

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 336**

51 Int. Cl.:
A61K 31/428 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
C07D 277/82 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08752538 .2**
96 Fecha de presentación: **09.05.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2156833**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.02.2010**

54 Título: **AGENTE PROFILÁCTICO O TERAPÉUTICO PARA UNA ENFERMEDAD OCULAR POSTERIOR QUE COMPRENDE UN AGONISTA SELECTIVO NO ERGÓTICO DEL RECEPTOR D2 COMO PRINCIPIO ACTIVO.**

30 Prioridad:
11.05.2007 JP 2007126232

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.02.2012

73 Titular/es:
SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD
9-19, SHIMOSHINJO 3-CHOME
HIGASHIYODOGAWA-KU
OSAKA-SHI OSAKA 533-8651, JP

72 Inventor/es:
OKAMOTO, Kazuyoshi y
SHIBAGAKI, Keiichi

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 374 336 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

Agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad ocular posterior que comprende un agonista selectivo no ergótico del receptor D₂ como principio activo

Campo Técnico

- 5 La presente invención hace referencia a un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad ocular posterior que contiene un agonista del receptor D₂ selectivo como principio activo, donde el agonista es un agonista no ergótico.

Técnica Antecedente

- 10 Los receptores de dopamina se unen específicamente a dopamina y funcionan permitiendo que la dopamina muestre su acción y se distribuyen en las neuronas dopaminérgicas del cerebro. Los receptores de dopamina se dividen principalmente en dos subfamilias de receptores basándose en su asociación con la adenilato ciclasa. Esto es, los receptores de dopamina se dividen en la subfamilia de receptores D₁ (receptores D₁ y D₅) en la cual un receptor está asociado con la adenilato ciclasa de una manera estimuladora vía una proteína G estimuladora (Gs) y la subfamilia de receptores D₂ (receptores D₂, D₃ y D₄) en la cual un receptor actúa sobre la adenilato ciclasa de una
15 manera inhibitoria vía una proteína G inhibitoria (Gi) y está asociado con el metabolismo del fosfatidilinositol y la liberación de ácido araquidónico de una manera estimuladora o está asociado con el canal del potasio o el canal del calcio.

- El agonista del receptor D₂ selectivo es un compuesto que se une selectivamente a un miembro de la subfamilia de receptores D₂ y funciona permitiendo que el miembro muestre su acción. El agonista ha sido utilizado para el
20 tratamiento de la enfermedad de Parkinson así como la levodopa (L-dopa) que es un precursor de dopamina y se ha informado de que es más útil que la levodopa en varios aspectos. Por ejemplo, se ha informado de que: no es necesario que el agonista se convierta enzimáticamente para que muestre actividad de fármaco y por lo tanto no depende de la capacidad funcional de las neuronas nigroestriatales; y el agonista a menudo tiene una duración de la acción más prolongada que la levodopa y por lo tanto es útil en la gestión de la fluctuación relacionada con la dosis
25 en un estado motor. Además, el agonista del receptor D₂ selectivo tiene una actividad selectiva a diferencia de la levodopa que tiene actividad contra todos los tipos de receptores de dopamina en el cerebro completo, y el agonista tiene una selectividad relativa por diferentes subtipos de receptores de dopamina. Por ejemplo, el pramipexol o similar tiene una actividad selectiva contra los miembros de la subfamilia de receptores D₂ y apenas actúa sobre los miembros de la subfamilia de receptores D₁. Casualmente, el pramipexol ha sido lanzado como agente terapéutico
30 para la enfermedad de Parkinson.

- Por otra parte, existen los Documentos no de patente 1 a 3 como informes que sugieren que la dopamina participa en la neovascularización o la hiperpermeabilidad vascular. En el Documento no de patente 1, se estudió el efecto de la dopamina sobre la hiperpermeabilidad vascular o la neovascularización utilizando modelos animales (ratones) a los cuales se había administrado intraperitonealmente MOT (tumor de ovario de ratón). Este documento informa de
35 que la dopamina suprime la hiperpermeabilidad vascular y la neovascularización a través de VEGF, y asimismo promovía la endocitosis de VEGFR-2 a través un receptor D₂ y suprime la unión al receptor de VEGF y la fosforilación de VEGFR-2. El Documento no de patente 3 informa de que la dopamina y la tirosina hidroxilasa no se encontraban en tejidos cancerosos de estómago de ser humano y de rata, y la dopamina suprime la neovascularización tumoral inhibiendo la fosforilación de VEGFR-2 en células endoteliales vasculares tumorales. El
40 Documento no de patente 2 informa de que, en ratones sometidos a ablación del nervio dopaminérgico periférico, se observaron un incremento en la neovascularización a través de VEGF y el crecimiento de tumores malignos debido a un incremento en la permeabilidad microvascular.

