

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 979 123**

51 Int. Cl.:

A61K 31/451 (2006.01)

A61K 31/4704 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.02.2017** **PCT/US2017/019266**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.08.2017** **WO17147366**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2017** **E 17757261 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2024** **EP 3419622**

54 Título: **Tratamiento de una enfermedad ocular neurodegenerativa usando pridopidina**

30 Prioridad:

24.02.2016 US 201662299290 P

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

24.09.2024

73 Titular/es:

PRILENIA NEUROTHERAPEUTICS LTD. (100.0%)
10 HaMenofim Street
Herzliya 4672561, IL

72 Inventor/es:

RUSS, HERMANN, KURT;
GEVA, MICHAL;
LAUFER, RALPH y
ORBACH, ARIC

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 979 123 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

Tratamiento de una enfermedad ocular neurodegenerativa usando pridopidina

5 **[0001]** La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE. UU. n.º 62/299,290, presentada el 24 de febrero de 2016.

10 **[0002]** A lo largo de la presente solicitud, se hace referencia a diversas publicaciones mencionando su autor principal y su año de publicación. Las citas completas de estas publicaciones se presentan en la sección de 'Referencias', inmediatamente antes de las reivindicaciones. Las divulgaciones de las publicaciones citadas en la sección de 'Referencias' se incorporan en su totalidad a la presente solicitud mediante referencia a fin de describir más ampliamente el estado de la técnica en la fecha de la invención descrita en el presente documento.

ANTECEDENTES

15 **[0003]** El glaucoma es un grupo de enfermedades oculares que se caracterizan por un daño progresivo en el ojo, debido al menos parcialmente a una presión intraocular (PIO) elevada ('Merck Manual of Diagnosis and Therapy' [1999]). Además, el glaucoma se caracteriza por la muerte de las células ganglionares de la retina (CGR), la pérdida de axones y una apariencia ahuecada de la cabeza del nervio óptico (Alward, 1998). La clasificación del glaucoma incluye varios subtipos, que incluyen, por ejemplo, el glaucoma primario de ángulo cerrado, el glaucoma secundario de ángulo abierto, el glaucoma inducido por esteroides, el glaucoma traumático, el síndrome de dispersión pigmentaria, el síndrome de pseudoexfoliación, el glaucoma secundario de ángulo cerrado, el glaucoma neovascular, la uveítis y el glaucoma y otras patologías oculares. Otras enfermedades neurodegenerativas del ojo incluyen diferentes formas de degeneración macular, retinitis pigmentosa y todo tipo de neuropatías ópticas.

25 **[0004]** El glaucoma se puede diagnosticar antes de que se produzca la pérdida de visión mediante pruebas del campo visual y mediante un examen oftalmoscópico del nervio óptico para detectar el 'ahuecamiento'. La PIO media en adultos normales es de 15 a 16 mm Hg; el rango normal es de 10 a 21 mm Hg. Un método para tratar el glaucoma se basa en reducir la PIO mediante medicamentos aplicados tópicamente (Coleman, 1999).

30 **[0005]** La neuropatía óptica glaucomatosa parece ser el resultado de cambios fisiopatológicos específicos y la posterior muerte de las CGR y sus axones. Se cree que el proceso de la muerte de las CGR es bifásico: una lesión primaria responsable del inicio del daño seguida de una degeneración secundaria más lenta atribuible al entorno hostil que rodea a las células en degeneración (Kipnis et al., 2000).

35 **[0006]** Aún no se ha identificado el mecanismo molecular que desencadena la muerte de las CGR. Se sospecha que algunos posibles mecanismos son la privación de factores neurotróficos, la isquemia, la elevación crónica del glutamato o de los oligómeros beta amiloides y el metabolismo desorganizado del óxido nítrico (Farkas et al., 2001). Además, es posible que los mecanismos que provocan la muerte de las CGR compartan características comunes con otros tipos de lesiones neuronales, como la señalización mediante especies reactivas de oxígeno, la despolarización de las mitocondrias o la inducción de la muerte celular regulada transcripcionalmente (Weinreb et al., 1999).

Pridopidina

45 **[0007]** La pridopidina (anteriormente ACR16, Huntexil®) es un compuesto único desarrollado para el tratamiento de pacientes con síntomas motores asociados con la enfermedad de Huntington. El nombre químico de la pridopidina es 4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1-propilpiperidina y su número de registro químico es CAS 346688-38-8 (CSID:7971505, 2016). El número de registro químico del clorhidrato de pridopidina es 882737-42-0 (CSID:25948790, 2016). En la patente de EE. UU. n.º 7,923,459 y la publicación de solicitud PCT n.º WO 2017/015609 se desvelan diversos procesos de síntesis de pridopidina y de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La patente de EE. UU. n.º 6,903,120 reivindica la pridopidina para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, las discinesias, las distonías, la enfermedad de Tourette, la psicosis y la alucinosis iatrogénicas y no iatrogénicas, los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad, los trastornos del sueño, los trastornos del espectro autista, el TDAH, la enfermedad de Huntington, el deterioro cognitivo relacionado con la edad, y los trastornos relacionados con el abuso de alcohol y el abuso de sustancias estupefacientes.

60 **[0008]** Los efectos de la pridopidina sobre las enfermedades oculares neurodegenerativas, particularmente el glaucoma, no se han documentado anteriormente.

RESUMEN DE LA INVENCION

65 **[0009]** Las referencias a diversos métodos de tratamiento en los siguientes párrafos de la presente descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de la presente invención que se usan en un método para tratar el cuerpo humano (o animal) mediante terapia. La invención se especifica en las reivindicaciones anexas. La presente invención proporciona un método para tratar a

un sujeto que padece una enfermedad ocular neurodegenerativa que incluye administrar al sujeto una cantidad de pridopidina que es eficaz para tratar al sujeto.

[0010] La presente invención también proporciona un método para prevenir o reducir el daño o la pérdida de las células ganglionares de la retina de un sujeto, y que incluye administrar al sujeto una cantidad de pridopidina que es eficaz para prevenir o reducir el daño o la pérdida de las células ganglionares de la retina del sujeto.

[0011] La presente invención proporciona un método para tratar a un sujeto que padece una enfermedad ocular neurodegenerativa que incluye administrar al sujeto una cantidad de pridopidina que es eficaz para proporcionar neuroprotección a una célula ganglionar de la retina del sujeto.

[0012] La presente invención también proporciona un envase, que comprende:

a) una primera composición farmacéutica que comprende una cantidad de pridopidina; y
b) las instrucciones de uso de la composición farmacéutica para tratar a un sujeto que padece una enfermedad ocular neurodegenerativa.

[0013] La presente invención también proporciona un envase terapéutico para administrar a -o para usar en la administración a- un sujeto que padece una enfermedad ocular neurodegenerativa, que comprende:

a) una o más dosis unitarias, de manera que cada una de las mencionadas dosis unitarias comprende una cantidad de pridopidina, y de manera que la cantidad de la mencionada pridopidina en la mencionada dosis unitaria es eficaz, tras la administración al mencionado sujeto, para tratar al sujeto, y
b) un recipiente farmacéutico terminado, de manera que el mencionado recipiente contiene la mencionada dosis unitaria o las mencionadas dosis unitarias, y de manera que el mencionado recipiente además contiene o comprende un etiquetado que explica el uso del mencionado envase en el tratamiento del mencionado sujeto.

[0014] La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad de pridopidina para tratar a un sujeto que padece una enfermedad ocular neurodegenerativa.

[0015] La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad de pridopidina que se usa en el tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad ocular neurodegenerativa.

[0016] La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende pridopidina que se usa en una terapia combinada junto con una composición farmacéutica que comprende un segundo agente para el tratamiento de una enfermedad ocular neurodegenerativa.

[0017] La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad de pridopidina que se usa en el tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad ocular neurodegenerativa como terapia complementaria o en combinación con un segundo agente para el tratamiento de una enfermedad ocular neurodegenerativa.

[0018] La presente invención también proporciona una composición farmacéutica en una forma de dosificación unitaria que es útil para tratar a un sujeto que padece una enfermedad ocular neurodegenerativa y que comprende una cantidad de pridopidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de manera que la cantidad de la mencionada pridopidina en la mencionada composición es eficaz -tras administrar al mencionado sujeto una o más de las mencionadas formas de dosificación unitarias de la mencionada composición- para tratar al sujeto.

[0019] Asimismo, se proporciona pridopidina para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad ocular neurodegenerativa.

[0020] En el presente documento se proporciona pridopidina para fabricar un medicamento que se usa en el tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad ocular neurodegenerativa.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0021] Las figuras son fotografías de secciones oculares teñidas con Brn-3a. En todas las figuras, los tres recuadros superiores son secciones representativas de ojos sanos teñidos con Brn-3a y los tres recuadros inferiores son secciones representativas de ojos tratados con una inyección de solución salina hipertónica (HSI) y teñidos con Brn-3a.

Figura 1: Imágenes representativas de inmunotinción de anticuerpos de células ganglionares: Brn-3a para el Grupo 1 - ddH₂O.

Figura 2: Imágenes representativas de inmunotinción de anticuerpos de células ganglionares: Brn-3a para el Grupo 2 - pridopidina 3 mg/kg.

Figura 3: Imágenes representativas de inmunotinción de anticuerpos de células ganglionares: Brn-3a para el Grupo 3 - pridopidina 30 mg/kg.

Figura 4: Imágenes representativas de inmunotinción de anticuerpos de células ganglionares: Brn-3a para el Grupo 4 - pridopidina 60 mg/kg.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0022] La presente invención proporciona un método para tratar a un sujeto que padece una enfermedad ocular neurodegenerativa que incluye administrar al sujeto una cantidad de pridopidina que es eficaz para tratar al sujeto.

[0023] En una realización, la administración de pridopidina es eficaz para reducir o inhibir un síntoma de la enfermedad ocular neurodegenerativa del sujeto.

[0024] En una realización, la enfermedad ocular neurodegenerativa se selecciona de un grupo que incluye el glaucoma, la degeneración macular relacionada con la edad, la neuropatía óptica y la retinitis pigmentosa.

[0025] En una realización, la enfermedad ocular neurodegenerativa es el glaucoma. En otra realización, la enfermedad ocular neurodegenerativa es la degeneración macular asociada a la edad húmeda ('DMAE húmeda') o la degeneración macular asociada a la edad seca ('DMAE seca'). En otra realización adicional, la enfermedad ocular neurodegenerativa es la neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON).

[0026] En una realización, el síntoma es el daño en las células ganglionares de la retina o la pérdida de células ganglionares de la retina.

[0027] En una realización, el método incluye reducir la pérdida o el daño de las células ganglionares de la retina del sujeto.

[0028] En una realización, la cantidad de pridopidina es eficaz para reducir o prevenir el daño o la pérdida de las células ganglionares de la retina del sujeto. En otra realización, la pérdida de células ganglionares de la retina se reduce al menos un 10 %, al menos un 20 %, al menos un 30 %, al menos un 40 % o al menos un 50 %. En otra realización adicional, la pérdida de células ganglionares de la retina se reduce en más del 50 %, más del 60 %, más del 70 % o más del 80 %.

[0029] En una realización, el tratamiento comprende mejorar la viabilidad de las células ganglionares de la retina del paciente en más del 50 %, más del 60 %, más del 70 % o más del 80 %.

