. Las causas de esta afección han sido el tema de numerosos estudios durante muchos años, pero aún no se comprende completamente. El principal síntoma o factor de riesgo para esta afección es una elevada presión intraocular (hipertensión), debido a un exceso de humor acuoso en la cámara anterior del ojo.

20

No se comprenden completamente las razones por las que el humor acuoso se acumula en el segmento anterior del ojo, pero una presión intraocular (PIO) elevada puede ser parcialmente controlada por la administración de sustancias que actúan reduciendo la producción de humor acuoso, como beta-bloqueantes e inhibidores de la anhidrasa carbónica, o bien incrementando el drenaje del humor acuoso por medio de parasimpaticomiméticos.

25

Uno de los principales problemas del uso de fármacos para el tratamiento del glaucoma son sus serios efectos secundarios. Los parasimpaticomiméticos como la pilocarpina producen visión borrosa y otros efectos secundarios visuales, que pueden llevar tanto a que el paciente disminuya el cumplimiento del tratamiento como al cese de la terapia. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden, por otro lado, causar graves efectos secundarios, como náuseas, indigestión, fatiga, y acidosis metabólica, que pueden afectar el cumplimiento del tratamiento y/o la necesidad de retirar el tratamiento. Además, los beta-bloqueantes se han visto crecientemente asociados con graves efectos secundarios pulmonares atribuibles a sus efectos en los receptores beta-2 del tejido pulmonar.

35

Los simpaticomiméticos causan taquicardias, arritmia e hipertensión. Hay por tanto una continua necesidad de terapias que controlen la presión intraocular elevada asociada con el glaucoma.

40

Los nucleótidos son sustancias de origen natural, recientemente investigadas por su posible eficacia como reductores de la presión intraocular. Los nucleótidos de adenina modificados químicamente de interés en la presente invención son compuestos, comercialmente disponibles, que exhiben mecanismos similares de disminución de la PIO a los descritos para el D- β , γ -metileno ATP y D- α , β -metileno ATP (Pintor, J., Peral, A., Navas, B., Pelaez, T. and Gallar, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. Vol. 41 (4), B715 (2000)).

45

La relación de los derivados L- β , γ -metileno, D- β , γ -imido del ATP y Ap₄, debida a la activación de receptores y sus efectos reductores de la PIO no se conoce bien, pero se piensa que el efecto reductor de la PIO es debido a la activación de un receptor denominado P2X. Varias publicaciones han informado que la activación del receptor P2X favorece la despolarización de terminales nerviosas con la consiguiente liberación de los neurotransmisores (Pintor, J. In: Nervous Control of the Eye. Eds. Burnstock and Sillito. Harwood Academic Publisher GMBH. Páginas 171 -210 (2000)). Independientemente del mecanismo de acción, se ha mostrado que los derivados del ATP y dinucleótidos disminuyen la PIO (Peral, A., Hoyle, C.H.V., Pelaez, T. and Pintor, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. Vol. 41 (4), B714(2000)). Así, ha sido de interés en este campo comprobar otros análogos sintéticos del ATP con eficiencia en la disminución de la PIO.

50

55

Por tanto, existe la necesidad de desarrollar agonistas que se unan al receptor P2X, que a su vez sean más eficaces disminuyendo la PIO. Será deseable también que los nuevos compuestos muestren menos efectos secundarios, o en su caso los reduzcan.

60

Explicación de la invención

El método objeto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y su uso en el tratamiento del glaucoma e hipertensión ocular. En particular, la presente invención aporta ciertas clases de nucleótidos de adenina con actividad funcional agonista del receptor P2X, y métodos de su uso en el tratamiento del glaucoma y la hipertensión ocular.

Relacionado con el glaucoma y la hipertensión ocular se ha observado que los derivados L- y D-alquil e imido del ATP son más eficientes en disminuir y controlar la PIO que el compuesto natural ATP. Consecuentemente, estos compuestos pueden ser administrados a dosis más bajas que el ATP. Estas bajas dosis reducen su actividad en otros receptores nucleotídicos y, por tanto, reducen algunos otros efectos secundarios indeseables.

El L- β , γ -metilenATP, D- β , γ -imidoATP, AP₄ y derivados de la presente invención son definidos funcionalmente por su habilidad para unirse a receptores purinérgicos P2X de células y evocar respuestas similares a la del ATP, el agonista natural, cuando se une a estos receptores. Como norma llamaremos, "agonistas de ATP" a cualquier agente que se una a los receptores P2X y produzca una acción celular de una manera muy similar al ATP, disminuyendo la PIO. Para la determinación de los agonistas del ATP son utilizados diversos ensayos, algunos de los cuales se explican mas adelante.

