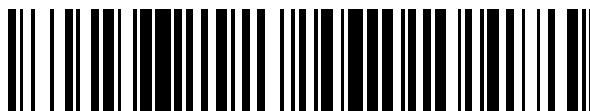


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 475 199**

51 Int. Cl.:

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2008 E 08807092 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2014 EP 2379066**

54 Título: **Uso de antagonistas opioides para la preparación de un medicamento en el tratamiento de enfermedades degenerativas de la retina**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.07.2014

73 Titular/es:

**IMUNEKS FARMA İLAÇ SANAYİ VE TİCARET A.Ş.
(100.0%)
Pak is Merkezi Prof. Dr. Bülent Tarcan, Sok. No:
5/1, Gayrettepe
34349 İstanbul, TR**

72 Inventor/es:

**PISAK, İBRAHİM MUSTAFA İSKENDER;
SELAMOĞLU, MEHMET LEVENT;
PAK, NEVHİZ y
BİNGÖL, SEMRA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 475 199 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

Uso de antagonistas opioides para la preparación de un medicamento en el tratamiento de enfermedades degenerativas de la retina.

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere al campo de la farmacia y trata de la preparación de un nuevo medicamento para la terapia de enfermedades degenerativas de la retina.

10 La retina que es la porción del ojo sensible a la luz, es un tejido complejo que contiene células fotorreceptoras especializadas denominadas varillas y conos. Los fotorreceptores se conectan a una red de células nerviosas para el procesamiento local de la información visual. Esta información es enviada al cerebro para decodificación en una imagen visual. Las varillas se sitúan en su mayoría lejos del centro del ojo en la periferia de la retina. La concentración más alta de conos se encuentra en el centro de la retina, la mácula, que es necesaria para la agudeza visual.

15 Bajo la retina está la coroides, una colección de vasos sanguíneos embebidos dentro de un tejido fibroso y el epitelio pigmentado (EP), que recubre la capa coroidea. Las células del epitelio pigmentario retinal (RPE, por sus siglas en inglés) proporcionan soporte, protección y nutrición a la retina sensible a la luz y cooperan con otras células de la retina para mantener la función visual normal. La disfunción y/o pérdida de estas células del RPE desempeña un papel crítico en el desarrollo de la pérdida de visión.

20 Las células del RPE son clave para la supervivencia de las células fotorreceptoras que son susceptibles en particular de lesión puesto que con frecuencia son las primeras células que se degeneran o sufren daño como resultado de un proceso o estado traumatizante. Los defectos hereditarios en genes específicos, desprendimiento de retina, trastornos circulatorios, sobreexposición a la luz, efectos tóxicos para fármacos y deficiencias nutricionales están entre la amplia serie de causas que pueden dar como resultado la muerte de células fotorreceptoras.

25 La retina es susceptible de una variedad de enfermedades, incluyendo degeneración macular relacionada con la edad, retinitis pigmentosa, retinopatía diabética y otras degeneraciones de la retina heredadas, uveítis, desprendimiento de retina y tumores malignos del ojo.

30 Retinitis pigmentosa (RP) designa un grupo de enfermedades heredadas que afectan a la retina y se caracterizan por una destrucción gradual de las varillas y conos, dando como resultado una pérdida progresiva de visión y, posiblemente, ceguera. Normalmente, las células varilla son las primeras que se degeneran, causando ceguera nocturna y "visión de túnel". La pérdida de visión central tardía en el transcurso de la enfermedad puede tener lugar en algunos casos. La RP con frecuencia se diagnostica durante la infancia o en la edad madura temprana. La velocidad de progresión varía. Hasta la fecha, no hay manera conocida de detener la degeneración de la retina o de curar la enfermedad.

35 La causa principal de pérdida visual entre los ancianos es la degeneración macular, con frecuencia denominada AMD o ARMD (degeneración macular relacionada con la edad, por sus siglas en inglés), signos de la cual aparecen después de los 50. Como se documenta en el mundo occidental, es una causa principal de pérdida permanente de visión con una prevalencia de 8,5% en personas con menos de 54 años y de 37% en personas de más de 75 años. Aumentando la esperanza de vida continuamente en todo el mundo, la pérdida de visión asociada a AMD es un problema creciente.