- Además, el pramipexol es un agonista del receptor D₂ selectivo y ha sido lanzado como agente terapéutico para la enfermedad de Parkinson como se ha descrito más arriba. Existen los Documentos de patente 1 y 2 como informes
45 referentes al pramipexol distintos de los documentos mencionados más arriba. El Documento de patente 2 describe el pramipexol y que el compuesto es útil para la enfermedad de Parkinson y las enfermedades neuropsiquiátricas del sistema nervioso central. El Documento de patente 1 sugiere el uso del pramipexol para el tratamiento del glaucoma.

- No obstante, no existe ningún informe sobre el estudio de un efecto inhibitorio de la neovascularización, un efecto supresor de la lesión de las células fotorreceptoras o un efecto supresor de la hiperpermeabilidad vascular en un
50 tejido ocular posterior tal como el coroides o la retina como informe referente a un agonista del receptor D₂ selectivo no ergótico tipificado por el pramipexol. Además, no existen informes sobre el estudio del efecto farmacológico del agonista sobre las enfermedades oculares posteriores, y concretamente no existe informe sobre el estudio del efecto profiláctico o de mejora del mismo sobre la degeneración macular asociada con la edad, la retinopatía diabética, el edema macular diabético o similares.

- 55 La degeneración macular asociada con la edad es una enfermedad caracterizada porque los tejidos retinianos de la región macular están deteriorados por la edad, conduciendo a una discapacidad visual, y es una de las causas de discapacidad visual en los ancianos que puede dar como resultado la pérdida de visión. La degeneración macular asociada con la edad se puede clasificar en tres tipos principales de enfermedad: (1) degeneración macular

temprana asociada con la edad caracterizada por formación de drusen y pigmentación o despigmentación (a veces se considera que es una lesión precursora de la degeneración macular asociada con la edad); (2) degeneración macular atrófica asociada con la edad, cuya naturaleza es la degeneración atrófica de las células epiteliales del pigmento retiniano en la región macular y la degeneración atrófica de las células fotorreceptoras retinianas secundaria a la degeneración atrófica de las células epiteliales del pigmento retiniano; y (3) degeneración macular exudativa asociada con la edad en la cual se desarrollan nuevos vasos sanguíneos del coroide bajo la retina en la región macular y se produce hemorragia o exudado celular.

Documento de Patente 1: WO 91/01136

Documento de Patente 2: JP-B-05-72907

10 Documento no de patente 1: Nature Med., 7, 569-574 (2001)

Documento no de patente 2: Cancer Res., 64, 5551-5555 (2004)

Documento no de patente 3: Clinical Cancer Research, 10, 4349-4356 (2004)

Descripción de la Invención

Problemas a Ser Resueltos por la Invención

15 Por consiguiente, es un objeto interesante descubrir un nuevo uso medicinal de un agonista no ergótico entre los agonistas del receptor D₂ selectivos.

Se ha estudiado de varias maneras un método para tratar la degeneración macular atrófica asociada con la edad, sin embargo, todavía no se ha establecido un método de tratamiento clínicamente eficaz. Además, también se ha estudiado de varias maneras un método para tratar la degeneración macular exudativa asociada con la edad, no obstante, todavía no se ha encontrado un método de tratamiento eficaz que permita la completa restauración de la disminución de la agudeza visual. Por lo tanto, encontrar un agente terapéutico para la degeneración macular asociada con la edad que sea un compuesto de bajo peso molecular y pueda ser administrado oralmente con un bajo coste, concretamente un agente terapéutico eficaz para la degeneración macular atrófica asociada con la edad tiene una trascendencia clínica extremadamente grande.

25 Además, se ha estudiado con rigor un método para tratar la retinopatía diabética o el edema macular diabético, no obstante, no se ha encontrado todavía un agente terapéutico con una elevada eficacia clínica. Por lo tanto, tiene una gran trascendencia encontrar un agente terapéutico para estas enfermedades.

Métodos para Resolver los Problemas

Los autores de la presente invención llevaron a cabo estudios intensivos para buscar un nuevo uso medicinal de un agonista del receptor D₂ selectivo que es un agonista no ergótico y encontraron que el pramipexol que es el agonista tiene un efecto inhibidor de la neovascularización, un efecto supresor de la lesión de las células fotorreceptoras y un efecto supresor de la hiperpermeabilidad vascular en el tejido ocular posterior tal como el coroide o la retina excelentes, y de este modo se llevó a cabo la invención. Por otra parte, se evaluaron la bromocriptina que es un agonista del receptor D₂ selectivo y es un agonista ergótico, y la dopamina que es un agonista del receptor de dopamina no selectivo en busca de un efecto inhibidor de la neovascularización. Sin embargo, se encontró que estos compuestos tenían poco o ningún efecto inhibidor de la neovascularización en el coroide y la retina. Además, la bromocriptina se evaluó en busca de un efecto supresor de la lesión de las células fotorreceptoras de la misma manera y se encontró que no tenía un efecto supresor de la lesión de las células fotorreceptoras. Esto es, estos resultados demuestran que un agonista del receptor D₂ selectivo no ergótico tipificado por el pramipexol muestra un efecto farmacológico bastante superior que un agonista del receptor D₂ selectivo ergótico y un agonista del receptor de dopamina no selectivo y apoya la excelente utilidad del agonista del receptor D₂ no ergótico.