[0030] En otra realización, el tratamiento comprende reducir la pérdida de células ganglionares de la retina del paciente en más del 50 %, más del 60 %, más del 70 % o más del 80 %.

[0031] La presente invención también proporciona un método para prevenir o reducir el daño o la pérdida de las células ganglionares de la retina de un sujeto, que incluye administrar al sujeto una cantidad de pridopidina que es eficaz para prevenir o reducir el daño o la pérdida de las células ganglionares de la retina del sujeto. En una realización, la cantidad de pridopidina es eficaz para mejorar la viabilidad de las células ganglionares de la retina de un sujeto. En otra realización, la cantidad de pridopidina es eficaz para proteger una célula ganglionar de la retina frente a la muerte celular en el sujeto. En algunas realizaciones, la muerte celular está inducida por una presión intraocular elevada.

[0032] En otra realización, el tratamiento comprende ralentizar la progresión de la enfermedad neurodegenerativa del ojo del sujeto. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende ralentizar la progresión de la pérdida del campo visual hacia la ceguera en un paciente que padece glaucoma. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende prevenir la ceguera en un paciente que padece glaucoma.

[0033] En una realización, la pridopidina es clorhidrato de pridopidina.

[0034] Para los métodos y usos desvelados en el presente documento, la vía de administración puede ser, por ejemplo, oral. Las vías de administración también se pueden clasificar en función de que el efecto sea local (por ejemplo, en la administración tópica) o sistémico (por ejemplo, en la administración enteral o parenteral). La expresión 'administración local', tal y como se utiliza en el presente documento, hace referencia a la administración de un compuesto o composición directamente en el lugar en el que se desea su acción, y excluye específicamente la administración sistémica. La 'administración tópica' de un compuesto o composición, tal y como se utiliza en el presente documento, es la aplicación del compuesto o composición en superficies corporales como la piel o las membranas mucosas, como los ojos. La 'administración ocular', tal y como se utiliza en el presente documento, es la aplicación de un compuesto o composición en el ojo de un sujeto o en la piel alrededor del ojo (piel periocular) o la mucosa alrededor del ojo, específicamente la conjuntiva de un sujeto, es decir, la administración local. Los ejemplos de administración ocular incluyen la administración tópica directamente en el ojo, la aplicación tópica en el párpado o

la inyección en una porción del ojo o la cuenca del ojo. Además, una 'composición farmacéutica ocular', tal y como se utiliza en el presente documento, es una composición farmacéutica formulada para su administración ocular. La cantidad de pridopidina y las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar mediante administración oral, administración tópica, administración sistémica, administración local o administración ocular.

[0035] En una realización, la pridopidina se administra mediante administración sistémica. En algunas realizaciones, la pridopidina se administra mediante administración oral.

[0036] En otra realización, la pridopidina se administra en forma de un aerosol, un polvo inhalable, un compuesto inyectable, un líquido, un gel, una crema, un sólido, una cápsula o un comprimido.

[0037] En una realización, la pridopidina se administra mediante administración local en el ojo. En otra realización, la pridopidina se administra mediante administración tópica. En otra realización adicional, la pridopidina se administra mediante administración intraocular, periocular u ocular. En algunas realizaciones, la pridopidina se administra en forma de un líquido, un gel, una crema o una lente de contacto.

[0038] En otra realización, la pridopidina se administra directamente en el ojo de un sujeto, por ejemplo como gotas para los ojos, una inyección de depósito intraocular, geles para los ojos, un comprimido que se introduce en la conjuntiva, o una lente cargada con pridopidina. En una realización, se administra clorhidrato de pridopidina en el ojo del sujeto.

[0039] En una realización, la pridopidina forma parte de una formulación que es adecuada para administrarse mediante gotas oculares. Las gotas oculares pueden estar en forma de líquido o gel, preferiblemente en forma de líquido. Cuando la pridopidina se administra tópicamente en el ojo en forma de líquido o gel, se requiere una cantidad menor de pridopidina para producir el mismo efecto clínico que la administración sistémica de pridopidina.

[0040] En una realización, la cantidad de pridopidina administrada sistémicamente es de 22,5 mg/día-315 mg/día, 90 mg/día-315 mg/día, 90-250 mg/día o 90-180 mg/día. En otra realización, la cantidad de pridopidina administrada es de aproximadamente 22,5 mg/día, aproximadamente 45 mg/día, aproximadamente 67,5 mg/día, aproximadamente 90 mg/día, aproximadamente 100 mg/día, aproximadamente 112,5 mg/día, aproximadamente 125 mg/día, aproximadamente 135 mg/día, aproximadamente 150 mg/día, aproximadamente 180 mg/día, aproximadamente 200 mg/día, aproximadamente 225 mg/día, aproximadamente 250 mg/día o aproximadamente 315 mg/día.

[0041] En una realización, la cantidad de pridopidina administrada sistémicamente en una dosis es de aproximadamente 22,5 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 67,5 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 112,5 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg o aproximadamente 315 mg.

[0042] En otra realización, la pridopidina se administra directamente en el ojo de un sujeto. En algunas realizaciones, la pridopidina se formula para su administración directa en el ojo, por ejemplo su administración tópica en el ojo, por ejemplo como gotas para los ojos, y la pridopidina se prepara con un rango de dosis de 0,1 mg a 50 mg, o de 0,2 mg a 20 mg.

[0043] En una realización, la cantidad de pridopidina administrada localmente es de 0,1 mg/día - 50 mg/día o de 0,2 mg/día - 20 mg/día. En otra realización, la cantidad de pridopidina administrada localmente en una dosis es de 0,1 mg - 50 mg o de 0,2 mg - 20 mg.

[0044] En una realización, la pridopidina se administra periódicamente.

[0045] En una realización, la pridopidina se administra diariamente.

[0046] En otra realización, la pridopidina se administra más a menudo que una vez al día o menos a menudo que una vez al día. En una realización, la pridopidina se administra más a menudo que una vez al día, por ejemplo dos o tres veces al día. En otra realización, la pridopidina se administra con menos frecuencia que una vez al día, por ejemplo cada dos días o una vez por semana.

[0047] En una realización, la administración periódica de pridopidina continúa durante al menos 3 días, más de 30 días, más de 42 días, 8 semanas o más, al menos 12 semanas, al menos 24 semanas, más de 24 semanas, o 6 meses o más. En algunas realizaciones, por ejemplo en el tratamiento de un sujeto con glaucoma, el tratamiento es un tratamiento crónico, con una administración periódica de pridopidina durante más de 12 meses, más de 18 meses o más de 24 meses.

[0048] En una realización, el sujeto es un paciente humano.

[0049] En una realización, el método también comprende la administración de un segundo agente para el tratamiento de la enfermedad ocular neurodegenerativa. En otra realización, el segundo agente es un antagonista β -adrenérgico, un agonista adrenérgico, un análogo de prostaglandina agonista parasimpaticomimético o un inhibidor de la anhidrasa carbónica.

[0050] En otra realización, el segundo agente reduce la presión intraocular elevada de un sujeto. En otra realización adicional, el segundo agente es un agonista de la prostaglandina, un betabloqueante, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, un agonista alfa o una combinación de los mismos. En otra realización adicional, el segundo agente es latanoprost, bimatoprost, travoprost oftálmico, unoprostona oftálmica, tafluprost, Betaxolol oftálmico, Carteolol, timolol, levobunolol, metipranolol, Dorzolamida, brinzolamida, acetazolamida, metazolamida, brimonidina, Apraclonidina o una combinación de los mismos.

[0051] En una realización, al sujeto se le administra una combinación de dosis fija que comprende pridopidina y el segundo agente.

[0052] La presente invención también proporciona un envase, que comprende:

a) una primera composición farmacéutica que comprende una cantidad de pridopidina; y

b) las instrucciones de uso de la composición farmacéutica para tratar a un sujeto que padece una enfermedad ocular neurodegenerativa.

[0053] En una realización, el paquete también comprende una segunda composición farmacéutica que comprende una cantidad de un segundo agente para el tratamiento de una enfermedad ocular neurodegenerativa, de manera que las instrucciones explican el uso de la primera composición farmacéutica y la segunda composición farmacéutica conjuntamente para tratar a un sujeto que padece una enfermedad ocular neurodegenerativa.

[0054] En una realización, la cantidad de pridopidina y la cantidad del segundo agente se preparan para administrarse simultáneamente, conjuntamente o al mismo tiempo.

[0055] La presente invención también proporciona un envase terapéutico para administrarse a -o para usarse en la administración a- un sujeto que padece una enfermedad ocular neurodegenerativa, que comprende:

a) una o más dosis unitarias, de manera que cada una de las mencionadas dosis unitarias comprende una cantidad de pridopidina, y de manera que la cantidad de la mencionada pridopidina en la mencionada dosis unitaria es eficaz, tras su administración al mencionado sujeto, para tratar al sujeto, y

b) un recipiente farmacéutico terminado, de manera que el mencionado recipiente contiene la mencionada dosis unitaria o las mencionadas dosis unitarias, y de manera que el mencionado recipiente además contiene o comprende un etiquetado que explica el uso del mencionado envase en el tratamiento del mencionado sujeto.

[0056] En una realización, el paquete terapéutico también comprende una cantidad de un segundo agente para el tratamiento de la enfermedad ocular neurodegenerativa, de manera que las respectivas cantidades de la mencionada pridopidina y el mencionado segundo agente para el tratamiento de la enfermedad ocular neurodegenerativa en la mencionada dosis unitaria son eficaces, tras su administración simultánea al mencionado sujeto, para tratar al sujeto.

[0057] La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad de pridopidina para tratar a un sujeto que padece una enfermedad ocular neurodegenerativa.

[0058] La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad de pridopidina que se usa en el tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad ocular neurodegenerativa.

[0059] En una realización, la composición farmacéutica también comprende una cantidad de un segundo agente para el tratamiento de una enfermedad ocular neurodegenerativa.

[0060] En una realización, la pridopidina y el segundo agente se preparan para administrarse simultáneamente, conjuntamente o al mismo tiempo.

[0061] La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende pridopidina para su uso en una terapia combinada junto con una composición farmacéutica que comprende un segundo agente para el tratamiento de una enfermedad ocular neurodegenerativa.

[0062] La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad de pridopidina que se usa en el tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad ocular neurodegenerativa como terapia complementaria o en combinación con un segundo agente para el tratamiento de una enfermedad ocular

neurodegenerativa.

[0063] En una realización, la cantidad de pridopidina presente en la composición farmacéutica es de aproximadamente 22,5 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 67,5 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 112,5 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg o aproximadamente 315 mg.

[0064] En una realización, la cantidad de pridopidina presente en la composición farmacéutica es de 0,1 mg a 50 mg, o de 0,2 mg a 20 mg.

[0065] La presente invención también proporciona una composición farmacéutica en una forma de dosificación unitaria que es útil para tratar a un sujeto que padece una enfermedad ocular neurodegenerativa y que comprende una cantidad de pridopidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de manera que la cantidad de la mencionada pridopidina en la mencionada composición es eficaz, tras administrar al mencionado sujeto una o más de las mencionadas formas de dosificación unitarias de la mencionada composición, para tratar al sujeto.

[0066] La invención también proporciona una composición farmacéutica ocular que comprende una cantidad de pridopidina y un excipiente farmacéuticamente aceptable que es adecuado para administrarse en el ojo.