40 La AMD tiene lugar con degeneración de la mácula, que es la parte de la retina responsable de la visión central, aguda, necesaria para leer o conducir. Se diagnostica como seca (no neovascular) o húmeda (neovascular). Neovascular se refiere a crecimiento de nuevos vasos sanguíneos en la mácula, donde se supone que no hay. La forma seca es más común que la húmeda, con aproximadamente 85-90 por ciento de los pacientes diagnosticados. La forma húmeda de la enfermedad conduce normalmente a pérdida de visión más seria.

45 La AMD seca como una fase temprana de la enfermedad y puede resultar del envejecimiento y afinamiento de los tejidos maculares, depositándose pigmento en la mácula o una combinación de los dos procesos. La degeneración macular seca se diagnostica cuando las manchas amarillentas conocidas como drusas se empiezan a acumular desde depósitos o partículas de tejido que se deteriora principalmente en el área de la mácula. En aproximadamente el 10 por ciento de los casos, la AMD seca progresa a una forma húmeda más avanzada y dañina cuando crecen nuevos vasos sanguíneos debajo de la retina y se fuga sangre y fluido. Esta fuga causa daño permanente a las células de la retina sensibles a la luz, que mueren y crean manchas ciegas en la visión central.

Además de afectar a las poblaciones mayores, la AMD parece producirse en blancos y mujeres en particular. La enfermedad también puede resultar como un efecto secundario de algunos fármacos. También parece darse en familias. Factores de riesgo identificados comúnmente incluyen: fumar, alta tensión arterial, color de ojos más claros, obesidad e inactividad.

55 Las drusas son acumulaciones amarillas o blancas diminutas de material extracelular que se acumula en la

membrana de Bruch del ojo. La presencia de una pequeña drusa es normal con el avance de la edad y la mayoría de las personas con más de 40 presentan alguna drusa dura. No se sabe con claridad si las drusas fomentan la AMD o son asintomáticas de un proceso subyacente que causa AMD. Sin embargo, un aumento en el tamaño y/o número de drusas aumenta el riesgo de la persona a desarrollar degeneración macular. (Ref. 1)

- 5 Se cree que las drusas están asociadas a los procesos metabólicos que tienen lugar por todo el cuerpo. La fuente de las proteínas y los lípidos en las drusas tampoco está muy claro con potenciales contribuciones por ambos, el epitelio pigmentario retinal (RPE) y la coroides.

Diversos elementos traza están presentes en las drusas (Ref. 2), siendo el cinc el más concentrado. (Ref. 3)

- 10 La composición de proteínas de las drusas incluye apolipoproteínas y miembros del sistema de complemento. Se ha sugerido que el cinc desempeña una función en la formación de las drusas por precipitación e inhibición de los elementos de la cascada de complemento. (Ref. 3) La presencia de moléculas que regulan la inflamación ha conducido a algunos investigadores a concluir que las drusas son un producto del sistema inmunitario humano. (Ref. 4)

- 15 El tratamiento de la degeneración macular ha sido decepcionante hasta hoy. En el mejor de los casos, los tratamientos más valiosos ayudan a evitar la pérdida de visión adicional más bien que a mejorar la visión. En la actualidad, no hay tratamiento que pueda revertir este curso. Se han empezado diversos ensayos clínicos. (Ref. 5)

Hoy en día, hay dos principales intervenciones.

- 20 El Estudio de las Enfermedades del Ojo Relacionadas con la Edad (AREDS, por sus siglas en inglés) conducido por el Instituto Nacional del Ojo mostró que el tratamiento con antioxidantes y cinc reduce la probabilidad de desarrollar degeneración macular avanzada así como pérdida moderada de la visión. Muchos investigadores y profesionales habilitados del cuidado de los ojos creen que ciertos nutrientes - cinc, luteína, zeaxantina y vitaminas A, C y E - ayudan a disminuir el riesgo de AMD o retardar el progreso. La segunda fase del estudio de AREDS empezó a finales de 2.005 para evaluar si los efectos protectores similares contra la enfermedad podían se podían asociar a otros nutrientes tales como ácidos grasos omega-3 así como luteína y zeaxantina encontradas en las verduras de hoja.

La segunda intervención es el tratamiento de neovascularización. Los tratamientos homologados por la FDA para degeneración macular húmeda incluyen láser (terapia térmica o fotodinámica-PDT, por sus siglas en inglés) y fármacos tales como Macugen® (pegaptanib) o Lucentis® (ranibizumab).