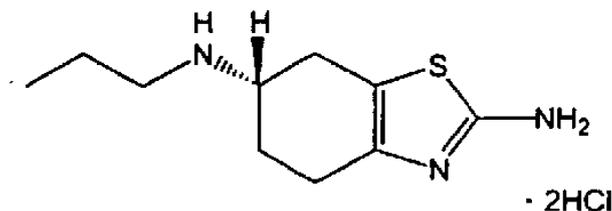
Además, los tres compuestos pramipexol, bromocriptina y dopamina tienen diferente afinidad por los subtipos de receptores de dopamina, no obstante, todos son agonistas del receptor de dopamina y farmacológicamente tienen la misma actividad. Sin embargo, como se ha descrito más arriba, solamente en el pramipexol se observó un efecto inhibidor de la neovascularización en el coroide o la retina, y en el caso de la bromocriptina y la dopamina, el efecto inhibidor apenas se observó o no se observó en absoluto. Además, cuando se compararon los efectos supresores de la lesión de las células fotorreceptoras del pramipexol y la bromocriptina, se encontró que solamente el pramipexol tiene un marcado efecto supresor de la lesión de las células fotorreceptoras y la bromocriptina tiene un efecto supresor pequeño o nulo de la lesión de las células fotorreceptoras. En particular, es sorprendente que, aunque el pramipexol y la bromocriptina son ambos agonistas selectivos del receptor D₂, existe una clara diferencia en los efectos farmacológicos entre estos dos compuestos con respecto al efecto inhibidor de la neovascularización en el coroide o la retina y el efecto supresor de la lesión de las células fotorreceptoras.

Esto es, la invención hace referencia a un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad ocular posterior tal como la degeneración macular asociada con la edad, la retinopatía diabética, el edema macular diabético, la retinitis pigmentosa, la vitreoretinopatía proliferativa, la oclusión de las arterias retinianas, la oclusión de las venas retinianas, la uveítis, la enfermedad de Leber, la retinopatía de los prematuros, el desprendimiento de retina, el desprendimiento epitelial del pigmento retiniano, la corioretinopatía serosa central, la corioretinopatía exudativa central, la vasculopatía coroidal polipoidal, la coroiditis multifocal, la maculopatía neovascular, el macroaneurisma de las arterias retinianas, la lesión del nervio óptico causada por cualquiera de estas enfermedades, la lesión del nervio óptico causada por glaucoma o la lesión isquémica del nervio óptico, que contiene, como principio activo, un agonista selectivo del receptor D₂ donde el agonista es un agonista no ergótico (también referido más adelante en la presente memoria colectivamente como "presente compuesto").

La "sal" del presente compuesto no está particularmente limitada con tal que sea una sal farmacéuticamente aceptable, y sus ejemplos incluyen sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico; y las sales con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido adípico, ácido glucónico, ácido glucoheptónico, ácido glucurónico, ácido tereftálico, ácido metanosulfónico, ácido láctico, ácido hipúrico, ácido 1,2-etanoldisulfónico, ácido isetiónico, ácido lactobiónico, ácido oleico, ácido pamoico, ácido poligalacturónico, ácido esteárico, ácido tánico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, sulfato de laurilo, sulfato de metilo, sulfonato de naftaleno o ácido sulfosalicílico.

"Agonista selectivo del receptor D₂" según se utiliza en la presente memoria hace referencia a un agonista o estimulante que se une a un miembro de la subfamilia de receptores D₂ (un receptor D₂, D₃ o D₄) y tiene una afinidad superior por un miembro de la subfamilia de receptores D₂ que por un miembro de la subfamilia de receptores D₁ (un receptor D₁ o D₅). Además, "agonista ergótico" hace referencia a un agonista que tiene un esqueleto del alcaloide ergot en la estructura química, y "agonista no ergótico" hace referencia a un agonista que no tiene un esqueleto del alcaloide ergot en la estructura química. Por cierto, el alcaloide ergot hace referencia a un alcaloide indólico contenido en el esclerocio de *Claviceps purpurea* que principalmente parasita el arroz.

El presente compuesto incluye hidrocloreto de pramipexol representado por la siguiente fórmula estructural química.