[0067] En una realización, la composición farmacéutica ocular también comprende un segundo agente para el tratamiento de la enfermedad ocular neurodegenerativa. En una realización, el segundo agente para el tratamiento de la enfermedad ocular neurodegenerativa es un agente antiglaucoma.

[0068] En otra realización, la cantidad de pridopidina presente en la composición farmacéutica ocular es de 0,1 mg a 50 mg, o de 0,2 mg a 20 mg.

[0069] En una realización, la composición farmacéutica ocular está en forma de líquido. En algunas realizaciones, la concentración de pridopidina en la composición farmacéutica ocular es del 0,0001 al 10,0 % p/v, del 0,001 al 5 % p/v, del 0,01 al 1 % p/v, o del 0,1 % al 10 % p/v.

[0070] La invención también proporciona la composición farmacéutica ocular para su uso en el tratamiento de una enfermedad ocular neurodegenerativa en un sujeto.

[0071] Además, la invención proporciona unas gotas para los ojos que comprenden la composición farmacéutica. Adicionalmente, la invención proporciona un recipiente que contiene gotas para los ojos y la composición farmacéutica.

[0072] La invención también proporciona unas gotas para los ojos o un recipiente que contiene gotas para los ojos para su uso en los métodos de la presente invención.

[0073] Asimismo, se proporciona pridopidina para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad ocular neurodegenerativa.

[0074] En el presente documento se proporciona pridopidina para fabricar un medicamento que se usa en el tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad ocular neurodegenerativa.

Términos

[0075] Tal y como se utiliza en el presente documento, y a menos que se indique lo contrario, cada uno de los siguientes términos tiene la definición que se especifica a continuación.

[0076] Tal y como se utiliza en el presente documento, la 'pridopidina' es una base de pridopidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, así como sus derivados, por ejemplo una versión enriquecida en deuterio de la pridopidina y las sales.

[0077] Una 'sal del mismo/de la misma' es una sal de los presentes compuestos, que se han modificado preparando sales ácidas o básicas de los compuestos. Así, la expresión 'sal farmacéuticamente aceptable' se refiere a las sales de adición de bases o ácidos orgánicos e inorgánicos, relativamente no tóxicas, de los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, un método para preparar una de estas sales consiste en tratar un compuesto de la presente invención con una base inorgánica.

[0078] Tal y como se utiliza en el presente documento, 'una enfermedad ocular neurodegenerativa' es una enfermedad que implica la degeneración de las células neurosensoriales del ojo y/o del nervio óptico, lo que incluye específicamente las células retinianas y/o sus axones. Las células neurosensoriales incluyen las células ganglionares de la retina, las células del epitelio pigmentario de la retina, los conos, los bastones y todos los demás

tipos de células neuronales o gliales de la retina. Los ejemplos de enfermedades oculares neurodegenerativas incluyen el glaucoma, la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), incluida la DMAE húmeda y seca, todas las variantes de retinitis pigmentosa, la neuropatía óptica, incluida -entre otras- la neuropatía óptica isquémica (ION), la neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON), y las retinopatías, incluida -por ejemplo- la retinopatía de Stargardt.

[0079] En algunas realizaciones, la enfermedad ocular neurodegenerativa es el glaucoma, incluidas todas las formas clínicas de glaucoma, por ejemplo el glaucoma primario o el glaucoma secundario. Un glaucoma primario es, por ejemplo, el glaucoma primario de ángulo abierto (POAG), el glaucoma de tensión normal (NTG), el glaucoma primario de ángulo cerrado (PACG), el glaucoma agudo de ángulo cerrado (AACG) o el glaucoma de ángulo cerrado (ACG). Un glaucoma secundario es, por ejemplo, el glaucoma por pseudoexfoliación, el glaucoma pigmentario, el glaucoma neovascular, el glaucoma inducido por esteroides y el glaucoma refractario al tratamiento.

[0080] Tal y como se utiliza en el presente documento, una 'cantidad' o 'dosis' de pridopidina medida en miligramos hace referencia a los miligramos de pridopidina (4-[3-(metilsulfonil)fenil]-1-propil-piperidina) presente en una preparación, independientemente de la forma de la preparación. Por ejemplo, si una dosis unitaria contiene "90 mg de pridopidina", significa que la cantidad de pridopidina presente en una preparación es de 90 mg, independientemente de la forma de la preparación. Así, cuando está en forma de sal, por ejemplo el clorhidrato de pridopidina, el peso de la forma salina necesario para proporcionar una dosis de 90 mg de pridopidina será mayor que 90 mg debido a la presencia de la sal.

[0081] Tal y como se utiliza en el presente documento, una 'dosis unitaria' o una 'forma de dosificación unitaria' es una sola entidad de administración de fármacos.

[0082] Tal y como se utiliza en el presente documento, en lo referente a un valor o rango numérico, 'aproximadamente' significa \pm un 10 % del valor o rango numérico mencionado o reivindicado.

[0083] Tal y como se utiliza en el presente documento, cuando se refiere a una cantidad de pridopidina, 'eficaz' hace referencia a la cantidad de pridopidina que es suficiente para producir una respuesta terapéutica deseada. La eficacia puede medirse, por ejemplo, en base a una menor pérdida o daño de las células ganglionares de la retina.

[0084] 'Administrar al sujeto' o 'administrar al paciente (humano)' significa proporcionar, dispensar o aplicar medicamentos, fármacos o remedios a un sujeto/paciente para aliviar, curar o reducir los síntomas asociados con una enfermedad, por ejemplo una enfermedad patológica. La administración puede ser una administración periódica. Tal y como se utiliza en el presente documento, una 'administración periódica' es una administración repetida/recurrente separada por un período de tiempo. Preferiblemente, el período de tiempo entre las administraciones es constante cada cierto tiempo. La administración periódica puede incluir una administración -por ejemplo- una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana, etc.

[0085] Tal y como se utiliza en el presente documento, 'un excipiente farmacéuticamente aceptable y adecuado para su administración en el ojo' incluye cualquier excipiente que se sabe o se espera que sea adecuado para administrarse directamente en el ojo.

[0086] Los excipientes (o aditivos) que se usan normalmente en la formulación de gotas oculares se pueden usar junto con pridopidina. Los excipientes pueden incluir conservantes, incluidas las sales de amonio cuaternario como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y similares; compuestos catiónicos como gluconato de clorhexidina y similares; p-hidroxibenzoatos como p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo y similares; compuestos alcohólicos como clorobutanol, alcohol bencílico y similares; deshidroacetato de sodio; timerosal; ácido sórbico; y similares (Patente de EE. UU. n.º 6,114,319). Una formulación que es adecuada para administrarse mediante gotas oculares puede incluir un tampón, como acetatos tales como acetato de sodio y similares, fosfatos como dihidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de disodio, dihidrogenofosfato de potasio, hidrogenofosfato de dipotasio y similares, ácido aminocaproico, sales de aminoácidos como glutamato de sodio y similares, ácido bórico y sales del mismo, ácido cítrico y sales del mismo, y similares (Patente de EE. UU. n.º 6,114,319). Una formulación que es adecuada para administrarse mediante gotas oculares puede incluir excipientes, como un estabilizador, un antioxidante, un agente de ajuste del pH, un agente quelante, un espesante y similares (Patente de EE. UU. n.º 6,114,319). Los ejemplos de antioxidantes incluyen los siguientes: ácido ascórbico y sus sales, tiosulfato de sodio, hidrogenosulfito de sodio, tocoferol, tiosulfato de sodio, hidrogenosulfito de sodio, ácido pirúvico y sus sales, y similares (Patente de EE. UU. n.º 6,114,319). Los ejemplos de agentes quelantes incluyen los siguientes: edetato de sodio, ácido cítrico y sus sales, y similares (Patente de EE. UU. n.º 6,114,319). Los ejemplos de agentes de ajuste del pH incluyen los siguientes: ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, hidróxido de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, ácido sulfúrico, amoníaco acuoso y similares (Patente de EE. UU. n.º 6,114,319). El pH de la formulación que es adecuada para administrarse mediante gotas oculares puede estar en cualquier punto dentro de un rango oftalmológicamente aceptable, por ejemplo entre un pH 5.0 y un pH 8.0. Cuando la pridopidina se va a administrar mediante gotas oculares o colirios, es preferible preparar la formulación de modo que la concentración de pridopidina sea de un 0,0001 % a un 10,0 % p/v.

Sales farmacéuticamente aceptables

[0087] Los compuestos activos que se usan de acuerdo con la invención pueden proporcionarse en cualquier forma que sea adecuada para la administración prevista. Las formas adecuadas incluyen las sales farmacéuticamente -es decir, fisiológicamente- aceptables y las formas previas o profármacos del compuesto de la invención.

[0088] Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitaciones, las sales de adición de ácidos orgánicos e inorgánicos no tóxicos como el clorhidrato, el bromhidrato, el nitrato, el perclorato, el fosfato, el sulfato, el formiato, el acetato, el aconato, el ascorbato, el bencenosulfonato, el benzoato, el cinamato, el citrato, el embonato, el enantato, el fumarato, el glutamato, el glicolato, el lactato, el maleato, el malonato, el mandelato, el metanosulfonato, el naftaleno-2-sulfonato, el ftalato, el salicilato, el sorbato, el estearato, el succinato, el tartrato, el tolueno-p-sulfonato y similares. Estas sales pueden formarse mediante procedimientos bien conocidos y descritos en la técnica de este campo.

Composiciones farmacéuticas

[0089] Si bien los compuestos que se usan de acuerdo con la invención pueden administrarse en forma de compuesto bruto, se prefiere introducir los ingredientes activos -opcionalmente en forma de sales fisiológicamente aceptables- en una composición farmacéutica junto con uno o más adyuvantes, excipientes, vehículos, tampones, diluyentes y/u otros auxiliares farmacéuticos habituales.

[0090] En una realización, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos activos o las sales farmacéuticamente aceptables -o derivados de los mismos- junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables de los mismos y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos conocidos y utilizados en la técnica de este campo. El o los vehículos deben ser 'aceptables', en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no resultar perjudiciales para el receptor de la misma.

[0091] Las composiciones y técnicas generales para fabricar formas de dosificación que son útiles para la presente invención se describen en las siguientes referencias: '7 Modern Pharmaceuticals', Capítulos 9 y 10 (Banker & Rhodes, Editores, 1979); 'Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets' (Lieberman et al., 1981); Ansel, 'Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms', 2ª edición (1976); 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 17ª ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, EE. UU, 1985); 'Advances in Pharmaceutical Sciences' (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); 'Advances in Pharmaceutical Sciences', Vol 7 (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); 'Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms' ('Drugs and the Pharmaceutical Sciences', Serie 36; James McGinity, Ed., 1989); 'Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences', Vol. 61 (Alain Rolland, Ed., 1993); 'Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract' ('Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology'; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.); y 'Modern Pharmaceuticals Drugs and the Pharmaceutical Sciences', Vol. 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.). Estas referencias se incorporan íntegramente a la presente solicitud mediante referencia.

