

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 176**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 31/353 (2006.01)

A61K 36/15 (2006.01)

A61K 36/45 (2006.01)

A61P 27/00 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.01.2009 E 09701735 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015 EP 2252285**

54 Título: **Tratamiento de la presión intraocular anómala**

30 Prioridad:

18.01.2008 US 11561 P

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

31.07.2015

73 Titular/es:

HORPHAG RESEARCH IP (MIR) LTD. (50.0%)
1st floor, Office 113GD 38 Karaiskaki, Kanika
Alexander Court
3733 Limassol, CY y
INDENA S.P.A. (50.0%)

72 Inventor/es:

FERRARI, VICTOR;
MALANDRINO, SALVATORE;
BURKI, CAROLINA y
SCHOENLAU, FRANK

74 Agente/Representante:

ZUAZO ARALUZE, Alexander

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 542 176 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 la presión intraocular anómala

5 **Solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud estadounidense 61/011.561, presentada el 18 de enero de 2008.

10 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a métodos y a composiciones para el tratamiento o la reducción de la presión intraocular alta o anómala.

15 **Antecedentes**

La presión intraocular es la presión, medida generalmente en milímetros de mercurio (mm Hg), del líquido en el ojo. La presión intraocular se mide con un instrumento denominado tonómetro. Generalmente se considera que el más preciso es el tonómetro de aplanamiento, que mide la fuerza requerida para aplanar una pequeña área de la córnea central tras anestesiarse los ojos.

20 Generalmente se considera que la presión intraocular normal oscila entre 10 mm Hg y 21 mm Hg, siendo el promedio de aproximadamente 16 mm Hg. Según el Instituto Nacional del Ojo de los Institutos Nacionales de la Salud de los EE.UU., la presión intraocular elevada afecta a entre tres y seis millones de personas en los Estados Unidos. Se cree que la presión intraocular elevada es el factor de riesgo principal para el glaucoma, que afecta a aproximadamente dos millones de personas en los Estados Unidos. El glaucoma es la principal causa de ceguera en los Estados Unidos y otros países industrializados.

30 La hipertensión ocular se produce cuando una persona tiene una presión intraocular elevada que no ha afectado a la visión ni dañado la estructura del ojo. Dado que aproximadamente 1,5 millones de personas en los Estados Unidos estaban siendo tratadas con costosos medicamentos hipotensores oculares que tienen la posibilidad de provocar efectos secundarios graves e incluso potencialmente mortales, el Instituto Nacional del Ojo financió un estudio para determinar si la reducción de la presión intraocular en pacientes con hipertensión ocular previene o retarda la aparición de glaucoma. Este estudio, el Estudio de tratamiento de la hipertensión ocular (OHTS, *Ocular Hypertension Treatment Study*), fue un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado, de cinco años. El estudio concluyó que la reducción de la presión intraocular usando agentes antiglaucoma tópicos disponibles comercialmente reducía el riesgo de desarrollar glaucoma en cinco años desde el 9,5% hasta el 4,4%.

40 El documento WO 02/20028 (BRASWELL A GLENN) se refiere a composiciones y a métodos para prevenir trastornos oculares protegiendo las células frente a los efectos dañinos de los radicales libres. El método implica administrar a un sujeto una composición que comprende ácido alfa-lipoico, tocoferoles mixtos naturales, vitamina C, bioflavonoides cítricos, extracto de corteza de pino, luteína, carotenoides mixtos naturales y vitamina A.

45 El documento WO 03/084559 (ARCTOS PHARMACEUTICAL INC) se refiere a composiciones que comprenden como principios activos una o más bayas, hojas, raíces y/o cortezas de raíces obtenidas de una o más especies de plantas del género *Vaccinium*, haciéndose crecer dichas plantas en las siguientes condiciones: a. someter a uno o más fotoperiodos ininterrumpidos de al menos aproximadamente 18 horas a 24 horas al día durante aproximadamente 60 días durante la floración y fructificación; y; b. someter a uno o más fotoperiodos ininterrumpidos de al menos aproximadamente 15 horas al día durante aproximadamente 30 días durante la maduración y el pleno desarrollo del fruto. Más particularmente, dicha(s) planta(s) se hace(n) crecer opcionalmente al menos 7 días tras el pleno desarrollo. Además, las composiciones de la materia de la invención pueden incluir opcionalmente un elemento adicional que comprende un aceite de una especie de *Oncorhynchus*. Además, dichas composiciones pueden emplearse para tratar una variedad de enfermedades, trastornos y estados, tal como se describe en el presente documento.