"Enfermedad ocular posterior" según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a una enfermedad del cuerpo vítreo, la retina el corioide, la esclerótica o el nervio óptico, y sus ejemplos incluyen enfermedades del ojo tales como la degeneración macular asociada con la edad (formación de drusen en la degeneración macular temprana asociada con la edad, degeneración macular atrófica asociada con la edad, degeneración macular exudativa relacionada con la edad), la retinopatía diabética (retinopatía diabética simple, retinopatía diabética preproliferativa, retinopatía diabética proliferativa), el edema macular diabético, la retinitis pigmentosa, la vitreoretinopatía proliferativa, la oclusión de las arterias retinianas, la oclusión de las venas retinianas, la uveítis, la enfermedad de Leber, la retinopatía de los prematuros, el desprendimiento de retina, el desprendimiento epitelial del pigmento retiniano, la corioretinopatía serosa central, la corioretinopatía exudativa central, la vasculopatía coroidal polipoidal, la coroiditis multifocal, la maculopatía neovascular, el macroaneurisma de las arterias retinianas, la lesión del nervio óptico causada por cualquiera de estas enfermedades, la lesión del nervio óptico causada glaucoma y la lesión isquémica del nervio óptico. Los ejemplos preferidos de las mismas incluyen enfermedades oculares tales como la degeneración macular asociada con la edad (concretamente degeneración macular exudativa asociada con la edad y/o degeneración macular atrófica asociada con la edad), la retinopatía diabética y el edema macular diabético. Por cierto, es obvio a partir de documentos conocidos (Journal of Japanese Ophthalmological Society, 103, 923-947 (1999), y Shin Zusetsu Rinsho Ganka Koza (New Illustrated Handbook of Clinical Ophthalmology), Vol. 5, "Vitreoretinal Diseases", Primera edición, editado por Y. Tano, MEDICAL VIEW, págs. 184-189 y 232-237, (2000)) que la inhibición de la neovascularización o la supresión de la hiperpermeabilidad vascular en un tejido ocular posterior tal como el corioide o la retina es útil para el tratamiento de las enfermedades mencionadas más arriba. Además, resulta obvio a partir del documento conocido (Ohan Shikkan Tekisuto y Atorasu (Macular Disease Textbook and Atlas), Primera Edición, editado por M. Uyama, et al., Igaku-Shoin Ltd., págs. 43-45) que la supresión de la lesión de las células fotorreceptoras es útil para la degeneración macular asociada con la edad entre las enfermedades mencionadas más arriba.

El presente compuesto se puede formular en una preparación individual o una preparación combinada añadiendo un aditivo farmacéuticamente aceptable según se necesite utilizando una técnica ampliamente empleada.

5 Cuando el presente compuesto se utiliza para la profilaxis o la terapia de las enfermedades del ojo mencionadas más arriba, se puede administrar a un paciente oralmente o parenteralmente. Los ejemplos de la ruta de administración incluyen la administración oral, la administración tópica en los ojos, (tal como administración por instilación, administración en el saco conjuntivo, administración intravítrea, administración subconjuntiva y administración sub-Tenoniana), la administración intravenosa y la administración transdérmica. Además, el presente compuesto se formula en una forma de dosificación adecuada para su administración junto con un aditivo farmacéuticamente aceptable según sea necesario. Los ejemplos de la forma de dosificación adecuada para la administración oral incluyen comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos, y los ejemplos de la forma de dosificación adecuada para la administración parenteral incluyen inyectables, gotas oculares, pomadas oftálmicas, parches, geles e insertos. Estas se pueden preparar utilizando una técnica común ampliamente empleada en este campo. Además, el presente compuesto también se puede formular en una preparación para implantes intraoculares o una preparación DDS (sistema de liberación de fármaco) tal como una microsfera distinta de estas preparaciones.

15 Por ejemplo, se puede preparar un comprimido seleccionando y utilizando apropiadamente un excipiente tal como lactosa, glucosa, D-manitol, hidrógenofosfato de calcio anhidro, almidón o sacarosa; un disgregante tal como carboximetilcelulosa, sal de calcio de carboximetilcelulosa, sal de sodio de croscarmelosa, crospovidona, almidón, almidón parcialmente pre-gelatinizado o hidroxipropilcelulosa poco sustituida; un aglutinante tal como hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, goma arábiga, almidón, almidón parcialmente pre-gelatinizado, polivinilpirrolidona o poli(alcohol vinílico); un lubricante tal como estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, dióxido de silicio hidratado o un aceite hidrogenado; un agente de revestimiento tal como sacarosa purificada, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa o polivinilpirrolidona; un agente corrector tal como ácido cítrico, aspartamo, ácido ascórbico o mentol; o similar.

20 Se puede preparar un inyectable seleccionando y utilizando un agente de tonicidad tal como cloruro de sodio; un tampón tal como fosfato de sodio; un tensioactivo tal como monooleato de polioxietilensorbitán; un agente espesante tal como metilcelulosa; o similar según se necesite.

25 Se puede preparar una gota ocular seleccionando y utilizando un agente de tonicidad tal como cloruro de sodio o glicerina concentrada; un tampón tal como fosfato de sodio o acetato de sodio; un tensioactivo tal como monooleato de polioxietilensorbitán, estearato de polioxilo 40 o aceite de ricino hidroxigenado con polioxietileno; un estabilizante tal como citrato de sodio o edetato de sodio; un conservante tal como cloruro de benzalconio o parabeno; o similar según se necesite. Se permite un pH de las gotas oculares siempre que esté dentro del intervalo que sea aceptable como preparación oftálmica, pero generalmente se encuentra preferiblemente en el intervalo de 4 a 8. Además, se puede preparar una pomada oftálmica con una base ampliamente utilizada tal como petrolato blanco o parafina líquida.