[0092] Tal y como se utiliza en el presente documento, el término 'tratar' abarca -por ejemplo- inducir la inhibición, regresión o estasis de una enfermedad o trastorno -por ejemplo, glaucoma- o aliviar, disminuir, suprimir, inhibir, reducir la gravedad de, eliminar o eliminar sustancialmente, o mejorar un síntoma de la enfermedad o trastorno. El tratamiento también comprende proporcionar neuroprotección a una célula ocular, por ejemplo una célula ganglionar de la retina de un sujeto. En el presente documento se desvela la actividad 'neuroprotectora' de la pridopidina. La neuroprotección comprende la protección de las neuronas, por ejemplo CGR, contra las lesiones o la muerte, o b) la mejora de la función neuronal, por ejemplo de las CGR. Tal y como se utiliza en el presente documento, el término 'neuroprotección' hace referencia a reducir, prevenir, atenuar y/o revertir la progresión de la neurodegeneración. Tal y como se utiliza en el presente documento, el término 'neurodegeneración' hace referencia a la pérdida progresiva de neuronas, por ejemplo CGR, por lesiones o la muerte.

[0093] 'Inhibir' la progresión de la enfermedad o las complicaciones de la enfermedad en un sujeto significa prevenir o reducir la progresión de la enfermedad y/o las complicaciones de la enfermedad en el sujeto.

[0094] Un 'síntoma' asociado con el glaucoma incluye cualquier manifestación clínica o de laboratorio asociada con el glaucoma, y no se limita a lo que el sujeto puede sentir u observar.

[0095] Tal y como se utiliza en el presente documento, si un sujeto 'padece' un glaucoma significa que al sujeto se le ha diagnosticado un glaucoma.

[0096] Tal y como se utiliza en el presente documento, un sujeto en el 'punto de partida' es un sujeto antes de la administración de pridopidina en una terapia tal y como se describe en el presente documento.

[0097] Un 'vehículo farmacéuticamente aceptable' es un vehículo o excipiente que es adecuado para usarse en humanos y/o animales sin efectos secundarios adversos indebidos (como toxicidad, irritación o respuesta alérgica) proporcionales a una 'relación beneficio/riesgo' razonable. Puede ser un solvente, un agente de suspensión o un vehículo farmacéuticamente aceptable para administrar los presentes compuestos al sujeto.

[0098] Debe entenderse que, cuando se proporciona un rango de parámetros, la invención también proporciona todos los números enteros dentro de dicho rango y las décimas de los mismos. Por ejemplo, '0,1 mg - 40,0 mg' incluye 0,1 mg, 0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg, etc., hasta 40,0 mg.

[0099] Tal y como se utiliza en el presente documento, la expresión 'combinación de dosis fija' o 'combinación de dosis fijada' hace referencia a un medicamento que comprende dos agentes activos. Normalmente, los dos agentes son muy difíciles de separar mediante métodos fácilmente disponibles para los pacientes. Los ejemplos no limitativos incluyen los comprimidos, las píldoras o las soluciones que comprenden dos agentes.

[0100] En la presente solicitud, cuando se utiliza una expresión comparativa, como "la pérdida de células ganglionares de la retina se reduce en al menos un 10 % en un sujeto", la comparación se hace con respecto a un sujeto que padece una enfermedad análoga, por ejemplo el sujeto de control en un estudio clínico relevante anterior, y no con respecto a un sujeto sano. Por ejemplo, la pérdida de células ganglionares de la retina puede compararse con la pérdida promedio de células ganglionares de la retina en sujetos con enfermedades similares sin un tratamiento con pridopidina. Por lo tanto, el valor de la comparación puede obtenerse en relación con el grupo de placebo de un estudio clínico.

[0101] La combinación de la invención puede formularse para su administración simultánea, separada o secuencial con al menos un portador, aditivo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal y como se describe en el presente documento. Así, la combinación de los dos compuestos activos puede administrarse:

- como una combinación que forma parte de la misma formulación de medicamento, de manera que los dos compuestos activos se administran simultáneamente, o

- como una combinación de dos unidades, cada una con uno de los principios activos, lo que posibilita una administración simultánea, secuencial o separada.

[0102] Tal y como se utiliza en el presente documento, una 'administración simultánea' o administrar 'simultáneamente' significa administrar dos agentes en un espacio de tiempo lo suficientemente cercano para permitir que los efectos terapéuticos individuales de cada agente se superpongan.

[0103] Tal y como se utiliza en el presente documento, un 'complemento' o una 'terapia complementaria' es un conjunto de reactivos que se usan en una terapia, de manera que el sujeto que recibe la terapia comienza un primer régimen de tratamiento con uno o más reactivos antes de comenzar un segundo régimen de tratamiento con uno o más reactivos diferentes además del primer régimen de tratamiento, de tal manera que no todos los reactivos usados en la terapia se inician al mismo tiempo. Por ejemplo, añadir una terapia con pridopidina a un paciente con glaucoma que ya está recibiendo una terapia con gotas oculares para reducir la PIO.

[0104] Para las realizaciones anteriores, se entiende que cada realización desvelada en el presente documento puede aplicarse a cada una de las demás realizaciones desveladas. Por ejemplo, los elementos mencionados en las realizaciones de los métodos se pueden usar en las realizaciones de la composición farmacéutica, el envase y el uso descritas en el presente documento, y viceversa.

[0105] La presente invención podrá entenderse mejor gracias a los detalles de los experimentos que se ofrecen a continuación; ahora bien, los expertos en la técnica de este campo comprenderán que los experimentos específicos que se detallan tan solo ilustran la invención, que se describe más completamente en las reivindicaciones que se ofrecen posteriormente.

DETALLES DE LOS EXPERIMENTOS

Ejemplo 1: Evaluación de la eficacia neuroprotectora de la pridopidina para la supervivencia de las células ganglionares de la retina (CGR) en un modelo de glaucoma en ratas

[0106] El propósito de este estudio es evaluar la eficacia de la pridopidina en la protección contra la hipertensión ocular crónica (OHT) y/o la degeneración de las CGR en un modelo de glaucoma en ratas. La presión intraocular (PIO) se crea inyectando solución salina hipertónica en las venas episclerales de un ojo de una rata marrón noruega. En este modelo ('modelo Morrison'), la degeneración de las CGR se produce en respuesta al aumento de la PIO y a la hipertensión ocular crónica (OHT), algo similar a la etiología en algunos pacientes humanos con glaucoma.

[0107] El estudio incluye 4 grupos (n=8-11 cada uno): Grupo 1 (3 mg/kg de pridopidina oral al día; n=8), Grupo 2

(30 mg/kg de pridopidina oral al día; n=9), Grupo 3 (60 mg/kg de pridopidina oral al día; n=10), y Grupo 4 (vehículo; n=11).

MATERIALES

5

[0108]

Producto de prueba: Clorhidrato de pridopidina en solución acuosa.

10 Producto de control: Clorhidrato de pridopidina al 0% en solución acuosa.

ANIMALES

15 **[0109]** Número y especie: el estudio y los datos especificados de forma general se recogen de ratas pardas noruegas ('Rattus norvegicus'). Se han utilizado ratas históricamente en los modelos de OHT y no existen otros métodos preclínicos alternativos aprobados.

20 **[0110]** Sexo: masculino; rango de peso/edad: aproximadamente 225-450 gramos y al menos 12 semanas de edad (adulto), pesado con una precisión cercana a 0,1 g.

PROCEDIMIENTO

[0111] El producto de control o de prueba se administró por vía oral a cuatro grupos de 8-11 animales.

25 *Administración predosis y selección de animales:*

[0112] Se realizaron observaciones clínicas diariamente. Los animales se pesaron semanalmente antes del inicio de la dosificación.

30 *Exámenes oftálmicos:*

35 **[0113]** Los animales seleccionados para el estudio se examinaron antes de la administración inicial de los productos de prueba o de control para garantizar que ambos ojos estuvieran libres de anomalías, daños y enfermedades. La evaluación del segmento anterior de ambos ojos en todos los animales se realizó y se calificó siguiendo los sistemas de puntuación combinada de Draize y McDonald-Shadduck. La evaluación del segmento posterior se realizó siguiendo la escala de puntuación del segmento posterior para lesiones oculares. En el estudio sólo se utilizaron ratas que no mostraban signos de irritación ocular, defectos oculares o lesión corneal preexistente.

Mediciones de presión intraocular (PIO):

40

[0114] Se midió la PIO de ambos ojos en animales despiertos usando un tonómetro Tono-Pen Vet (Reichert, Inc.; Depew, Nueva York, EE. UU.). Se registraron diez (10) lecturas de PIO de cada ojo y se promediaron. Las mediciones de la PIO se tomaron aproximadamente a la misma hora (por ejemplo, entre las 10 a. m. y las 2 p. m.) en todos los puntos temporales de medición para minimizar la variabilidad circadiana de la PIO. La medición de la PIO inicial se realizó en la Semana -2 (antes de la dosis) (PIO-1). Las córneas se anestesiaron tópicamente con una solución oftálmica de proparacaína-HCl al 0,5% antes de las mediciones de la PIO.

45

Procedimiento de HSI:

50 **[0115]** Se creó el modelo de glaucoma en un ojo por cada animal mediante inyección de solución salina hipertónica (HSI) en las venas episclerales; una inyección por semana durante dos semanas (en las semanas -2 y -1) en el mismo ojo del estudio. Se llevó a cabo una HSI bajo un microscopio quirúrgico. Se expuso una vena episcleral superior o inferior en el ojo con OHT y se colocó un anillo oclisor alrededor del ojo para aislar una vena episcleral. Se inyectaron de cincuenta a quinientos microlitros (50-500 µl) de solución salina hipertónica microfiltrada (NaCl, 1,8-2,0 M) usando una bomba de infusión (Lomir Biomedical; Malone, Nueva York, EE. UU.) en el plexo vascular limbal a través de la vena episcleral del ojo con OHT. Si se utilizó, el anillo oclisor se retiró poco después de la inyección de solución salina. Al menos una semana después de la primera HSI (en la Semana 2), se realizó una segunda HSI en otra vena episcleral del mismo ojo (en la Semana -1). El ojo con inyecciones de solución salina hipertónica se designó como ojo con OHT y el ojo contralateral se designó como ojo sin OHT.

60

Sedación de los animales:

65 **[0116]** Los animales se sedaron con una anestesia adecuada usando 40-80 mg/kg de ketamina y 5-10 mg/kg de xilazina (inyección intramuscular o intraperitoneal), o un 1-3 % de isoflurano (inhalação) antes de la HSI. La superficie de los ojos se trató con eritromicina al 0,5% o un ungüento oftálmico apropiado o una solución salina equilibrada (BSS) durante la HSI. Durante la sedación de los animales, los ojos se mantuvieron húmedos para evitar

que se resacasen. Los animales se mantuvieron calientes hasta que se despertaron, y se devolvieron a las jaulas. Los animales se trataron con buprenorfina 0,02-0,1 mg/kg cada 8-12 horas (SQ o IM) dos veces por tratamiento (24 horas) y el tratamiento se extendió lo que fuera necesario.

5 Administración de las dosis:

[0117] Las ratas se separaron en 4 grupos. Los animales de cada grupo recibieron uno de los cuatro productos siguientes durante el estudio:

10 Grupo 1: Solución de control (vehículo)

Grupo 2: 3 mg/kg de pridopidina oral al día

Grupo 3: 30 mg/kg de pridopidina oral al día

15

Grupo 4: 60 mg/kg de pridopidina oral al día

[0118] Las ratas recibieron diariamente una dosis por vía oral aproximadamente entre las 8 a.m. y las 10 a.m., comenzando el día de la primera HSI y hasta la eutanasia, que fue el último día de la dosificación. El volumen de cada dosis oral fue de 1 ml.