- 30 Podría haber muchos factores relacionados con la etiología de la degeneración macular. La mácula presenta necesidades metabólicas muy altas comparado con otras áreas del cuerpo. Requiere elementos nutricionales apropiados, oxígeno y la eliminación de productos de desecho para funcionar de manera apropiada. Las causas más comunes pueden ser debidas a los cambios relacionados con la edad en los procesos metabólicos del cuerpo humano.

- 35 El sistema de complemento es una red proteica principal en la sangre que se ha concebido tradicionalmente como parte del sistema inmunitario, una cascada proinflamatoria implicada en defensa antimicrobiana no específica. Sin embargo, llega a estar claro recientemente que este sistema también desempeña una función esencial en respuestas inmunitarias adaptativas, específicas, así como en muchos procesos fisiológicos básicos. Las proteínas de complemento están ampliamente implicadas en las tácticas de evasión inmunitaria de microbios infecciosos y células cancerígenas y el desarreglo de la función del complemento contribuye a numerosas enfermedades autoinmunitarias, alérgicas y catastróficas agudas.

Siendo un sistema muy recargado que une los sistemas inmunitarios innato y adquirido, consiste en una serie de aproximadamente 25 proteínas que trabajan para "complementar" el trabajo de los anticuerpos en la destrucción bacteriana. Las funciones biológicas del sistema de complemento están mediadas por una cascada de reacciones enzimáticas que implica tres rutas (clásica, alternativa y lectina) que se inician por distintos mecanismos.

- 45 La eficiencia de complemento es un estado de ausencia de funcionamiento o funcionamiento subóptimo de las proteínas del sistema de complemento. Estas deficiencias pueden ser congénitas o adquiridas y se pueden dividir en dos categorías.

i) Los trastornos de las proteínas que actúan activando el sistema de complemento pueden conducir a una respuesta con baja actividad, causando mayor susceptibilidad a enfermedades.

- 50 ii) Los trastornos de las proteínas que actúan inhibiendo el sistema de complemento pueden conducir a una respuesta de hiperactividad. El sistema de complemento tiene el potencial de ser extremadamente dañino para tejidos huésped que significa que su activación debe ser regulada estrechamente.

Se cree que el sistema de complemento podría desempeñar una función en muchas enfermedades con un componente inmunitario, tal como Síndrome de Barraquer-Simons, asma, lupus eritematoso, glomerulonefritis,

diversas formas de artritis, cardiopatía autoinmunitaria, esclerosis múltiple, enfermedad del intestino inflamado e isquemia-revascularizaciones. También llega a estar cada vez más implicado en enfermedades del sistema nervioso central tal como enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas.

5 Recientemente, el gen de factor H de complemento, una de las proteínas de regulación negativa del sistema de complemento, se ha determinado que está fuertemente asociado al riesgo de la persona a desarrollar degeneración macular. Un cambio de tirosina-histidina en el aminoácido 402 en factor H de complemento (CFH) en el cromosoma 1 da como resultado la formación de una variante de gen CFH. Las personas cuya composición genética incluye esta variante del gen CFH son más propensas a desarrollar degeneración macular. Los datos de EE.UU. indicaron que las probabilidades de desarrollar la enfermedad aumentan por aproximadamente 2,5 a 5,5 veces.

10 El gen CFH está implicado en la regulación de las rutas inflamatorias – ruta de complemento alterno. La proteína codificada por la variante del gen CFH aumenta el riesgo de AMD fallando unirse a receptores en las células de la retina y la coroides que evita que se inhiba la ruta inflamatoria. Librementemente, la ruta podía causar inflamación en la retina y los vasos sanguíneos circundantes.

15 Como conclusión, siendo parte de la ruta alternativa, CHF está implicado de manera específica en la inhibición de la cascada de complemento junto con otras proteínas. Por lo tanto, una mutación en CFH aumentará indudablemente la inflamación y sus consecuencias. (Ref. 6)

20 Finalmente, para enfermedades distintas de AMD, diversas patentes ilustran reivindicaciones para la inhibición del sistema de complemento. La Patente de EE.UU. N° 6.248.365 propone el uso de inactivadores CI o de factores I o H para la profilaxis y la terapia de trastornos intestinales inflamatorios crónicos, trastornos de la piel y púrpura. La Patente de EE.UU. N° 6.355.245 propone el uso de anticuerpos monoclonales para tratar la glomerulonefritis. La Patente de EE.UU. N° 6.538.028 propone la administración de modulador de la actividad plaquetaria para inhibir la activación de complemento.