30 Se puede preparar un inserto pulverizando y mezclando un polímero biodegradable tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, un polímero de carboxivinilo o poli(ácido acrílico) junto con el presente compuesto y moldeando por compresión el polvo resultante. Si fuera necesario, se puede utilizar un excipiente, un aglutinante, un estabilizante o un agente para el ajuste del pH. Se puede preparar una preparación para implante intraocular utilizando un polímero biodegradable tal como poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o hidroxipropilcelulosa.

35 La presente invención también hace referencia a un método para la profilaxis o la terapia de una enfermedad ocular posterior, que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de pramipexol o una de sus sales a un paciente.

40 La dosis del presente compuesto se puede cambiar apropiadamente dependiendo de la forma de dosificación, la gravedad de los síntomas, la edad o el peso corporal del paciente al cual se va a administrar el presente compuesto, la opinión médica y similares. En el caso de la administración oral, el presente compuesto se puede administrar generalmente a un adulto de una vez o dividido en varias veces a una dosis de 0,01 a 5000 mg, preferiblemente de 0,1 a 2500 mg, más preferiblemente de 0,5 a 1000 mg por día. En el caso del inyectable, el presente compuesto se puede administrar generalmente a un adulto de una vez o dividido en varias veces a una dosis de 0,0001 a 2000 mg por día. En el caso de las gotas oculares o los insertos, generalmente se puede administrar una preparación que contiene el principio activo en una cantidad de 0,000001 a 10% (p/v), preferiblemente de 0,00001 a 1% (p/v), más preferiblemente de 0,0001 a 0,1% (p/v) de una vez o varias veces por día. Además, en el caso de los parches, se puede aplicar a un adulto un parche que contiene el principio activo en una cantidad de 0,0001 a 2000 mg, y en el caso de las preparaciones para implantes oculares, se puede implantar una preparación para implante ocular que contiene el principio activo en una cantidad de 0,0001 a 2000 mg en el ojo de un adulto.

Efectos ventajosos de la Invención

45 50 Cuando se realizó un ensayo descrito más abajo, se demostró, en un ensayo farmacológico, que el hidrocioruro de pramipexol que es el presente compuesto (también referido más adelante en la presente memoria como "Compuesto A") inhibe significativamente la neovascularización coroidal en modelos de rata de neovascularización coroidal inducida por láser. Esto es, un agonista selectivo del receptor D2 no ergótico tipificado por el Compuesto A es útil como agente profiláctico o terapéutico para enfermedades oculares posteriores acompañadas de neovascularización

tales como la degeneración macular asociada con la edad, concretamente la degeneración macular exudativa asociada con la edad o similares.

Por otra parte, el mesilato de bromocriptina que es un agonista selectivo del receptor D₂ ergótico (también referido más adelante en la presente memoria como "Compuesto B") y el hidrocloreto de dopamina que es un agonista selectivo del receptor de dopamina (también referido más adelante en la presente memoria como "Compuesto C") también se sometieron al mismo ensayo. No obstante, se encontró que estos compuestos tenían poco o ningún efecto inhibitor de la neovascularización en el coroide. Esto es, estos resultados demuestran que un agonista selectivo del receptor D₂ no ergótico tipificado por el Compuesto A muestra un efecto inhibitor de la neovascularización bastante superior que un agonista selectivo del receptor D₂ ergótico y un agonista no selectivo del receptor de dopamina y apoyan la excelente utilidad del agonista del receptor D₂ no ergótico.

Además, en un ensayo farmacológico descrito más abajo, se demostró que el Compuesto A suprime significativamente la lesión de las células fotorreceptoras en modelos de ratón de daño por luz. Esto es, un agonista selectivo del receptor D₂ no ergótico tipificado por el Compuesto A es útil como agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad ocular posterior acompañada de lesión de las células fotorreceptoras tal como la degeneración macular asociada con la edad, concretamente la degeneración macular atrófica asociada con la edad o similar.

Por otra parte, el Compuesto B que es un agonista selectivo del receptor D₂ ergótico fue sometido al mismo ensayo. No obstante, se encontró que este compuesto tenía poco o ningún efecto supresor de la lesión de las células fotorreceptoras. Esto es, estos resultados demuestran que un agonista selectivo del receptor D₂ no ergótico tipificado por el Compuesto A muestra un efecto supresor de la lesión de las células fotorreceptoras bastante más potente que un agonista selectivo del receptor D₂ ergótico y apoyan la excelente utilidad del agonista del receptor D₂ no ergótico.