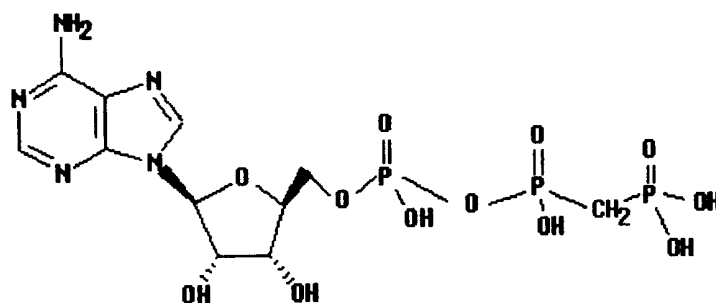
Para comprobar la capacidad de los "agonistas de ATP" de la presente invención, se procedió a medir la PIO dos veces antes de la aplicación de cualquiera de los tres compuestos, 30 min. y justo antes de la instilación de cualquiera de ellos. Los "agonistas de ATP" fueron disueltos en solución salina (NaCl 0.9%) y aplicados típicamente en los ojos. Las medidas fueron tomadas cada 30 min durante la primera hora y después cada hora hasta que la PIO volvió a su valor inicial. Un protocolo experimental similar al anterior se ha descrito en Pintor, J., Peral, A., Navas, B., Pelaez, T. and Gallar, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. Vol. 41 (4), B715 (2000).

Los "agonistas del ATP" pueden ser preparados y administrados a través de diversos vehículos y métodos de administración. Así los "agonistas del ATP" pueden ser preparados como gotas de líquido, lavados de líquido, geles, ungüentos, sprays y liposomas. Por otro lado su administración es posible realizarla por vía tópica, por sistemas catéter-bomba, dispositivos de liberación selectiva o retardada, spray, nebulizadores, vía oral, vía inyectable o supositorios.

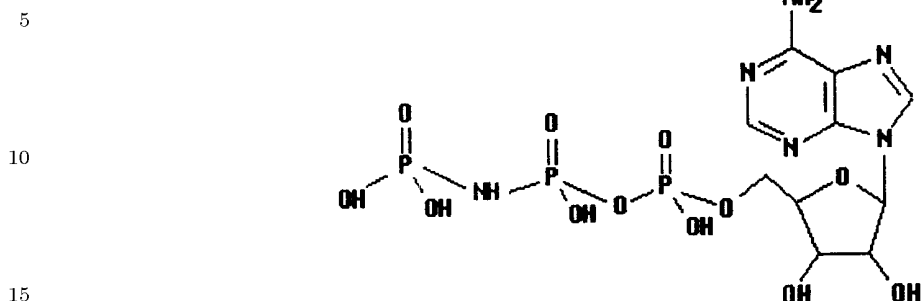
Los datos obtenidos han sido estadísticamente analizados, y mostraron probadas diferencias significativas usando un test de la *t de student*. Hemos considerado como diferencias significativas aquellos valores donde $p < 0.005$ comparado con el valor control. Los resultados presentados en las figuras corresponden a la media \pm s.e.m (error estándar de la media) de ocho experimentos realizados de modo independiente, para cada uno de los "agonistas de ATP".

Los "análogos del ATP" de la presente invención se encuentran en la definición de agonistas del ATP precedente, y siguen las siguientes fórmulas:

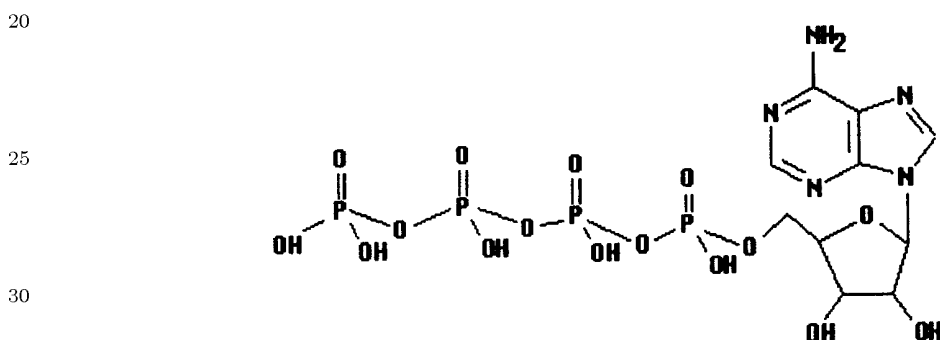
(I) L- β , γ -MeATP: L-adenosina 5'-(β , γ -metilen)trifosfato