20

Procedimientos posteriores a las dosis:

[0119] Se realizaron observaciones clínicas al menos una vez al día. Además, las observaciones clínicas diarias en la jaula incluyeron -pero sin limitarse a- los cambios en la piel, el pelaje, los ojos y las membranas mucosas, el sistema respiratorio, el sistema circulatorio, el sistema nervioso central autónomo, la actividad somatomotora, la actividad locomotora y el patrón de comportamiento. Se prestó especial atención a las observaciones de signos en el sistema nervioso central (convulsiones, temblores, salivación), la hipersensibilidad y los cambios en las heces y/o la presencia de diarrea.

30

Animales moribundos y muertos:

[0120] Se observó la 'moribundez'/mortalidad de los animales una vez al día como parte de las observaciones clínicas. Los animales cuyo estado hacía improbable que sobrevivieran hasta la siguiente observación debían ser sacrificados de forma compasiva, de manera que se les practicaría una necropsia y se recolectarían sus globos oculares.

35

Mediciones y criterios:

[0121] Los animales se pesaron semanalmente y antes de la eutanasia. Se examinaron ambos ojos semanalmente y antes de la eutanasia, tal y como se ha descrito anteriormente en la sección titulada 'Exámenes oftálmicos'. Las mediciones de la PIO se tomaron una vez por semana, comenzando una semana después de la segunda HSI y antes de la eutanasia, tal y como se ha descrito anteriormente en la sección titulada 'Mediciones de la PIO'. En total se tomaron ocho (8) puntos temporales (IOP-2-IOP5) tras la administración de la HSI. Cada medición de la PIO se realizó aproximadamente a la misma hora todos los días.

45

Sacrificio:

[0122] Los animales fueron sacrificados mediante inhalación de dióxido de carbono al final del estudio. Se enuclearon ambos ojos inmediatamente después del sacrificio de los animales.

50

Preparación de las retinas:

[0123] Ambos ojos se fijaron en fijador de paraformaldehído al 4 % a 4 ± 2 °C durante al menos 24 horas. Las retinas se diseccionaron y se conservaron en solución salina tamponada con fosfato (PBS) hasta la inmunohistofluorescencia.

55

Inmunohistofluorescencia:

[0124] Las retinas se permeabilizaron en PBS-Triton X-100 al 0,5 % mediante congelación a 70 ± 12 °C durante al menos 1 hora, se enjuagaron en PBS-Triton X-100 al 0,5 % fresco y se incubaron durante la noche a 4 ± 2 °C con el anticuerpo primario apropiado (Brn-3a (14A6): catálogo de Santa Cruz Biotechnology, # sc-8429; un marcador de CGR, Pezda, 2005) diluido en tampón de bloqueo (PBS, 2% de suero de burro normal, 2% Triton X-100). Las retinas se lavaron tres veces en PBS-Triton X-100 al 0,5 % y se incubaron a temperatura ambiente durante 2-4 horas con anticuerpos secundarios conjugados con fluorescencia (IgG antirratón (H+L), Alexa Fluor 594, #A21203) diluidos en tampón de bloqueo. Finalmente, después de lavarlas en PBS-Triton X-100 al 0,5% al menos 3 veces, las retinas se

65

enjuagaron y se conservaron en PBS a 4 ± 2 °C para su posterior procesamiento.

Colocación plana de toda la retina:

- 5 **[0125]** Después de la tinción por inmunohistofluorescencia, se realizaron cuatro (4) cortes radiales en la retina y las retinas se colocaron de forma plana con una solución antidifuminante. Los portaobjetos se conservaron a 4 ± 2 °C hasta la visualización y la obtención de imágenes.

Visualización y obtención de imágenes de las CGR:

- 10 **[0126]** Las CGR teñidas de las retinas se visualizaron y se evaluaron mediante un examen microscópico de fluorescencia. Se tomaron imágenes de las CGR teñidas y se seleccionaron dos áreas (una medial y otra distal), que están a una distancia adecuada del centro de la cabeza del nervio óptico, en cada cuadrante de la retina (se toman 8 regiones por retina). Las imágenes de las CGR se guardaron para realizar más cálculos sobre las CGR.

Cálculo de las CGR:

- 15 **[0127]** Las CGR teñidas se contaron usando el software de análisis de imágenes Image J. El número de CGRs se expresa en el número de células por mm².

20 CRITERIOS DE EVALUACIÓN

- 25 **[0128]** Los resultados del estudio se consideraron teniendo en cuenta las observaciones en vida y las observaciones posteriores a la vida y también cualquier observación microscópica.

Criterios de la PIO:

- 30 **[0129]** Para cada punto temporal después de la segunda HSI, la elevación de la PIO se calculó como la diferencia entre el nivel del ojo con OHT y el nivel del ojo normal (ojo sin OHT) o la diferencia de PIO (Δ IO). Los datos se analizaron y se documentaron para ratas que no tenían mediciones de PIO individuales mayores que o iguales que 50 mmHg en los ojos con OHT. Cuando la Δ PIO por animal era igual que o mayor que 6 mmHg, se formó OHT en el animal y se colocó al animal en el estudio. De lo contrario, el animal debía retirarse del estudio. Se excluyeron un total de tres animales debido a una PIO baja después del procedimiento de HSI: uno del grupo de vehículos, uno del grupo de 3 mg/kg y uno del grupo de 60 mg/kg.

- 35 **[0130]** Se promediaron las Δ PIO de las cuatro (4) mediciones de PIO posteriores a la administración de las dosis (IOP-2-IOP-5) y se obtuvo la Δ PIO media para cada animal. Para cada grupo, se seleccionaron ocho (8) animales con una elevación sostenida de la PIO en el ojo con OHT de entre un 'pool' más grande y los grupos se emparejaron para la Δ PIO media. Sólo se evaluó la neurodegeneración en animales con una PIO reducida. Otros animales se retiraron del estudio.

- 40 **[0131]** Se analizaron y se documentaron los datos de las ratas que no tenían mediciones de PIO individuales superiores a 50 mmHg en los ojos con OHT. Si una medición de PIO individual en los ojos con OHT era superior a 50 mmHg, el animal debía retirarse del estudio.

- 45 **[0132]** Se calculó el porcentaje (%) de pérdida de CGRs en las retinas con OHT en comparación con los recuentos de CGRs en la retina sin OHT del mismo animal usando la siguiente fórmula: $[100 - (100 \times \text{OHT} / \text{Recuentos medios de CGRs sin OHT por retina})]$. Los recuentos de CGRs en cada retina sin OHT se consideraron del 100 % para ese animal. Los animales del grupo de control (vehículos) tuvieron al menos un 20 % de pérdida (un 43 %, ver la Tabla 1 de más adelante), validando así el modelo.

Análisis de datos:

- 50 **[0133]** Inicialmente se usó ANOVA unidireccional para corregir las diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Si había una relevancia estadística, los datos de los grupos de prueba se compararon adicionalmente con los datos del grupo de control usando pruebas de comparación múltiple de Dunnett.

- 55 **[0134]** También se pueden realizar otras pruebas estadísticas alternativas o adicionales. Cualquier diferencia entre los animales de control y de prueba se consideró estadísticamente significativa sólo si la probabilidad de que las diferencias se debieran al azar era igual que o menor que un 5% ($p \leq 0,05$; dos colas). El análisis estadístico se realizó utilizando Minitab, Minitab Inc, Stat College, Pensilvania, EE. UU. Cualquier diferencia significativa se evaluó adicionalmente para determinar su relevancia biológica en comparación con la literatura y los datos históricos.

60 RESULTADOS/CONCLUSIÓN

- 65 **[0135]** Se llevó a cabo un estudio piloto durante 14 días con la dosis más alta de pridopidina para evaluar el efecto

de la pridopidina sobre la presión intraocular. La pridopidina por sí sola no redujo la PIO.

[0136] En el estudio primario, el tratamiento con pridopidina comenzó el día de la HSI y continuó durante 41 días. La PIO se midió semanalmente para asegurarse de que se mantenía.

[0137] El día 41 se sacrificó a las ratas y se fijó la retina (de ambos ojos). El número de CGRs se contó en 8 secciones histológicas para cada retina. Los resultados, medidos como el porcentaje (%) de pérdida de células ganglionares de la retina, se muestran en la Tabla 1 y en las Figuras 1-4.

[0138] Las imágenes de la retina se evaluaron mediante un examen microscópico de fluorescencia confocal. Se contó el número de CGRs viables (teñidas con anti Brn-3a). El porcentaje de pérdida de CGRs en las retinas con OHT se calculó en comparación con los recuentos de CGRs en las retinas sin OHT del mismo animal utilizando la siguiente fórmula: $(100 - (100 \times \text{OHT} / \text{recuentos medios de CGRs sin OHT por retina}))$. Los recuentos de CGRs en cada retina sin OHT se consideraron del 100% para ese animal.

[0139] En la Figura 1, en el ojo enfermo (recuadro inferior) hay recuentos de células viables (puntos brillantes) significativamente menores que en los ojos sanos (recuadros superiores). Hubo una pérdida de CGRs del 43 % en el ojo tratado con HSI en comparación con los ojos sanos.

[0140] En la Figura 2, en los ojos enfermos (recuadro inferior) tratados con un tratamiento bajo en pridopidina hay sólo un 25 % de pérdida de CGRs.

[0141] En la Figura 3, en los ojos enfermos (recuadro inferior) tratados con 30 mg/kg de pridopidina hay sólo un 21% de pérdida de CGRs.

[0142] En la Figura 4, en los ojos enfermos (recuadro inferior) tratados con 60 mg/kg de pridopidina hay sólo un 7% de pérdida de CGRs.

Tabla 1: Pérdida media de CGRs (%) por grupo

Grupo	Pérdida media de CGRs (%) por grupo	STDEV	# de animales por grupo	Prueba-T
Vehículo	43 %	19	11	
Pridopidine 3 mg/kg	25 %	21	8	0,068
Pridopidine 30 mg/kg	21 %	18	9	0,019
Pridopidine 60 mg/kg	7 %	30	10	0,005

[0143] Los datos muestran una buena neuroprotección de las CGRs con 3, 30 y 60 mg/kg de pridopidina, y una neuroprotección estadísticamente significativa de las CGRs con 30 y 60 mg/kg de pridopidina.

[0144] La pridopidina tuvo un efecto positivo en el modelo de glaucoma en ratas.

[0145] En comparación con las ratas del grupo de control, las ratas que recibieron pridopidina (mediante administración oral) presentaron una viabilidad de CGRs mejorada y una menor pérdida de CGRs.

[0146] Además, el examen histológico del nervio óptico mostró una degeneración axonal significativamente menor en las ratas tratadas con pridopidina. Los axones de las células ganglionares de la retina, que forman el nervio óptico, degeneran como consecuencia de la muerte de las células ganglionares de la retina. A medida que mueren más CGRs, mueren más axones, lo que hace que el nervio óptico se vuelva más atrófico.

[0147] La pridopidina no tuvo efectos sobre la presión intraocular. Los animales tratados con pridopidina presentaron una viabilidad de CGRs significativamente mayor y una disminución de la pérdida de CGRs en función de la dosis.