Además, en un ensayo farmacológico descrito más abajo, se demostró que el Compuesto A suprime significativamente la hiperpermeabilidad vascular retiniana en modelos de rata de hiperpermeabilidad vascular retiniana inducida por trombina. Esto es, se demostró que un agonista selectivo del receptor D₂ no ergótico tipificado por el Compuesto A tiene un marcado efecto profiláctico o de mejora de las enfermedades oculares posteriores asociadas con la angiopatía retiniana tales como la retinopatía diabética o el edema macular diabético.

Mejor Modo de Llevar a Cabo la Invención

De ahora en adelante, se mostrarán los resultados de los ensayos farmacológicos y los ejemplos de preparación, no obstante, estos ejemplos son para comprender bien la invención, y no se pretende que limiten el alcance de la presente invención.

[Ensayo Farmacológico 1]

Se evaluaron el presente compuesto, un agonista selectivo del receptor D₂ ergótico y un agonista del receptor de dopamina no selectivo para determinar la utilidad empleando modelos de rata de neovascularización coroidal inducida por láser.

(Método de creación de un Modelo de Rata de Neovascularización Coroidal Inducida por Láser de Kriptón)

Se administró anestesia general a una rata por medio de administración intramuscular de 1 ml/kg de una disolución mixta de disolución inyectable de hidrocloreto de cetamina al 5% (p/v) y una disolución inyectable de hidrocloreto de xilazina al 2% (7:1), y se instiló en los ojos una disolución oftálmica de tropicamida al 0,5% (p/v)-hidrocloreto de fenilefrina al 0,5% para causar una midriasis, y después se realizó la fotocoagulación con un aparato de fotocoagulación con láser de kriptón. La fotocoagulación se realizó en un fondo posterior en ocho manchas por ojo escasamente enfocando sobre la capa profunda retiniana evitando los vasos sanguíneos retinianos gruesos (condiciones de coagulación: tamaño de las manchas: 100 µm, rendimiento: 100 mW, tiempo de coagulación: 0,1 seg.). Después de la fotocoagulación, se fotografió el fondo ocular, y se confirmó el sitio en el que se había irradiado con el láser.

(Método de Administración del Fármaco)

Se disolvió el Compuesto A en una disolución de metilcelulosa al 1% (p/v) (preparada disolviendo metilcelulosa en agua purificada) a una concentración de 0,06 mg/ml o 0,2 mg/ml, por medio de lo cual se prepararon disoluciones de Compuesto A a dichas concentraciones. Cada una de las disoluciones de Compuesto A a tales concentraciones se administró oralmente una vez al día a una dosis de 0,3 mg/kg o 1 mg/kg empezando el día de la cirugía de fotocoagulación durante 7 días incluyendo el día de la operación. El Compuesto B también se administró oralmente de la misma manera. Esto es, se disolvió el Compuesto B en una disolución de metilcelulosa al 1% (p/v) (preparada disolviendo metilcelulosa en agua purificada) a una concentración de 0,06 mg/ml o 0,2 mg/ml, por medio de lo cual se prepararon disoluciones del Compuesto B a dichas concentraciones. Cada una de las disoluciones de Compuesto B a dichas concentraciones se administró oralmente una vez al día a una dosis de 0,3 mg/kg o 1 mg/kg empezando el día de la cirugía de fotocoagulación durante 7 días incluyendo el día de la operación. Por otra parte, el Compuesto C se disolvió en PBS (tampón de fosfato) a una concentración de 100 mg/ml, y la disolución resultante del

Compuesto C se administró intraperitonealmente una vez al día a una dosis de 100 mg/kg empezando el día de la cirugía de fotocoagulación durante 7 días incluyendo el día de la operación. En un grupo de administración de vehículo, se administró de la misma manera una disolución de metilcelulosa al 1% (p/v) o PBS.

(Método de Evaluación)

- 5 El día 7 después de la fotocoagulación, se administró a cada rata anestesia general mediante administración intramuscular de 1 ml/kg de una disolución mixta de una disolución inyectable de hidrocortisona al 5% (p/v) y una disolución inyectable de hidrocortisona de xilazina al 2% (7:1), y se instiló una disolución oftálmica de tropicamida al 0,5% (p/v)-hidrocortisona de fenilefrina al 0,5% en los ojos para causar midriasis, y después, se inyectaron 0,1 ml de una disolución de fluoresceína al 10% en la vena de la cola, y se realizó una fotografía del fondo con fluorescencia. En la fotografía del fondo con fluorescencia, una mancha en la que no se observaba pérdida de fluorescencia (ausencia de neovascularización) se juzgó como negativa, y una mancha en la que se observaba pérdida de fluorescencia se juzgó como positiva (presencia de neovascularización). Cuando existían dos sitios de fotocoagulación en los que se observaba una pequeña pérdida de fluorescencia, se juzgaron como positivos (presencia de neovascularización). Después, se calculó la tasa de incidencia de neovascularización coroidal (%) a partir del número de manchas positivas con respecto a las ocho manchas de irradiación con láser de acuerdo con la Ecuación 1, y se calculó la tasa de inhibición (%) del fármaco que iba a ser evaluado de acuerdo con la Ecuación 2. Los resultados de los Compuestos A a C se muestran en la Tabla 1. El número de casos de cada grupo de administración es de 7 a 8.