(II) D- β , γ -ImidoATP: D-adenosina 5'-(β , γ -imido)trifosfato



(III) D-AP₄: D-adenosina 5'tetrafosfato



35 Las composiciones referidas en esta memoria de invención son administradas preferentemente por vía tópica y se preparan generalmente en concentraciones de 10 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$. La solución resultante es aplicada típicamente poniendo una gota en cada ojo una o dos veces al día.

40 Asimismo los “agonistas de ATP” podrán ser aplicados por medio de otros tipos de preparados como gotas de líquido, lavados de líquido, geles, ungüentos, sprays y liposomas. Igualmente, pueden administrarse por sistemas catéter -bomba, dispositivos de liberación selectiva o retardada, spray, nebulizadores, vía oral, vía inyectable o supositorios. Cualquiera de las distintas formas de administración descritas, se llevará a cabo de tal manera que una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos contacte con los tejidos oculares a través de absorción sistémica y circulación.

45 Breve descripción de las figuras

Los resultados se muestran gráficamente en las siguientes figuras.

50 Figura 1. - Gráfico donde se representa el efecto del L- β , γ -MeATP frente al tiempo, donde puede observarse la disminución de la presión intraocular, de acuerdo con lo descrito en el ejemplo 1.

Figura 2.- Gráfico donde se representa el efecto del D- β , γ -ImidoATP frente al tiempo, donde puede observarse la disminución de la presión intraocular, de acuerdo con lo descrito en el ejemplo 2.

55 Figura 3.- Gráfico donde se representa el efecto del D-AP₄ frente al tiempo, donde puede observarse la disminución de la presión intraocular, de acuerdo con lo descrito en el ejemplo 3.

Modo de realización de la invención

60 Ejemplo 1

La muestra de “los agonistas de ATP” de la presente invención se preparó disolviendo 100 μg del compuesto L- β , γ -MeATP, en 10 μL de solución salina (NaCl 0.9%). La presión intraocular es medida

ES 2 173 027 A2

por dos veces antes de instilar alguno de los compuestos (10 μL), para proceder a medir la PIO cada media hora durante la hora posterior a la instilación de la sustancia, y posteriormente cada hora hasta el retorno de la PIO a valores iniciales.

5 Las formulaciones preferentes de los agonistas de ATP de la presente invención incluyen las siguientes:

Compuesto	Cantidad
L- β , γ -MeATP	100 μg
Solución Salina (NaCl 0.9%)	10 μL

(tal como se representa en la figura 1)

15 Ejemplo 2

Como en el ejemplo 1, utilizando D- β , γ -imidoATP.

Compuesto	Cantidad
D- β , γ -imidoATP	100 μg
Solución Salina (NaCl 0.9%)	10 μL

(representado en la figura 2)

30 Ejemplo 3

Como en el ejemplo 1, utilizando D-AP₄.

Compuesto	Cantidad
D-AP ₄	100 μg
Solución Salina(NaCl 0.9%)	10 μL

(Representado en la figura 3)