25 La naltrexona fue homologada originalmente en los años 80 para ayudar a los adictos a salir de los opioides y el alcohol bloqueando totalmente los receptores cerebrales que provocan los efectos de estos narcóticos. Con este propósito, la naltrexona está disponible normalmente en dosis de comprimidos de 50 mg para ayudar a las personas que desean abandonar sus hábitos.

30 Sin embargo, recientemente se ha hecho más evidente que administrada en dosis mucho menores (3 – 5 mg/día), la naltrexona presenta un efecto significativo en la normalización del sistema inmunitario. Por ejemplo, el 13 de noviembre de 2.003 se publica en el New England Journal of Medicine lo que sigue: "Modulación Inmunitaria Inducida por Opioides. La evidencia preclínica indica de manera abrumadora que los opioides modifican el desarrollo, diferenciación y función de las células inmunitarias y que los sistemas tanto innato como adaptativo se ven afectados. Las células progenitoras de médula ósea, macrófagos, células asesinas naturales, timocitos inmaduros y células T y células B están todas implicadas. La identificación relativamente reciente de los receptores relacionados con opioides en células inmunitarias hacen incluso más probable que los opioides presenten efectos directos sobre el sistema inmunitario."

40 De hecho, Bernard Bihari había descubierto en 1.985 los efectos de dosis bajas de naltrexona (LDN) en el sistema inmunitario del cuerpo. Encontró que LDN podía potenciar la respuesta del paciente a infección por VIH. A mediados de los 90, el Dr. Bihari observó que los pacientes en esta práctica con cáncer se podían beneficiar, en algunos casos drásticamente, del tratamiento con naltrexona a dosis baja. La Patente de EE.UU. N° 6.384.044 muestra un método para tratar el cáncer de próstata.

A dosis bajas, la naltrexona ejerce una acción bloqueadora del opio sustancialmente exclusivamente para receptores de opio Mu sobre receptores de opio Delta. Este es el régimen de baja dosis prescrito, de manera que la naltrexona ejerce una acción de bloqueo sustancial para receptores de opio Mu pero no ejerce dicha acción contra otros receptores de opio.

45 El breve bloqueo de los sitios receptores de opioides entre 2 a. m. y 4 a. m. ocasionado por tomar LDN a la hora de acostarse se cree que produce una prolongada regulación hacia arriba del sistema inmunitario del cuerpo induciendo un aumento en la producción de péptidos opioides endógenos. Los voluntarios normales que han seguido régimen de LDN se ha encontrado que presentan niveles superiores de beta-endorfinas en su sangre los días siguientes.

50 La investigación en animales (Ref 7) por Ian Zagon y colaboradores ha mostrado un notable aumento en los niveles de Met-enkefalina, otro péptido opioide endógeno. Su investigación del cáncer en estudios de laboratorio ha demostrado la inhibición de diferentes tumores humanos usando metodología de la naltrexona a baja dosis. Se ha sugerido que los niveles aumentados de endorfina y encefalina inducidos por LDN actúan directamente sobre los receptores de opioides de los tumores y ocasionan la muerte de las células cancerígenas por muerte celular programada. También se cree que los mismos péptidos opioides aumentan las células asesinas naturales y otras defensas inmunitarias sanas contra el cáncer.

55 En general, con enfermedades que son provocadas parcialmente o extensamente por una deficiencia de endorfinas (incluyendo cáncer y enfermedades autoinmunitarias) o son aceleradas por una deficiencia de endorfinas (tal como

SIDA), la restauración de la producción normal del cuerpo de endorfinas parece ser la principal acción terapéutica de la metodología LDN.

Pero no sólo la naltrexona es de especial interés médico sino que también se ha ensayado naloxona en una terapia de una enfermedad de la retina especial.

- 5 Ni Ying-Qin et al. (Ref. 8) mostraron por experimentos en ojos de rata que la naloxona se puede usar para reducir la degeneración de los fotorreceptores inducida por la luz por inhibición de la activación microglial retinal. El tratamiento con 1 mg/d de naloxona proporcionó protección significativa de los fotorreceptores contra lesión fótica en los cuadrantes superior e inferior de la retina.

Pero no se han presentado efectos de mejora en la calidad de la visión sino sólo efectos neurodegenerativos.