[Ecuación 1]

- 20 Tasa de incidencia de neovascularización coroidal (%) = (Número de manchas positivas / número total de sitios de fotocoagulación) x 100

[Ecuación 2]

Tasa de inhibición (%) = $(A_0 - A_x) / A_0 \times 100$

A₀: Tasa de incidencia de neovascularización coroidal del grupo de administración de vehículo

- 25 A_x: Tasa de incidencia de neovascularización coroidal del grupo de administración de fármaco

Tabla 1

Grupo	Tasa de supresión (%)
Compuesto A	60,9
0,3 mg/kg	60,9
1 mg/kg	60,9
Compuesto B	-2,1
0,3 mg/kg	4,1
1 mg/kg	4,1
Compuesto C	11,8
100 mg/kg	11,8

(Discusión)

- 30 Como resulta evidente a partir de la Tabla 1, se demostró que el Compuesto A inhibe la neovascularización coroidal en modelos de rata de neovascularización coroidal inducida por láser. Por otra parte, en el caso del Compuesto B que es un agonista selectivo del receptor D2 ergótico y del Compuesto C que es un agonista no selectivo del receptor de dopamina, apenas se observó o no se observó en absoluto un efecto inhibitor de la neovascularización en el corioide. Es sorprendente que, aunque todos los Compuestos A a C tengan un efecto de activación de un receptor D2, solamente el Compuesto A que es un agonista selectivo del receptor D2 no ergótico muestra un elevado efecto inhibitor de la neovascularización en el corioide.

A partir de los resultados anteriores, se demostró que el presente compuesto tipificado por el Compuesto A tiene un excelente efecto inhibitor de la neovascularización en el corioide y tiene un marcado efecto profiláctico o de mejora de la enfermedad ocular posterior asociada con la neovascularización tal como la degeneración macular asociada con la edad, concretamente la degeneración macular exudativa asociada con la edad o similares.

- 40 [Ensayo Farmacológico 2]

Se evaluaron el presente compuesto y un agonista selectivo del receptor D2 ergótico para determinar su utilidad empleando modelos de ratón de lesión por luz. Por cierto, un modelo de ratón de lesión por luz es un modelo animal en el cual se ha inducido lesión por exposición a la luz principalmente en las células fotorreceptoras y la capa de células epiteliales del pigmento retiniano y se utiliza ampliamente como modelo animal de degeneración retiniana

(por ejemplo, degeneración macular asociada con la edad, concretamente degeneración macular atrófica asociada con la edad o retinitis pigmentosa) (Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2005; 46: 979-987).

(Método de creación de un Modelo de Ratón de Lesión por Luz)

- 5 Después de haber instilado una disolución oftálmica de tropicamida al 0,5% (p/v) – hidrocloreuro de fenilefrina al 0,5% en los ojos de un ratón para ocasionar midriasis, se indujo lesión por luz en el ratón mediante exposición a la luz (condiciones de la exposición: nivel de iluminación: 5000 Lux, tiempo de exposición: 2 horas) con un aparato para inducir lesión por luz (Sakami Medical Instrument).

(Método de Administración del Fármaco)

- 10 Se disolvió el Compuesto A en una disolución de metilcelulosa al 1% (p/v) (preparada disolviendo metilcelulosa en agua purificada) a una concentración de 0,006, 0,02, 0,06 o 0,2 mg/ml, por medio de lo cual se prepararon disoluciones del Compuesto A. Cada una de las disoluciones de Compuesto A se administró oralmente una vez a una dosis de 0,03, 0,1, 0,3 o 1 mg/kg una hora antes de la exposición a la luz. También se administró oralmente de la misma manera el Compuesto B. Esto es, el Compuesto B se disolvió en una disolución de metilcelulosa al 1% (p/v) a una concentración de 0,02 o 0,2 mg/ml, por medio de lo cual se prepararon disoluciones de Compuesto B.
- 15 Cada una de las disoluciones de Compuesto B se administró oralmente una vez a una dosis de 0,1 o 1 mg/kg una hora antes de la exposición a la luz. En el grupo de administración de vehículo, se administró de la misma manera una disolución de metilcelulosa al 1% (p/v).