REIVINDICACIONES

1. Uso del compuesto de L- β , γ -metilen adenosina 5'-trifosfato, de fórmula I, en la preparación de un medicamento útil para el tratamiento del glaucoma y la hipertensión ocular
- 5 2. Uso del compuesto de D- β , γ -imido adenosina 5'-trifosfato, de fórmula II, en la preparación de un medicamento útil para el tratamiento del glaucoma y la hipertensión ocular.
3. Uso del compuesto de D-adenosina 5'-tetrafosfato, de fórmula III, en la preparación de un medicamento útil para el tratamiento del glaucoma y la hipertensión ocular.
- 10 4. Uso según reivindicaciones 1, 2 y 3, donde dichos compuestos son administrados en una cantidad suficiente para lograr concentraciones en la superficie ocular que varían dentro del intervalo 10^{-7} a 100 g/litro.
- 15 5. Uso de acuerdo a las reivindicaciones 1, 2, 3 y 4, donde dicha administración implique la administración tópica de cualquiera de los compuestos descritos a través de un vehículo portador seleccionado de un grupo consistente en gotas de líquido, lavados con líquido, geles, ungüentos, sprays y liposomas.
- 20 6. Uso de acuerdo con la reivindicación 5, donde dicha aplicación tópica implique infusiones de cualquiera de los compuestos descritos a dicha estructura ocular a través de un dispositivo seleccionado de un grupo consistente en sistemas catéter-bomba, un dispositivo de liberación continua o selectiva.
7. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3 y 4, donde dicha administración implique administración sistémica de cualquiera de los compuestos descritos aplicando una suspensión líquido/líquido de dichos compuestos a través de gotas nasales o spray nasal o líquido nebulizado a las vías oral o nasofaríngea de dicho sujeto, tal que una cantidad terapéuticamente efectiva de los mencionados compuestos contacten con los tejidos oculares a través de absorción sistémica y circulación.
- 25 8. Uso de acuerdo con la reivindicación 4, donde dicha administración sistémica de dicho compuesto sea llevada a cabo administrando una forma oral de dicho compuesto, tal que una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto contacte con los tejidos oculares a través de absorción sistémica y circulación.
- 30 9. Uso de acuerdo con la reivindicación 4, donde dicha administración sistémica de cualquiera de los compuestos descritos sea llevada a cabo administrando una forma inyectable de los mencionados compuestos, tal que una cantidad terapéuticamente efectiva de ellos contacte con los tejidos oculares a través de absorción sistémica y circulación.
- 35 10. Uso de acuerdo con la reivindicación 4, donde dicha administración sistémica de cualquiera de los compuestos descritos sea llevada a cabo aplicando un supositorio de los mencionados compuestos, tal que una cantidad terapéuticamente efectiva de ellos contacte con los tejidos oculares a través de absorción sistémica y circulación.
- 40 11. Uso de acuerdo con la reivindicación 4, donde dicha administración sistémica de cualquiera de los compuestos descritos sea llevada a cabo administrando una instilación de un gel, crema, polvo, espuma, cristales, liposomas, sprays o suspensión líquida, tal que una cantidad terapéuticamente efectiva de los mencionados compuestos contacte con los tejidos oculares a través de absorción sistémica y circulación.

50

55

60

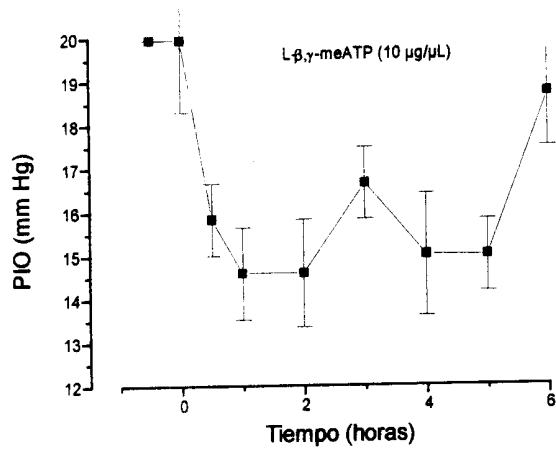


FIGURA 1

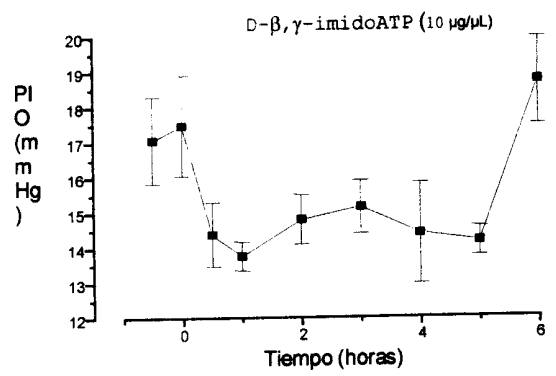


FIGURA 2

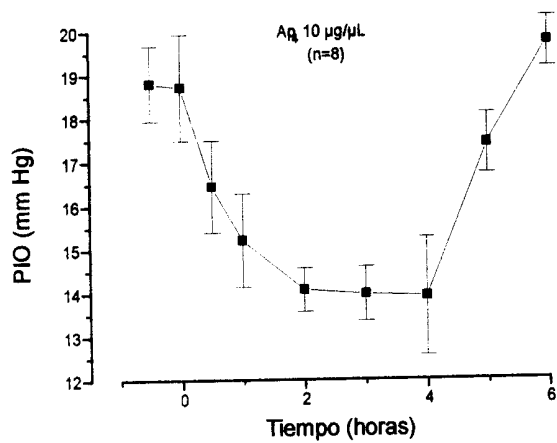


FIGURA 3