[0148] La pridopidina presenta un efecto positivo en el modelo de glaucoma en ratas del Ejemplo 1 de más arriba. En comparación con las ratas del grupo de control, que presentan una pérdida de CGRs del 43%, las ratas que reciben pridopidina (3, 30 y 60 mg/kg por administración oral) presentan una pérdida de CGRs del 24%, el 21% y el 7%, respectivamente. La pérdida de CGRs en el modelo mejoró significativamente con el tratamiento de pridopidina

a 30 mg/kg ($p < 0,05$) y a 60 mg/kg ($p < 0,01$).

Ejemplo 2: Administración tópica de pridopidina

5 **[0149]** El modelo de glaucoma en ratas del ejemplo 1 se lleva a cabo tal y como se ha descrito anteriormente, con la excepción de que la pridopidina se administra tópicamente en el ojo tratado con HSI de las ratas de los grupos 2, 3 y 4 en lugar de administrarse por vía oral. La cantidad de pridopidina administrada a las ratas del grupo 4 es mayor que la cantidad de pridopidina administrada a las ratas del grupo 3, y la cantidad de pridopidina administrada a las ratas del grupo 3 es mayor que la cantidad de pridopidina administrada a las ratas del grupo 2. De manera similar al
10 Ejemplo 1, no se administra pridopidina a las ratas del grupo 1. La pridopidina aumenta significativamente la viabilidad de las CGRs y reduce la pérdida de las CGRs en función de la dosis en los grupos 2, 3 y 4 en comparación con el grupo 1.

Ejemplo 3: Terapia combinada

15 **[0150]** El modelo de glaucoma en ratas del Ejemplo 1 se lleva a cabo tal y como se ha descrito anteriormente, con la excepción de que, además de la pridopidina oral, las ratas de cada uno de los Grupos 1, 2, 3 y 4 también se tratan diariamente con gotas oculares reductoras de la PIO aproximadamente entre las 8 a.m. y las 10 a. m. a partir del día de la primera HSI y hasta la eutanasia, que es el último día de la dosificación. Esta administración periódica de pridopidina -en combinación con gotas oculares reductoras de la PIO- a las ratas de este modelo proporciona una mayor eficacia (proporciona al menos un efecto aditivo o más de un efecto aditivo) en el tratamiento de las ratas que cuando la pridopidina se administra sola o cuando las gotas oculares reductoras de la PIO se administran solas (con la misma dosis). La terapia combinada también proporciona eficacia (proporciona al menos un efecto aditivo o más de un efecto aditivo) en el tratamiento de las ratas, sin efectos secundarios adversos indebidos y sin afectar a la
20 seguridad del tratamiento.

[0151] La terapia combinada proporciona una ventaja clínicamente significativa y es más eficaz (proporciona al menos un efecto aditivo o más de un efecto aditivo) para tratar al paciente que cuando se administran solas la pridopidina o las gotas oculares reductoras de la PIO (con la misma dosis) de la siguiente manera:

- 30 1. La terapia combinada es más eficaz (proporciona un efecto aditivo o más de un efecto aditivo) para aumentar la viabilidad de las CGRs en los grupos 2, 3 y 4 en comparación con el grupo 1.
2. La terapia combinada es más eficaz (proporciona un efecto aditivo o más de un efecto aditivo) para reducir la pérdida de CGRs en los grupos 2, 3 y 4 en comparación con el grupo 1.

Ejemplo 4: Evaluación de la eficacia de la pridopidina para tratar a pacientes que padecen glaucoma

40 **[0152]** La administración a largo plazo (por ejemplo, una vez al día o dos veces al día) de pridopidina (oral) es eficaz para tratar a pacientes humanos con glaucoma. La administración a largo plazo (por ejemplo, una vez al día o dos veces al día) de pridopidina es eficaz para reducir un síntoma asociado con el glaucoma del sujeto.

[0153] Una composición de pridopidina como la descrita en el presente documento se administra sistémicamente a un sujeto o tópicamente en el ojo de un sujeto que padece glaucoma. La administración de la composición es eficaz para tratar al sujeto que padece glaucoma. La administración de la composición también es eficaz para reducir un síntoma asociado al glaucoma del sujeto. La administración de la composición es eficaz para reducir el daño en las CGRs y/o la pérdida de CGRs, y evita (parcialmente) una mayor reducción del campo visual del sujeto.

Ejemplo 5: Evaluación de la eficacia de la pridopidina para tratar a pacientes que padecen degeneración macular asociada a la edad (DMAE) seca

50 **[0154]** La administración a largo plazo (por ejemplo, una vez al día o dos veces al día) de pridopidina (oral) es eficaz para tratar a pacientes humanos con DMAE seca. La administración a largo plazo (por ejemplo, una vez al día o dos veces al día) de pridopidina es eficaz para reducir un síntoma asociado con la DMAE seca del sujeto, por ejemplo la agudeza visual. Se atenúa o se detiene la disminución de la agudeza visual que finalmente provoca la ceguera funcional de los pacientes. En algunos pacientes, la agudeza visual se recupera parcialmente. La correlación patológica de la disminución de la agudeza visual es la expansión progresiva del área degenerada de la retina (es decir, la atrofia geográfica), específicamente en la mácula. La progresión significativamente menor del área degenerativa se monitoriza, por ejemplo, mediante una técnica de fluorescencia asistida por ordenador.

60 **[0155]** Una composición de pridopidina como la descrita en el presente documento se administra sistémicamente a un sujeto o tópicamente en el ojo de un sujeto que padece DMAE seca. La administración de la composición es eficaz para tratar al sujeto que padece DMAE seca. La administración de la composición también es eficaz para reducir un síntoma asociado con la DMAE seca del sujeto y para evitar la progresión desde la forma seca de la DMAE a la forma húmeda de la fase tardía.

Ejemplo 6: Evaluación de la eficacia de la pridopidina para tratar a pacientes que padecen degeneración macular asociada a la edad (DMAE) húmeda

[0156] La administración a largo plazo (por ejemplo, una vez al día o dos veces al día) de pridopidina (oral) es eficaz para tratar a pacientes humanos con DMAE húmeda. La administración a largo plazo (por ejemplo, una vez al día o dos veces al día) de pridopidina es eficaz para reducir los síntomas asociados a la DMAE húmeda del sujeto y mejorar la vista.

[0157] Una composición de pridopidina como la descrita en el presente documento se administra sistémicamente a un sujeto o tópicamente en el ojo de un sujeto que padece DMAE húmeda. La administración de la composición es eficaz para tratar al sujeto que padece DMAE húmeda. La administración de la composición también es eficaz para reducir un síntoma asociado a la DMAE húmeda del sujeto.

Ejemplo 7: Evaluación de la eficacia de la pridopidina para tratar a pacientes que padecen retinitis pigmentosa

[0158] La administración periódica (por ejemplo, una vez al día o dos veces al día) de pridopidina (oral) es eficaz para tratar a pacientes humanos con retinitis pigmentosa. La administración periódica (por ejemplo, una vez al día o dos veces al día) de pridopidina es eficaz para reducir un síntoma asociado a la retinitis pigmentosa del sujeto.

[0159] Una composición de pridopidina como la descrita en el presente documento se administra sistémicamente a un sujeto o tópicamente en el ojo de un sujeto que padece retinitis pigmentosa. La administración de la composición es eficaz para tratar al sujeto que padece retinitis pigmentosa. La administración de la composición también es eficaz para reducir un síntoma asociado a la retinitis pigmentosa del sujeto.

Ejemplo 8: Evaluación de la eficacia de la pridopidina para tratar a pacientes que padecen neuropatía óptica

[0160] La administración a largo plazo (por ejemplo, una vez al día o dos veces al día) de pridopidina (oral) es eficaz para tratar a pacientes humanos con neuropatía óptica. La administración a largo plazo (por ejemplo, una vez al día o dos veces al día) de pridopidina es eficaz para reducir un síntoma asociado a la neuropatía óptica del sujeto.

[0161] Una composición de pridopidina como la descrita en el presente documento se administra sistémicamente a un sujeto o tópicamente en el ojo de un sujeto que padece neuropatía óptica. La administración de la composición es eficaz para tratar al sujeto que padece neuropatía óptica. La administración de la composición también es eficaz para reducir un síntoma asociado a la neuropatía óptica del sujeto.

[0162] Tratar a un sujeto que padece neuropatía óptica hereditaria de Leber con pridopidina de la manera que se explica en este ejemplo produce un resultado análogo.

[0163] En cualquiera de los ejemplos mencionados anteriormente, la pridopidina puede administrarse localmente, es decir, mediante gotas oculares directamente en el ojo, y se obtendrán resultados análogos.

REFERENCIAS

[0164]

'Glaucoma', 'Merck Manual of Diagnosis and Therapy' (1999), Merck Research Laboratories, (Whitehouse Station, NJ, EE. UU.), 733-738.

Alward, 'Medical Management of Glaucoma' (N Eng J Med, 1998; 339:1298-1307).

Bakalash et al., 'Resistance of Retinal Ganglion Cells to an Increase in Intraocular Pressure is Immune-dependent', Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002; 43:2648-2653.

Brod et al. (2000) 'Annals of Neurology', 47:127-131.

Cepuma et al. (2000) 'Patterns of Intraocular Pressure Elevation After Aqueous Humor Outflow Obstruction in Rats'. Invest Ophthalmol Vis Sci. 41(6) (mayo de 2000):1380-5.

Coleman, 'Glaucoma', Lancet, 1999; 354:1803-1810.

CSID:25948790, www.chemspider.com/Chemical-Structure.25948790.html (consultado a las 23:27, 15 de julio de 2016).

CSID:7971505, www.chemspider.com/Chemical-Structure.7971505.html (consultado a las 23:33, 15 de julio de 2016).