10 Sumario de la invención

Se piensa que por alguna razón en los pacientes de degeneración macular (AMD), la regulación anormal de la cascada de complemento tiene lugar a un nivel local dentro de la membrana de Bruch y células epiteliales pigmentarias retinales adyacentes (RPE) dando como resultado activación de complemento no controlada y posterior formación de drusas. De modo similar, se cree que la pérdida de células fotorreceptoras periféricas en la retinitis pigmentosa (RP) tiene lugar debido a la activación sistémica del sistema inmunitario innato.

- 15 Normalizando los desarreglos en el sistema de complemento humano que tiene lugar en la etiología de la enfermedad degenerativa retinal, esta invención propone una estrategia terapéutica basada en el uso de antagonistas opioides para la preparación de un medicamento para el bloqueo selectivo de los sitios receptores de opioides del cuerpo.

20 Descripción detallada de la invención

Sorprendentemente, se ha encontrado que la degeneración macular incluso cuando está en una fase avanzada puede responder a una propuesta terapéutica que implique el bloqueo selectivo de los sitios receptores de opioides del paciente.

- 25 El bloqueo de manera selectiva de los sitios receptores de opioides del paciente se alcanza por el uso de antagonistas opioides o sus sales y derivados farmacéuticamente aceptables que consisten en naltrexona, naloxona y nalmeveno a una dosis de desde 1 a 10 mg, preferiblemente 4,5 mg al día para usos internos y de 0,5% a 10% p/p, preferiblemente 1% p/p para usos externos, en una dosis o en dosis divididas, preferiblemente durante la noche para la preparación de un medicamento para tratar enfermedades degenerativas de la retina del ojo humano que consiste en degeneración macular relacionada con la edad y retinitis pigmentosa.

- 30 La elección preferida como sustancia activa en la fabricación del medicamento es naltrexona o sus sales y derivados farmacéuticamente aceptables.

Otra sustancia activa favorable en la fabricación del medicamento es naloxona o sus sales y derivados farmacéuticamente aceptables.

- 35 También es posible que se use como la sustancia activa nalmeveno o sus sales y derivados farmacéuticamente aceptables en la fabricación del medicamento.

El uso del medicamento con antagonistas opioides tales como naltrexona, naloxona o nalmeveno como sustancia activa se dirige a degeneración macular (AMD) y retinitis pigmentosa (RP).

- 40 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden fabricar de una manera que sea conocida de por sí, por ej., por medio de procedimientos de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, inclusión o formación de comprimidos, convencionales.

- 45 Composiciones farmacéuticas para uso según la presente invención se pueden formular así de manera convencional usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y coadyuvantes que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar de manera farmacéutica. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Cualquiera de las técnicas, portadores y excipientes conocidos, se puede usar como adecuada y como se entiende en la técnica.

El agente terapéutico se puede proporcionar por vía oral.

- 50 Para administración oral, el agente terapéutico se puede proporcionar en la forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, comprimidos masticables, comprimidos dispersables, comprimidos de disolución rápida, comprimidos sublinguales, comprimidos efervescentes, gránulos efervescentes, grageas, cápsulas, sobrecitos, sellos, comprimidos ovalados, tabletas, liposomas, polvos, gránulos, polvos para suspensiones, polvos para disoluciones, disoluciones, emulsiones, líquidos, jarabes y similares.

5 En la preparación de las composiciones en forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos normales. Así para preparaciones sólidas orales, tales como por ejemplo, polvos, comprimidos y cápsulas, portadores y aditivos adecuados incluyen: almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Debido a su caso en administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosis oral más ventajosa, en cuyo caso, se emplean obviamente los portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden estar recubiertos con azúcar o recubiertos entéricos por técnicas estándar. Para preparaciones orales líquidas, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y disoluciones, portadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares.

10 El agente terapéutico también se puede proporcionar por vía parenteral.

15 Para administración parenteral, el agente terapéutico puede estar presente en disolución acuosa, por ejemplo en la forma de una sal soluble en agua o suspensiones acuosas de inyección que contienen portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en formas farmacéuticas unitarias, por ej., en ampollas o en envases multidosis. Para parenterales, el portador comprenderá normalmente agua estéril, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para fines tales como auxiliar la solubilidad o para conservación. El agente terapéutico, opcionalmente junto con excipientes, también se puede proporcionar en la forma de un liofilizado y se puede hacer en una disolución previamente a administración parenteral por la adición de disolventes adecuados.

El suministro parenteral puede incluir inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas.