55 El documento US 6.573.299 (ADVANCED MEDICAL INSTR) se refiere a un método para la prevención y el tratamiento de trastornos orbitales asociados con el envejecimiento del ojo en mamíferos mediante la aplicación de una composición tópica que comprende una cantidad que potencia la permeación de uno o más potenciadores de la penetración, y uno o más agentes de efecto biológico que penetran en los tejidos subyacentes y en la red vascular de la órbita. Otro objeto de esta invención es la mejora de los cambios relacionados con la edad con respecto a los párpados tales como piel seca, arrugas, queratosis, manchas por edad y lesiones cutáneas pigmentadas. Un objeto adicional de esta invención es prevenir y tratar la formación de cataratas, glaucoma, retinopatía diabética y degeneración macular.

65 Los niveles elevados de homocisteína se han implicado como un factor de riesgo importante para las enfermedades cardiovasculares y otras. El documento US 2002/164388 (DEXGEN INTELLECTUAL PROPERTY HO) se refiere a

una composición para reducir los niveles de homocisteína plasmática y a un método para administrar la composición, conteniendo la composición dextrometorfano (DM), ácido fólico y vitaminas B6 y B12. La composición proporciona un efecto terapéutico sinérgico de modo que pueden emplearse cantidades menores de los componentes anteriores para minimizar cualquier efecto secundario no deseado provocado por el uso de altos niveles de un componente tal como DM. Las composiciones preferidas para enfermedades cardiovasculares incluyen además lecitina, vitamina E, beta-caroteno, procianidinas/flavonoides, trimetilglicina, aceite de ajo y minerales; otras composiciones para el tratamiento del glaucoma incluyen arándano, bioflavonoides y beta-caroteno, y para el tratamiento de la discinesia tardía incluyen un antioxidante tal como extracto de semilla de uva y extracto de corteza de pino, lecitina y proantocianidinas oligoméricas. Las composiciones pueden administrarse usando cualquier medio adecuado tal como por vía oral o por vía intravenosa.

Por consiguiente, existe la necesidad de composiciones, particularmente composiciones naturales, que puedan conseguir su efecto terapéutico con pocos o ningún efecto secundario que puedan usarse para reducir la presión intraocular alta o anómala.

Sumario de la invención

Un aspecto de la presente invención proporciona una composición que comprende al menos un antocianósido que consiste en un extracto de fruto rojo seleccionado de arándano, arándano americano, cereza, arándano rojo, uvas tintas, cereza negra, grosella negra, aronia, berenjena, naranja, frambuesa o grosella roja, y al menos una proantocianidina que consiste en un extracto vegetal seleccionado de un extracto de corteza de pino, un extracto de semilla de uva o un extracto de manzanas, piel de cacahuetes, nueces, granadas, tomates, almendras, té, espino o cacao para su uso en un método para reducir la presión intraocular en un paciente. Según algunas realizaciones, el al menos un antocianósido y/o la al menos una proantocianidina es uno o más extractos que comprenden uno o más antocianósidos y/o una o más proantocianidinas, respectivamente.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento o la prevención de la presión intraocular alta o anómala que comprenden (1) al menos un antocianósido que consiste en un extracto de fruto rojo seleccionado de arándano, arándano americano, cereza, arándano rojo, uvas tintas, cereza negra, grosella negra, aronia, berenjena, naranja, frambuesa o grosella roja, y (2) al menos una proantocianidina que consiste en un extracto vegetal seleccionado de un extracto de corteza de pino, un extracto de semilla de uva o un extracto de manzanas, piel de cacahuetes, nueces, granadas, tomates, almendras, té, espino o cacao y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Según algunas realizaciones, el al menos un antocianósido y/o la al menos una proantocianidina es uno o más extractos que comprenden uno o más antocianósidos y/o una o más proantocianidinas, respectivamente.