- Draize, J. H. (1965) 'Appraisal of the Safety of Chemicals in Foods, Drugs, and Cosmetics'. Association of Food and Drug Officials of the United States, Austin, Texas, EE. UU., 1965. 36-45.
- 5 Farkas et al., 'Apoptosis, Neuroprotection and Retinal Ganglion Cell Death: An Overview', *Int Ophthalmol Clin*, 2001; 41:111-130.
- Freireich et al. (1966) 'Quantitative comparison to toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey and man'. *Cancer Chemother Rep*, 50:219-244.
- 10 'Guidance for Industry. In vivo drug metabolism/drug interaction studies - study design, data analysis, and recommendations for dosing and labeling', U.S. Dept. Health and Human Svcs., FDA, Ctr. for Drug Eval. and Res., Ctr. For Biologics Eval. and Res., Clin. Pharm., noviembre de 1999; www.fda.gov/cber/gdlns/metabol.pdf
- 15 Hla et al. (2001) 'Lysophospholipids--receptor revelations'. 294(5548): 1875-8.
- Horga y Montalbán, 04/06/2008; 'Expert Rev Neurother.', 2008; 8(5):699-714.
- ISO/IEC 17025, 2005. 'General Requirements for the Competence of Testing and Calibration Laboratories'.
- 20 Kipnis et al., 'T Cell Immunity To Copolymer 1 Confers Neuroprotection On The Damaged Optic Nerve: Possible Therapy For Optic Neuropathies', *Proc Natl Acad Sci*, 2000; 97:7446-7451.
- Kleinschmidt-DeMasters et al. (2005) 'New England Journal of Medicine', 353:369-379.
- 25 Langer-Gould et al. (2005) 'New England Journal of Medicine', 353:369-379.
- McDonald y Shaddock (1983). 'Eye Irritation in Dermatotoxicology' (2ª ed.). Editado por Marzulli F.N., Hemishpere Publishing Corp., Nueva York, NY, Estados Unidos.
- 30 Medeiros et al., 'Medical Backgrounders: Glaucoma', *Drugs of Today*, 2002; 38:563-570.
- Web del National MS Society, consultado el 10 de julio de 2012 < www.nationalmssociety.org/ms-clinical-care-network/researchers/clinical-study-measures/index.aspx
- 35 OCDE 405, 'Organization for Economic Co-Operation and Development' (OECD), 'Guidelines for the Testing of Chemicals; Acute Eye Irritation/Corrosion', adoptado el 24 de abril de 2002.
- Ollivier F.J., et al. (2007) 'Ophthalmic Examination and Diagnostics Part 1: The Eye Examination and Diagnostic Procedure' en *Veterinary Ophthalmology*, 4ª Ed., por Gelatt, K.N. 2007, 438-483. Blackwell Publishing, Gainesville, Florida, EE. UU.
- 40 Publicación de solicitud internacional PCT n.º WO 2007/0047863, publicada el 26 de abril de 2007.
- Publicación de solicitud internacional PCT nº WO 2007/0146248, publicada el 21 de diciembre de 2007.
- 45 Pezda; et al (2005) 'Brn-3b Is Selectively Down-Regulated in a Mouse Model of Glaucoma'. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 46:1327, resumen.
- Polman et al. (2005) 'Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS'. *Neurology*. 64:987-991.
- 50 Polman et al. (2011) 'Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neural*, 69:292-302.
- 55 Polman et al., (2005) 'Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the McDonald Criteria'. *Anales de Neurología*, 58(6):840-846.
- Rudick et al. (1999) 'Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS: Multiple Sclerosis Collaborative Research Group'. *Neurology*. 53:1698-1704.
- 60 Runström et al. (2002) 'Laquinimod (ABR-215062) a candidate drug for treatment of Multiple Sclerosis inhibits the development of experimental autoimmune encephalomyelitis in IFN-β knock-out mice,' (Resumen), *Medicon Valley Academy*, Malmoe, Suecia.
- 65 Sandberg-Wollheim et al. (2005) '48-week open safety study with high-dose oral laquinimod in patients'. *Mult Scler*. 11:S154 (Resumen).

- Patente de EE. UU. nº 6,903,120, concedida el 7 de junio de 2005 (Sonesson et al.).
- Patente de EE. UU. nº 6,077,851, concedida el 20 de junio de 2000 (Bjork et al.).
- 5 Patente de EE. UU. nº 7,589,208, concedida el 15 de septiembre de 2009 (Jansson et al.).
- Patente de EE. UU. nº 7,923,459, concedida el 12 de abril de 2011 (Gauthier et al.).
- 10 Publicación de solicitud internacional PCT n.º WO 2017/015609
- WO2004/103263A2 (YEDA RESEARCH AND DEVELOPMENT CO. LTD.), 2 de diciembre de 2004.
- Vollmer et al. (2008) 'Glatiramer acetate after induction therapy with mitoxantrone in relapsing multiple sclerosis'.
15 Multiple Sclerosis, 00:1-8.
- Weinreb et al., 'Is Neuroprotection a Viable Therapy for Glaucoma?', Arch Ophthalmol 1999; 117:1540-1544.
- 20 Yang et al. (2004) 'Laquinimod (ABR-215062) suppresses the development of experimental autoimmune encephalomyelitis, modulates the Th1/Th2 balance and induces the Th3 cytokine TGF- β in Lewis rats', J. Neuroimmunol., 156:3-9.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Pridopidina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para usarse en el tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad ocular neurodegenerativa, o para reducir o inhibir un síntoma de la enfermedad ocular neurodegenerativa del sujeto.
- 10 2. Pridopidina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, de manera que la enfermedad ocular neurodegenerativa es una de las siguientes: glaucoma, degeneración macular asociada a la edad, neuropatía óptica, retinitis pigmentosa, degeneración macular húmeda asociada a la edad ('DMAE húmeda'), degeneración macular seca asociada a la edad ('DMAE seca'), neuropatía óptica isquémica (ION) o neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON).
- 15 3. Pridopidina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, de manera que el síntoma es el daño en las células ganglionares de la retina o la pérdida de células ganglionares de la retina.
- 20 4. Pridopidina para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, de manera que la pridopidina mejora la viabilidad de las células ganglionares de la retina de un sujeto o protege una célula ganglionar de la retina frente a la muerte celular en el sujeto.
- 25 5. Pridopidina para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, de manera que la muerte celular está inducida por una presión intraocular elevada.
- 30 6. Pridopidina para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, de manera que el tratamiento comprende ralentizar la progresión de la enfermedad neurodegenerativa del ojo del sujeto o ralentizar la progresión de la pérdida del campo visual hacia la ceguera en un sujeto que padece glaucoma, prevenir la ceguera en un sujeto que padece glaucoma, o reducir la degeneración axonal en el sujeto.
- 35 7. Pridopidina para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, de manera que la pridopidina es clorhidrato de pridopidina.
- 40 8. Pridopidina para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, de manera que la pridopidina se administra mediante administración sistémica, administración oral, administración tópica, administración local en el ojo, o administración intraocular, periocular u ocular.
- 45 9. Pridopidina para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, de manera que la pridopidina se administra en forma de un líquido, un gel, una crema o una lente de contacto, mediante la aplicación de un colirio en la conjuntiva, en forma de gotas oculares, mediante una inyección intraocular de depósito, en geles para los ojos, en un comprimido que se introduce en la conjuntiva o en una lente cargada con pridopidina.
- 50 10. Pridopidina para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, de manera que la cantidad de pridopidina administrada es de entre 22,5 mg/día y 315 mg/día.
- 55 11. Pridopidina para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, de manera que la pridopidina se administra más frecuentemente que una vez al día, una vez al día o menos frecuentemente que una vez al día.
- 60 12. Pridopidina para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, de manera que también se incluye la administración de un segundo agente para el tratamiento de la enfermedad ocular neurodegenerativa al sujeto.
- 65 13. Pridopidina para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, de manera que el segundo agente es un antagonista β -adrenérgico, un agonista adrenérgico, un agente parasimpaticomimético, un análogo agonista de la prostaglandina o un inhibidor de la anhidrasa carbónica.
14. Pridopidina para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, de manera que el segundo agente reduce la presión intraocular elevada de un sujeto.
15. Pridopidina para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, de manera que el segundo agente es un agonista de la prostaglandina, un betabloqueante, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, un agonista alfa o una combinación de los mismos.
16. Pridopidina para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12-15, de manera que el segundo agente es latanoprost, bimatoprost, travoprost oftálmico, unoprostona oftálmica, tafluprost, Betaxolol oftálmico, Carteolol, timolol, levobunolol, metipranolol, Dorzolamida, brinzolamida, acetazolamida, metazolamida, brimonidina, Apraclonidina o una combinación de los mismos.
17. Pridopidina para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12-16, de manera que al sujeto se le

administra una combinación de dosis fija que comprende la pridopidina y el segundo agente.