20 El agente terapéutico también se puede aplicar por vía tópica en la forma de cremas, pomadas, geles, gotas para los ojos, lociones, supositorios, enemas y similares, dependiendo del uso interno o externo de la composición farmacéutica.

25 La dosis para administración diaria al paciente varía de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 mg, preferiblemente 0,5 mg a 5 mg/día, en una dosis o en dosis divididas y lo más preferiblemente a aproximadamente 4,5 mg al día. Estas cantidades están basadas en naltrexona específicamente, pero se pueden determinar fácilmente cantidades equivalentes para otros antagonistas opioides que son esencialmente puros en su acción antagonista en niveles de dosis muy bajas. También se prefiere que la administración tenga lugar durante las horas nocturnas, en particular a la hora de acostarse según el tratamiento de LDN regular. La terapia se puede seguir de manera intermitente o sobre una base regular dependiendo de las condiciones del paciente.

30 Para uso interno, la composición farmacéutica se administra por vía oral o por vía parenteral a niveles de la dosis de 0,5 mg a 10 mg al día, preferiblemente entre 0,5 mg - 5 mg en una dosis durante la noche.

Para uso externo, la composición terapéutica se prepara en una concentración de 0,5% a 10%; preferiblemente 1% p/p.

35 También es posible que el medicamento contenga además del antagonista opioide tal como naltrexona, naloxona o nalmefeno otros fármacos o sustancias farmacológicamente eficaces.

40 La metodología de naltrexona de dosis baja fija como objetivo efectos moduladores de péptidos opioides endógenos en el sistema inmunitario del cuerpo. Parece que la terapia se opone principalmente al procedimiento de eliminación de cascada de complemento por activación de MAC. Dicho ataque del sistema inmunitario ocasiona la acumulación de partículas extracelulares en la mácula conduciendo por consiguiente a la formación de drusas. Sin embargo, otros mecanismos bioquímicos relacionados con el sistema inmunitario pueden entrar en juego también para explicar la acción terapéutica observada.

Si otros antagonistas de sitios receptores de opioides llegan a estar disponibles y reciben homologación gubernamental, dichos fármacos, al menos en principio, se cualifican para aplicación en el presente método.

45 Además, se puede administrar el fármaco en un sistema de suministro de fármacos fijado como objetivo, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico del tejido. Los liposomas se fijarán como objetivo y se absorberán de manera selectiva por el órgano.

Ejemplos

50 Los siguientes ejemplos proporcionan una ilustración detallada del método de la presente invención. Sin embargo, no se desea que limiten o restrinjan el alcance de la invención de ningún modo, y no se debería interpretar que proporcionan formas farmacéuticas, regímenes o métodos de administración que se deban utilizar de manera exclusiva para practicar la invención.

Ejemplo 1

Un hombre de más de 80 años ha tenido degeneración macular relacionada con la edad durante los últimos 11 años de su vida, experimentando desenfoque progresivo en el centro de su visión. La degeneración condujo a pérdida de

visión central impidiéndole muchas actividades diarias. Le hizo muy difícil llevar una vida independiente. Empezó un régimen con naltrexona a baja dosis, 4,5 mg al día a la hora de acostarse. 50-60 días después de la iniciación de la terapia, empezó a experimentar una mejora en la calidad de su visión; empezó a diferenciar objetos a su alrededor y movimientos en la pantalla del televisor.

5 **Ejemplo 2**

Un hombre de más de 85 años ha tenido degeneración macular relacionada con la edad durante los últimos 10 años de su vida. Experimentó una pérdida de visión central impidiéndole diferenciar los colores de los objetos a su alrededor y las letras en los periódicos. Empezó a usar naltrexona, 4,5 mg al día a la hora de acostarse. Aproximadamente 50 días después de la iniciación del uso de naltrexona, la calidad de su visión empezó a mejorar. Empezó a diferenciar los colores de los objetos que se le mostraban; empezó a diferenciar incluso las letras grandes impresas en los periódicos.