Descripción detallada

Las proantocianidinas designan un grupo de flavonoides que incluye los subgrupos procianidinas, prodelfinidinas y propelargonidinas. Las proantocianidinas son polímeros homogéneos o heterogéneos que consisten en las unidades monoméricas catequina o epicatequina, que están conectadas mediante uniones o bien 4-8 o bien 4-6, de modo que existen un gran número de proantocianidinas isoméricas. Normalmente, los oligómeros de las proantocianidinas tienen una longitud de cadena de 2-12 unidades monoméricas. Las proantocianidinas pueden sintetizarse o extraerse de un material vegetal. Las proantocianidinas se extraen de material vegetal mediante métodos convencionales usando disolventes tales como agua, etanol o acetona o dióxido de carbono fluido. Los extractos se purifican mediante extracción con disolvente/disolvente, ultrafiltración o procedimientos cromatográficos. Los extractos purificados se concentran mediante evaporación de disolventes, liofilización o secado por pulverización. Los ejemplos no limitativos de fuentes de material vegetal de proantocianidinas incluyen semillas de uva, piel de uva, cortezas de pino, hojas de ginkgo, cacahuetes, granos de cacao, tamarindo, tomate, almendra, manzana, arándano rojo, arándano americano y hojas de té.

Un producto ampliamente conocido que contiene proantocianidinas, que está disponible en el mercado como una preparación de un complemento alimenticio con el nombre Pycnogenol[®], es un extracto de la corteza del pino marítimo (*Pinus pinaster*). Pycnogenol[®], el extracto de corteza del pino marítimo francés (*Pinus pinaster*), es una marca registrada que pertenece a Horphag Research, Ltd. Pycnogenol[®] es un extracto de corteza normalizado del pino marítimo francés *Pinus pinaster*, *Aiton*, subespecie *Atlantica des Villar* (Pycnogenol[®], Horphag Research Ltd., R.U.). La calidad de este extracto se especifica en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 28) (Extracto de pino marítimo. En: Farmacopea de los Estados Unidos. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, Inc.; 2005. págs. 2115-2116). Entre el 65-75% de Pycnogenol[®] son procianidinas compuestas por subunidades de catequina y epicatequina con longitudes de cadena variables (Rohdewald P. A review of the French maritime pine bark extract (Pycnogenol), an herbal medication with a diverse clinical pharmacology (Int J Clin Pharmacol Ther 2002; 40: 158-168). Otros constituyentes son monómeros polifenólicos, ácidos fenólicos o cinámicos y sus glicósidos (citado anteriormente).

Se entiende que *Pinus pinaster* (*P. pinaster*) y *Pinus maritima* (*P. maritime*) se refieren al mismo organismo. Por tanto, estos términos, tal como se usan en el presente documento, son intercambiables.