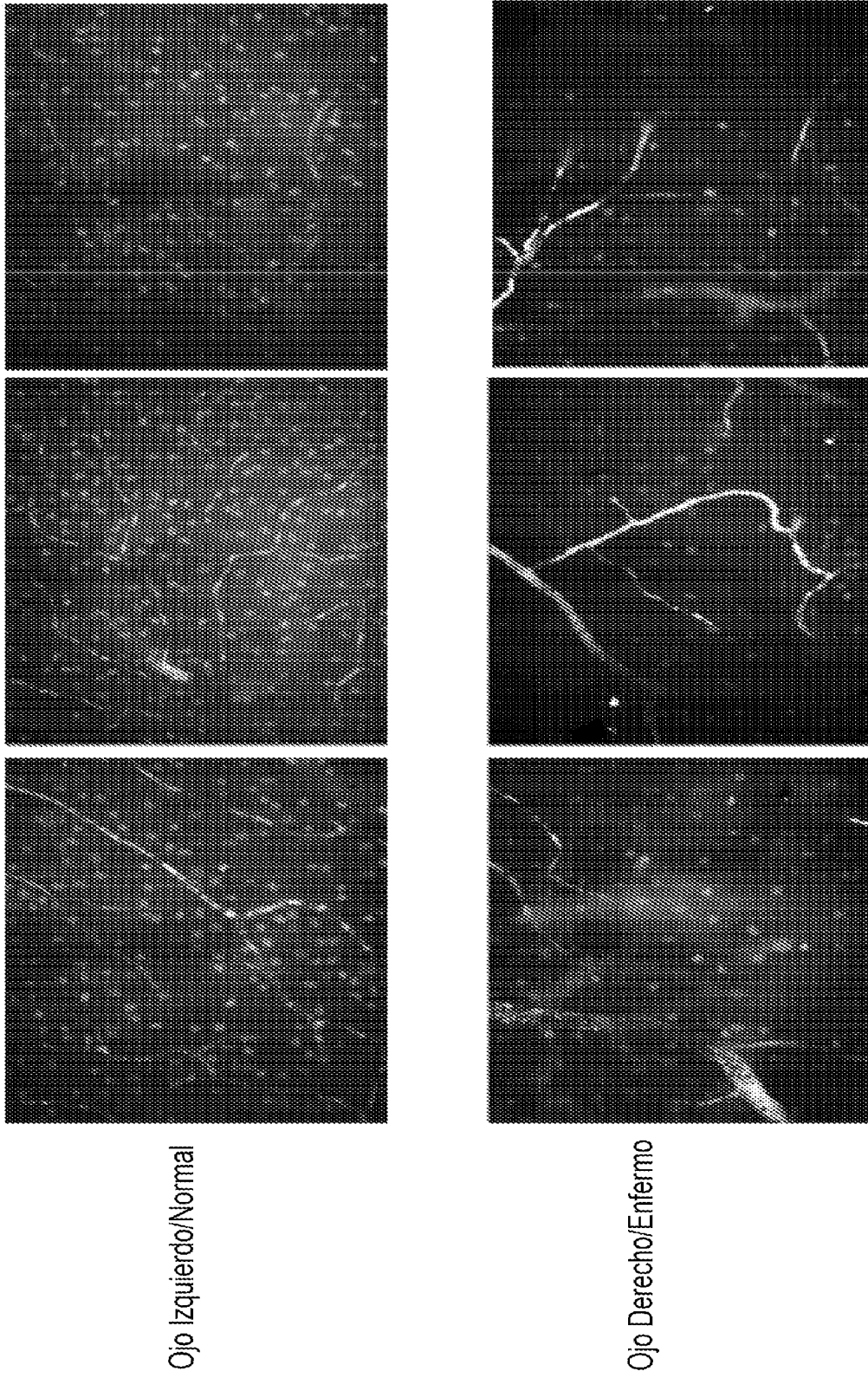


Fig. 1

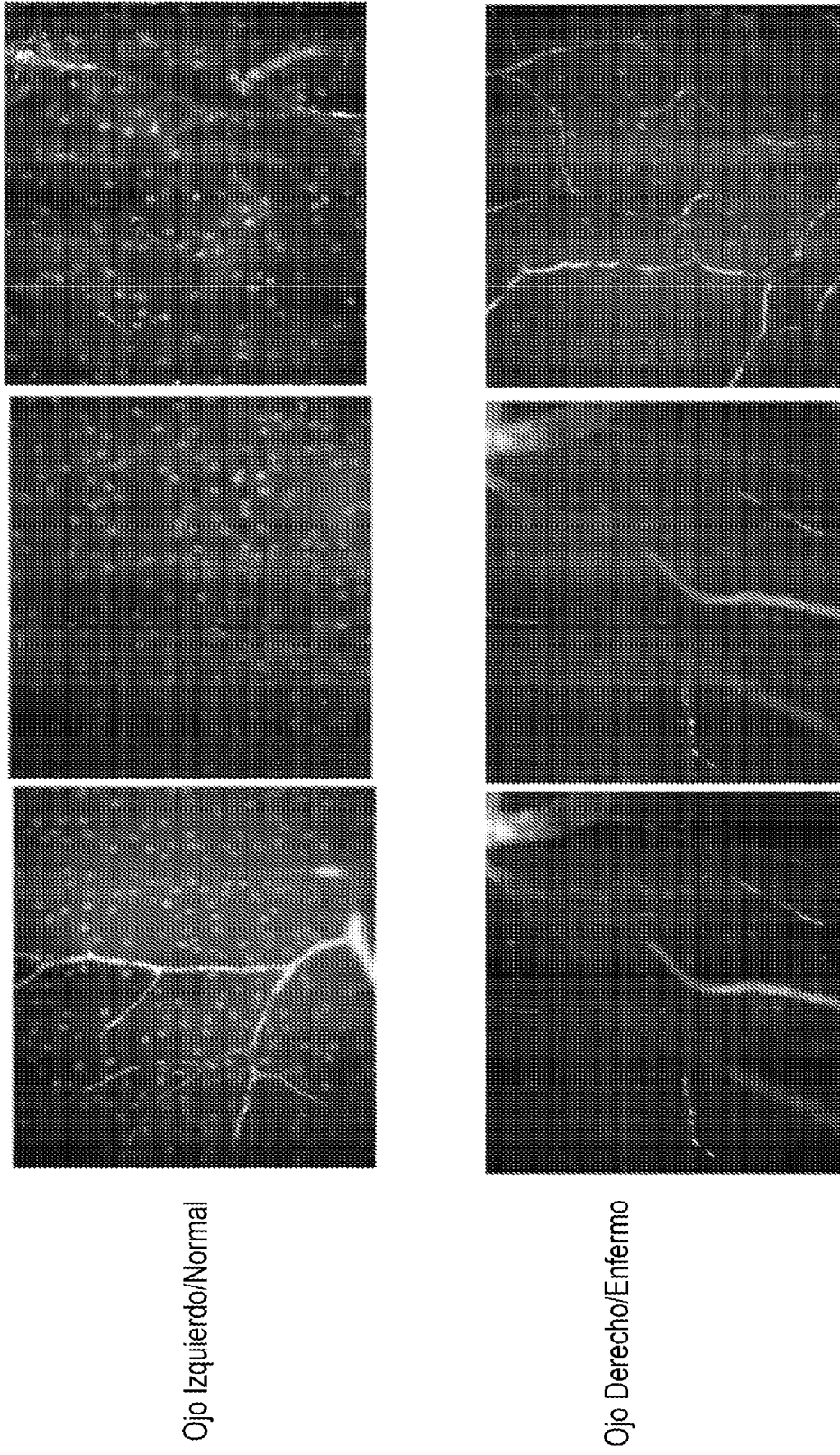
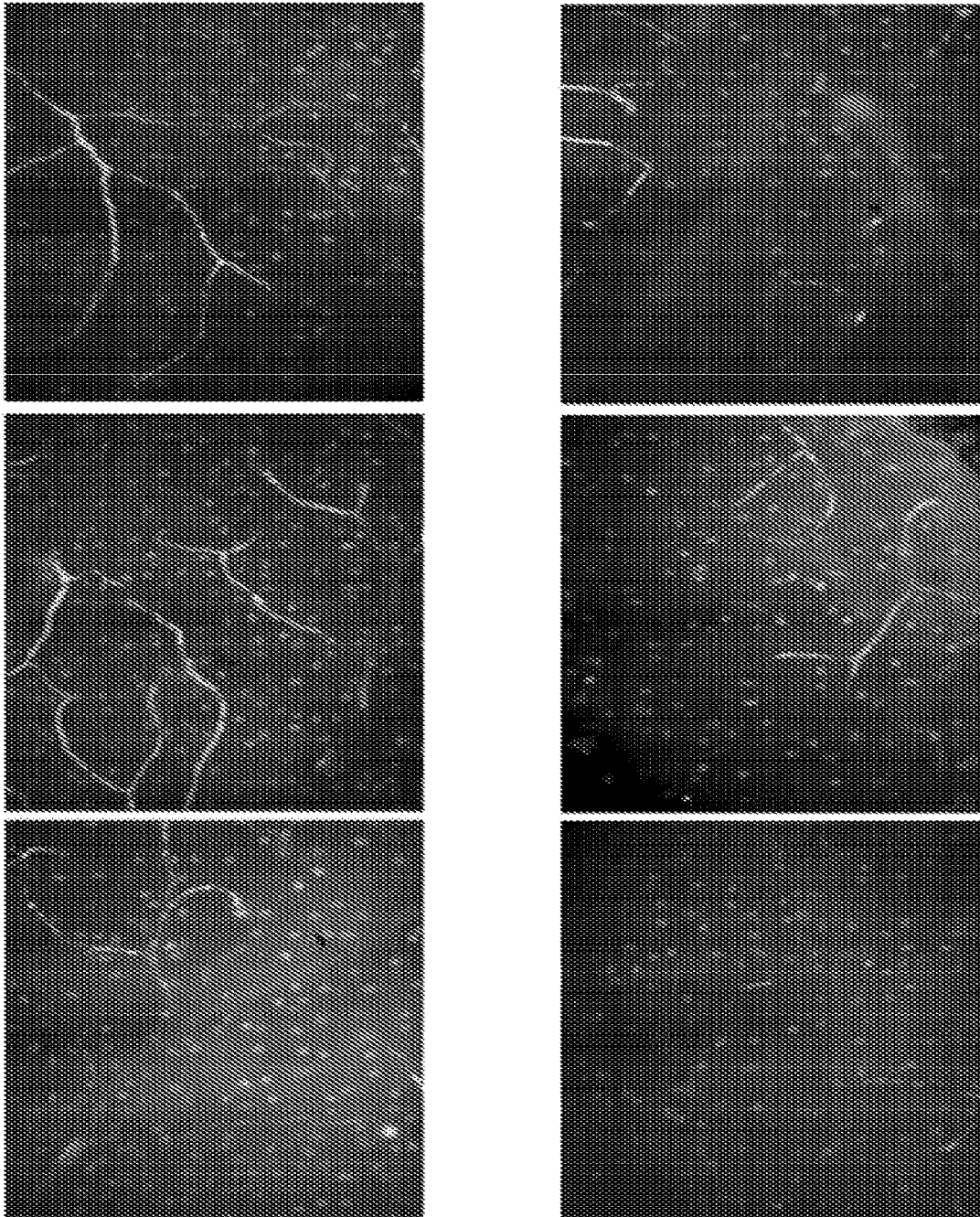


Fig. 2



Ojo Izquierdo/Normal

Ojo Derecho/Enfermo

Fig. 3

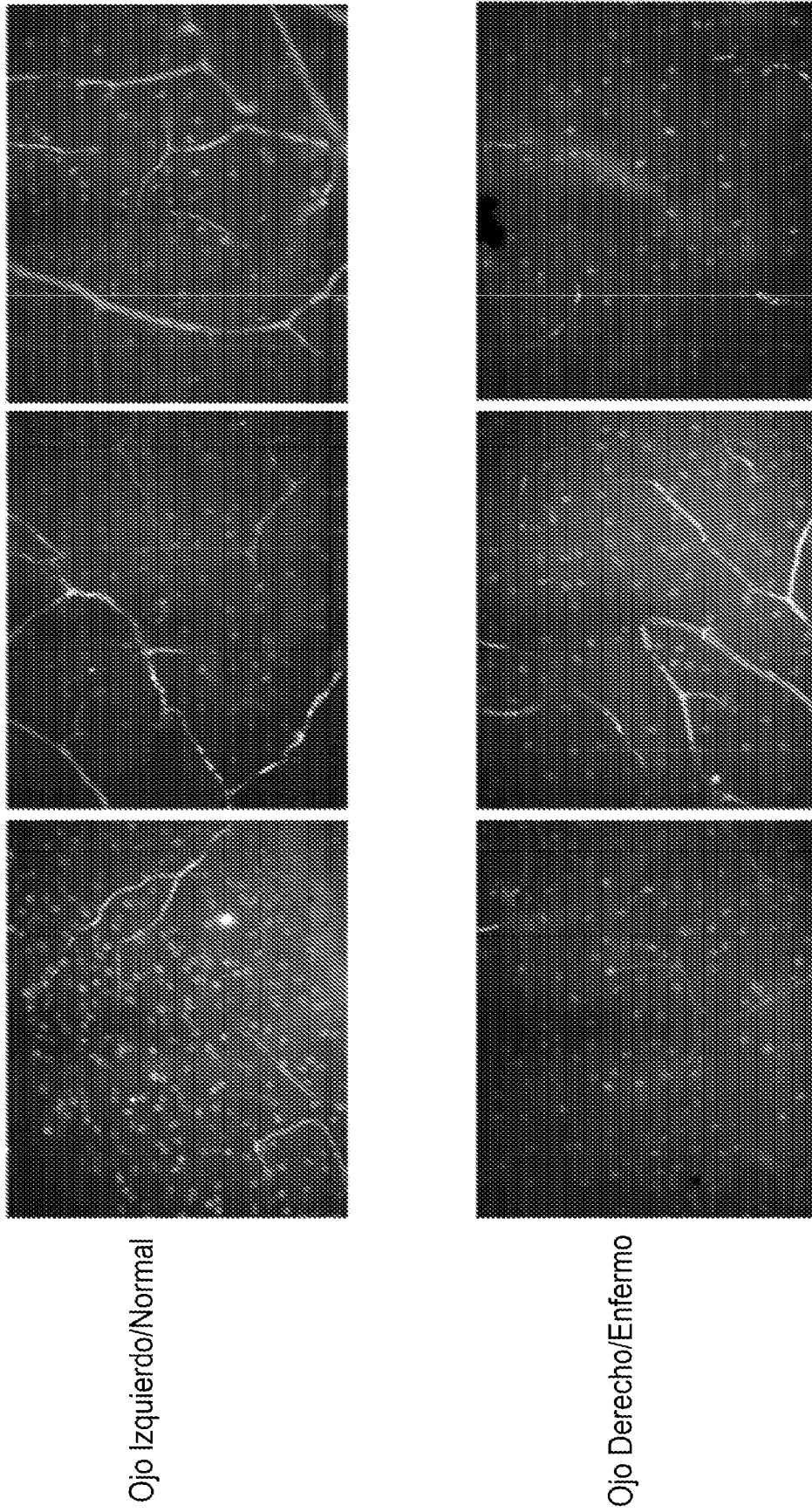


Fig. 4