10

Referencias

- 1- Risk factors associated with age-related macular degeneration - A case-control study in the age-related eye disease study: Report number 3 . Ophthalmology, 107 (12) , 2224 - 2232
- 2- Van der Schaft TL, de Bruijn WC, Mooy CM, Ketelaars DA, de Jong PT (1992). " Element analysis of the early stages of age-related macular degeneration". Arch. Ophthalmol., 110 (3): 389-94.
- 3- Lengyel I, Flinn JM, Peto T, et al (2007). "High concentration of zinc in sub-retinal pigment epithelial deposits". Exp. Eye Res., 84 (4): 772-80.
- 4- Hageman GS, Luthert PJ, Victor Chong NH, Johnson LV, Anderson DH, Mullins RF (2001). "An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration". Prog Retin Eye Res 20 (6): 705-732.
- 5- The eye digest", (2007) Eye & Ear Infirmary, University of Illinois
- 6- Patel N, Adewoyin T, Chong NV, (2008) "Age-related macular degeneration: a perspective on genetic studies", Eye, 22(6):768-776.
- 7- Zagon IS, Rahn KA, McLaughlin PJ , (2007) "Opioids and migration, chemotaxis, invasion, and adhesion of human cancer cells". Neuropeptides, 41 (6) : 441- 452.
- 8- Ni Ying-Qin et al.: "Neuroprotective effects of naloxone against light-induced photoreceptor degeneration through inhibiting retinal microglial activation" IOVS, vol. 49, no. 6, June 2008 (2008-06)

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de antagonistas opioides o sus sales y derivados farmacéuticamente aceptables que consiste en naltrexona, naloxona o nalmefeno a una dosis de desde 1 a 10 mg, preferiblemente 4,5 mg al día para usos internos, y en una concentración de 0,5% a 10% p/p, preferiblemente 1% p/p para usos externos, en una dosis o en dosis divididas, preferiblemente durante la noche para la preparación de un medicamento para tratar enfermedades degenerativas de la retina del ojo humano que consiste en degeneración macular relacionada con la edad o retinitis pigmentosa por bloqueo de manera selectiva de los sitios receptores de opioides del paciente.
- 10 2. El uso de antagonistas opioides según la reivindicación 1, en el que la naltrexona es la sustancia activa del medicamento.
- 10 3. El uso de antagonistas opioides según la reivindicación 1, en el que la naloxona es la sustancia activa del medicamento.
- 15 4. El uso de antagonistas opioides según la reivindicación 1, en el que el nalmefeno es la sustancia activa del medicamento.
- 15 5. El uso de antagonistas opioides según la reivindicación 1, en el que la terapia se dirige a degeneración macular (AMD) y retinitis pigmentosa (RP).
- 20 6. El uso de antagonistas opioides según la reivindicación 1, en el que el antagonista opioide tal como naltrexona, naloxona o nalmefeno se administra al paciente por vía oral.
- 20 7. El uso de antagonistas opioides según la reivindicación 1, en el que el antagonista opioide tal como naltrexona, naloxona o nalmefeno se administra al paciente en una forma farmacéutica oral que comprende: un comprimido, comprimidos recubiertos, comprimidos masticables, comprimidos dispersables, comprimidos de disolución rápida, comprimidos sublinguales, comprimidos efervescentes, gránulos efervescentes, grageas, cápsulas, sobrecitos, sellos, comprimidos ovalados, tabletas, liposomas, polvos, gránulos, polvos para suspensiones, polvos para disoluciones, disoluciones, emulsiones, líquidos y jarabes.
- 25 8. El uso de antagonistas opioides según la reivindicación 1, en el que el antagonista opioide tal como naltrexona, naloxona o nalmefeno se administra al paciente por vía parenteral.
- 25 9. El uso de antagonistas opioides según la reivindicación 1, en el que el antagonista opioide tal como naltrexona, naloxona o nalmefeno se administra al paciente subcutánea, intramuscular o intravenosa.
- 30 10. El uso de antagonistas opioides según la reivindicación 1, en el que el antagonista opioide tal como naltrexona, naloxona o nalmefeno se administra al paciente por vía tópica en la forma de: cremas, pomadas, geles, gotas para los ojos, lociones, supositorios y enemas.
- 35 11. El uso de antagonistas opioides según las reivindicaciones precedentes, en el que el medicamento se administra diariamente al paciente, en una dosis de 1-10 mg del antagonista opioide para usos internos, lo más preferiblemente a aproximadamente 4,5 mg al día, y en una concentración de 0,5%-10% para usos externos, preferiblemente 1% p/p, en una dosis o en dosis divididas, preferiblemente durante la noche, para la mejor actividad de bloqueo selectiva de receptores.
12. El uso de antagonistas opioides según las reivindicaciones precedentes, en el que el medicamento contiene además del antagonista opioide tal como naltrexona, naloxona o nalmefeno otros fármacos o sustancias farmacológicamente eficaces.