- Otro grupo de flavonoides que se producen de manera natural es el de las antocianinas o antocianósidos. Las antocianinas son sustancias con color que son responsables de los colores rojo, morado y azul de muchos frutos y flores. Son prevalentes en y responsables de los colores de frutos que incluyen arándanos americanos, arándanos, moras, cerezas, ciruelas, grosellas, aronias, uvas, fresas, frambuesas, bayas de Boysen, moras variedad Marion, arándanos rojos y bayas de saúco. Las antocianinas pueden sintetizarse o extraerse de un material vegetal. Las antocianinas se extraen de material vegetal mediante métodos convencionales usando disolventes tales como agua, etanol o acetona o dióxido de carbono fluido. Los extractos se purifican mediante extracción con disolvente/disolvente, ultrafiltración o procedimientos cromatográficos.
- 5
- 10 Un producto ampliamente conocido que contiene antocianinas, que está disponible en el mercado como preparación de un complemento alimenticio con el nombre Mirtoselect[®], es un extracto de fruto de arándano (*Vaccinium myrtillus* L.). Mirtoselect[®], el extracto de frutos de arándano frescos (*Vaccinium myrtillus* L.), es una marca registrada que pertenece a Indena S.p.A. Mirtoselect[®] es un extracto de frutos normalizado del arándano *Vaccinium myrtillus* L. (Mirtoselect[®], Indena S.p.A., Milán, Italia). Este extracto contiene antocianinas y se caracteriza por un perfil de HPLC
- 15 específico y reproducible.
- Se entiende que los términos “antocianinas” y “antocianósidos” se refieren a los mismos compuestos. Por tanto, estos términos, tal como se usan en el presente documento, son intercambiables.
- 20 Por una cantidad “eficaz” o una “cantidad terapéuticamente eficaz” de un fármaco o un agente farmacológicamente activo quiere decirse una cantidad no tóxica, pero suficiente, del fármaco o agente para proporcionar el efecto deseado, es decir, la reducción de la presión intraocular.
- 25 Un experto habitual en la técnica puede determinar una cantidad “eficaz” apropiada en cualquier caso individual mediante experimentación rutinaria.
- El término “extracto”, tal como se usa en el presente documento, incluye cualquier preparación obtenida a partir de plantas, frutos o verduras usando un método de extracción.
- 30 Según un aspecto de la presente invención se proporciona una composición que comprende al menos un antocianósido que consiste en un extracto de fruto rojo seleccionado de arándano, arándano americano, cereza, arándano rojo, uvas tintas, cereza negra, grosella negra, aronia, berenjena, naranja, frambuesa o grosella roja, y al menos una proantocianidina que consiste en un extracto vegetal seleccionado de un extracto de corteza de pino, un extracto de semilla de uva o un extracto de manzanas, piel de cacahuets, nueces, granadas, tomates, almendras,
- 35 té, espino o cacao para su uso en un método para reducir la presión intraocular en un paciente, preferiblemente un paciente humano. Según determinadas realizaciones preferidas, el al menos un antocianósido y/o la al menos una proantocianidina es uno o más extractos que comprenden uno o más antocianósidos y/o una o más proantocianidinas, respectivamente.
- 40 Según algunas realizaciones, el paciente tiene una presión intraocular, en al menos un ojo, de entre 15 mm Hg y 18 mm Hg, entre 18 mm Hg y 21 mm Hg, entre 21 mm Hg y 25 mm Hg, o entre 25 mm Hg y 30 mm Hg. Según algunas realizaciones, el paciente tiene una presión intraocular, en al menos un ojo, mayor de 15 mm Hg.
- 45 En algunas realizaciones, el uno o más extractos que comprenden una o más proantocianidinas es un extracto vegetal. En realizaciones preferidas, el extracto vegetal es un extracto de corteza de pino, un extracto de semilla de uva o un extracto de manzanas, piel de cacahuets, nueces, granadas, tomates, almendras, té, espino o cacao. En realizaciones más preferidas, el extracto de corteza de pino es de un pino de la especie *Pinus pinaster*. En aún otras realizaciones preferidas, el extracto de semilla de uva es de la especie *Vitis vinifera*.
- 50 Según algunas realizaciones, el uno o más extractos que comprenden uno o más antocianósidos es un extracto vegetal. En realizaciones preferidas, el extracto vegetal es un extracto de fruto rojo. En algunas realizaciones, el extracto de fruto rojo es de arándano americano, cereza, arándano rojo, uvas tintas, cereza negra, grosella negra, aronia, berenjena, naranja, frambuesa o grosella roja. En realizaciones más preferidas, el extracto de fruto rojo es de *Vaccinium myrtillus*.
- 55 En algunas realizaciones de estos métodos, las cantidades terapéuticamente eficaces del al menos un antocianósido y la al menos una proantocianidina administrados es de entre 0,5 y 10 mg/kg/día.
- 60 En determinadas realizaciones preferidas, el paciente tiene hipertensión ocular. En realizaciones particularmente preferidas, la hipertensión ocular comprende los siguientes síntomas: (a) una presión intraocular mayor de 21 mm Hg en uno o ambos ojos medida mediante tonometría de aplanamiento en 2 o más ocasiones; (b) ausencia de defectos glaucomatosos en pruebas del campo visual; (c) aspecto normal de la papila óptica y la capa de fibras nerviosas; y (d) ángulos abiertos en gonioscopia, sin historial de cierre angular.
- 65 Según otro aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento o la prevención de la presión intraocular alta o anómala, que comprenden (1) al menos un antocianósido

que consiste en un extracto de fruto rojo seleccionado de arándano, arándano americano, cereza, arándano rojo, uvas tintas, cereza negra, grosella negra, aronia, berenjena, naranja, frambuesa o grosella roja, y (2) al menos una proantocianidina que consiste en un extracto vegetal seleccionado de un extracto de corteza de pino, un extracto de semilla de uva o un extracto de manzanas, piel de cacahuets, nueces, granadas, tomates, almendras, té, espino o cacao y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Según determinada realización preferida, el al menos un antocianósido y/o la al menos una proantocianidina es uno o más extractos que comprenden uno o más antocianósidos y/o una o más proantocianidinas, respectivamente.

En algunas realizaciones, el uno o más extractos que comprenden una o más proantocianidinas es un extracto vegetal. En realizaciones preferidas, el extracto vegetal es un extracto de corteza de pino, un extracto de semilla de uva o un extracto de manzanas, piel de cacahuets, nueces, granadas, tomates, almendras, té, espino o cacao. En realizaciones más preferidas, el extracto de corteza de pino es de un pino de la especie *Pinus pinaster*. En aún otras realizaciones preferidas, el extracto de semilla de uva es de la especie *Vitis vinifera*.

En algunas realizaciones, el uno o más extractos que comprenden uno o más antocianósidos es un extracto vegetal. En realizaciones preferidas, el extracto vegetal es un extracto de fruto rojo. En algunas realizaciones, el extracto de fruto rojo es de arándano americano, cereza, arándano rojo, uvas tintas, cereza negra, grosella negra, aronia, berenjena, naranja, frambuesa o grosella roja. En realizaciones más preferidas, el extracto de fruto rojo es de *Vaccinium myrtillus*.

En algunas realizaciones, las composiciones se administran a una dosificación de 50 a 500 mg/día de al menos una proantocianidina o un extracto que las comprende y de 100 a 1000 mg/día de al menos un antocianósido o un extracto que los comprende.

Según algunas realizaciones, estas composiciones son para su uso en el tratamiento de la hipertensión ocular. En realizaciones preferidas, la hipertensión ocular comprende los siguientes síntomas: (a) una presión intraocular mayor de 21 mm Hg en uno o ambos ojos medida mediante tonometría de aplanamiento en 2 o más ocasiones; (b) ausencia de defectos glaucomatosos en pruebas del campo visual; (c) aspecto normal de la papila óptica y la capa de fibras nerviosas; y (d) ángulos abiertos en gonioscopia, sin historial de cierre angular.

Los expertos en la técnica apreciarán que pueden realizarse diversas omisiones, adiciones y modificaciones a la invención descrita anteriormente sin apartarse del alcance de la invención, y se pretende que todas esas modificaciones y cambios se encuentren dentro del alcance de la invención, tal como se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

EJEMPLO 1

Efectos de Pycnogenol[®] y Mirtoselect[®] sobre las mediciones oculares

Se usaron un total de veinte pacientes (12 hombres, 8 mujeres) como grupo de estudio. Estos pacientes tenían una edad promedio de 45,8 (desviación estándar de 6,5). Además, se usaron 18 pacientes (9 hombres, 9 mujeres) con una edad promedio de 44,7 (desviación estándar de 9,2) como controles sin tratar. Se usaron 18 pacientes (9 hombres y 9 mujeres) con una edad promedio de 46,3 (desviación estándar de 7,3) como grupo de Pycnogenol[®]; se usaron 18 pacientes más (9 hombres y 9 mujeres) con una edad promedio de 47,6 (desviación estándar de 8,4) como grupo de Mirtoselect[®].

Se caracterizaron los pacientes con las siguientes características: (1) el paciente tenía una presión intraocular moderadamente alta; (2) el paciente tenía una relación excavación/papila de más de 0,5; (3) grosor de córnea central de menos de 555 micrómetros; (4) el paciente tenía defectos de campo de visión mínimos o no tenía ninguno; y (5) el paciente no estaba recibiendo medicación.

Tratamiento:

Se trató cada paciente del grupo de estudio durante un periodo de tres a seis meses con una composición que comprendía 80 mg de Pycnogenol[®] (extracto de corteza de pino) y 160 mg de Mirtoselect[®] (extracto de arándano) al día. Se administró la composición en dos dosis (de 40 mg de Pycnogenol[®] y 80 mg de Mirtoselect[®] cada una) tomadas por la mañana y por la noche por vía oral. No se trató el grupo control, mientras que los grupos de Pycnogenol[®] y Mirtoselect[®] recibieron la misma cantidad que la presente en la composición del grupo de estudio (Pycnogenol[®] 40+40 mg; Mirtoselect[®] 80+80 mg). Se consideró la reducción de la presión intraocular como positiva si la presión intraocular se reducía en más de 2,5 mm Hg.

TABLA 1

Medición de la presión				
Tratamiento	En el nivel inicial	3 meses		
		Disminución de la presión ocular*	Aumento de la presión ocular	Agudeza visual
Grupo de estudio (Pycnogenol [®] y Mirtoselect [®])	25,2; DE 3,1 mm Hg	19/20**	0/20	Sin cambios
Grupo de Pycnogenol [®]	24,9; DE 2,9 mm Hg	4/18*	0/18	Sin cambios
Grupo Mirtoselect [®]	25,1; DE 3,0 mm Hg	5/18*	1/18	Sin cambios
Grupo sin tratar (control)	24,6; DE 2,8 mm Hg	0/18	2/18	Sin cambios

* Número de pacientes con una reducción de la presión intraocular de más de 2,5 mm Hg.
 ** Indica un cambio significativo tanto con respecto al valor inicial como en comparación con los grupos control, de Pycnogenol y de Mirtoselect

5 Comparación de pacientes tratados con Pycnogenol[®] y Mirtoselect[®] con pacientes tratados con Pycnogenol[®] solo o Mirtoselect[®] solo.

10 Significativamente, se encontró que las mejoras en los síntomas oculares eran mejores en pacientes tratados con Pycnogenol[®] y Mirtoselect[®] en comparación con los pacientes tratados o bien con Pycnogenol[®] o bien con Mirtoselect[®] solos. El efecto de una combinación de Pycnogenol[®] y Mirtoselect[®] no puede explicarse meramente por los efectos aditivos de los extractos de corteza de pino y de arándano solos, puesto que el efecto observado es superior al que se esperaría si se usaran individualmente los componentes. Es decir, la reducción en la presión intraocular usando Pycnogenol[®] y Mirtoselect[®] no puede conseguirse mediante el uso de Pycnogenol[®] solo ni mediante el uso de Mirtoselect[®] solo, independientemente de la dosificación. Debido a esto, se consigue un efecto sinérgico estadísticamente significativo cuando se administran juntos los dos componentes, particularmente cuando se administran en las proporciones dadas a conocer en este experimento.

15

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende al menos un antocianósido que consiste en un extracto de fruto rojo seleccionado de arándano, arándano americano, cereza, arándano rojo, uvas tintas, cereza negra, grosella negra, aronia, berenjena, naranja, frambuesa, o grosella roja y al menos una proantocianidina que consiste en un extracto vegetal seleccionado de un extracto de corteza de pino, un extracto de semilla de uva o un extracto de manzanas, piel de cacahuètes, nueces, granadas, tomates, almendras, té, espino o cacao para su uso en un método para reducir la presión intraocular en un paciente.
2. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que dicho paciente es un paciente humano.
3. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que dicho paciente tiene una presión intraocular, en al menos un ojo, de entre 15 mm Hg y 30 mm Hg.
4. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que dicho paciente tiene una presión intraocular, en al menos un ojo, mayor de 15 mm Hg.
5. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que dicho extracto de corteza de pino es de un pino de la especie *Pinus pinaster*.
6. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que dicho extracto de semilla de uva es de la especie *Vitis vinifera*.
7. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el extracto de fruto rojo es de *Vaccinium myrtillus*.
8. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que las cantidades terapéuticamente eficaces del al menos un antocianósido y la al menos una proantocianidina administrados es de entre 0,5 y 10 mg/kg/día.
9. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que dicho paciente es un paciente con hipertensión ocular.
10. Composición para su uso según la reivindicación 9, en la que dicha hipertensión ocular comprende los siguientes síntomas:
 - (a) una presión intraocular mayor de 21 mm Hg en uno o ambos ojos medida mediante tonometría de aplanamiento en 2 o más ocasiones;
 - (b) ausencia de defectos glaucomatosos en pruebas del campo visual;
 - (c) aspecto normal de la papila óptica y la capa de fibras nerviosas; y
 - (d) ángulos abiertos en gonioscopia, sin historial de cierre angular.
11. Composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento o prevención de la presión intraocular alta o anómala que comprende (1) la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, y (2) un excipiente farmacéuticamente aceptable.
12. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 11, en la que dicha composición farmacéutica se administra a una dosificación de 50 a 500 mg/día de al menos una proantocianidina y de 100 a 1000 mg/día de al menos un antocianósido.
13. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 11-12, para su uso en un método de tratamiento de la hipertensión ocular, en la que dicha hipertensión ocular comprende los siguientes síntomas:
 - (a) una presión intraocular mayor de 21 mm Hg en uno o ambos ojos medida mediante tonometría de aplanamiento en 2 o más ocasiones;
 - (b) ausencia de defectos glaucomatosos en pruebas del campo visual;
 - (c) aspecto normal de la papila óptica y la capa de fibras nerviosas; y
 - (d) ángulos abiertos en gonioscopia, sin historial de cierre angular.

14. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para su uso en un método de tratamiento de la hipertensión ocular.