(Método de Evaluación)

- 20 Un día después de la exposición a la luz, se administró a cada ratón anestesia general mediante administración intramuscular de 2 ml/kg de una disolución mixta de una disolución inyectable de hidrocloreuro de cetamina al 5% (p/v), una disolución inyectable de hidrocloreuro de xilazina al 2% y disolución salina fisiológica (7:1:8), y se instiló en los ojos una disolución oftálmica de tropicamida al 0,5% (p/v) - hidrocloreuro de fenilefrina al 0,5% para causar midriasis. Después, se midió el electroretinograma (ERG) utilizando ERG & VEP LE-3000 portátil (Tomey Corporation) (condiciones de medición: luminancia del estímulo: 3000 cd/m², duración del estímulo: 10 mseg,
- 25 luminancia de la luz de fondo: 0 cd/m²), y se calcularon las amplitudes de onda a y b a partir de las formas de onda obtenidas. Después, se calculó la tasa de supresión (%) del fármaco a evaluar frente al descenso en las amplitudes de onda a y b (lesión de las células fotorreceptoras) causado por la exposición a la luz de acuerdo con las Ecuaciones 3 y 4. Los resultados del Compuesto A y el Compuesto B se muestran en la Tabla 2. El número de casos de cada grupo de administración fue de 6 a 8 por grupo, y se utilizó el valor de la media para calcular la tasa de supresión.
- 30

[Ecuación 3]

Tasa de supresión de la lesión de células fotorreceptoras (%) basándose en la onda a = $(A_{AZ} - A_{AY}) / (A_{AX} - A_{AY}) \times 100$

A_{AX} : amplitud de la onda a en el grupo normal (no tratado)

- 35 A_{AY} : amplitud de la onda a en el grupo con exposición a la luz y administración de vehículo

A_{AZ} : amplitud de la onda a en el grupo con exposición a la luz y administración de fármaco

[Ecuación 4]

Tasa de supresión de la lesión de las células fotorreceptoras (%) basándose en la onda b = $(A_{BZ} - A_{BY}) / (A_{BX} - A_{BY}) \times 100$

- 40 A_{BX} : amplitud de la onda b en el grupo normal (no tratado)

A_{BY} : amplitud de la onda b en el grupo con exposición a la luz y administración de vehículo

A_{BZ} : amplitud de la onda b en el grupo con exposición a la luz y administración de fármaco

Tabla 2

Grupo	Tasa de supresión (%) basada en la onda a	Tasa de supresión (%) basada en la onda b
Compuesto A	0,03 mg/kg	41,4
	0,1 mg/kg	47,3
	0,3 mg/kg	70,0
	1 mg/kg	102,0
Compuesto B	0,1 mg/kg	0,2
	1 mg/kg	4,8

(Discusión)

5 Como resulta evidente a partir de la Tabla 2, se demostró que el Compuesto A suprime significativamente la lesión de las células fotorreceptoras en modelos de ratón de lesión por luz. Por otra parte, en el caso del Compuesto B que es un agonista selectivo del receptor D₂ ergótico, apenas se observó o no se observó en absoluto un efecto supresor de la lesión de las células fotorreceptoras. Es sorprendente que, aunque los Compuestos tanto A como B tienen un efecto de activación del receptor D₂, solamente el Compuesto A que es un agonista selectivo del receptor D₂ no ergótico muestra un elevado efecto supresor de la lesión de las células fotorreceptoras.

10 A partir de los resultados anteriores, se demostró que un agonista selectivo del receptor D₂ no ergótico tipificado por el Compuesto A tiene un excelente efecto protector de la lesión de las células fotorreceptoras y tiene un marcado efecto profiláctico o un efecto de mejora de las enfermedades oculares posteriores asociadas con la lesión de las células fotorreceptoras tales como la degeneración macular asociada con la edad, concretamente la degeneración macular atrófica asociada con la edad, la retinitis pigmentosa o similares.

15 [Ensayo Farmacológico 3]

El presente compuesto fue evaluado para determinar su utilidad empleando modelos de rata de hiperpermeabilidad vascular retiniana inducida por trombina. Por cierto, se ha informado de que la trombina induce la formación de trombos en los vasos sanguíneos retinianos por medio de inyección intravítrea de la misma (Journal of Japanese Ophthalmological Society, 1989; 93, 978-985), y el modelo de rata es ampliamente utilizado como modelo de una dolencia acompañado de angiopatía retiniana (oclusión vascular) (tal como retinopatía diabética, edema macular diabético, oclusión de las venas retinianas u oclusión de las arterias retinianas).

20 (Método de creación de un Modelo de Rata de Hiperpermeabilidad Vascular Retiniana Inducida por Trombina)

Se administró a una rata anestesia general mediante administración intramuscular de 1 ml/kg de una disolución mixta de una disolución inyectable de hidrocóloro de cetamina al 5% (p/v) y una disolución inyectable de hidrocóloro de xilazina al 2% (7:1), y se instiló en los ojos una disolución oftálmica de tropicamida al 0,5% (p/v) – hidrocóloro de fenilefrina al 0,5% para ocasionar midriasis. Después, se inyectaron 5µL de trombina (600 U/mL) en el cuerpo vítreo utilizando una aguja de calibre 33 con el fin de no dañar el cristalino y la retina. A una rata de un grupo normal, se le inyectó PBS (tampón de fosfato) en lugar de trombina.

25 (Método de Administración del Fármaco)

El Compuesto A se disolvió en una disolución de metilcelulosa al 1% (p/v) (preparada disolviendo metilcelulosa en agua purificada) a una concentración de 0,2 mg/ml, por medio de lo cual se preparó una disolución de Compuesto A. La disolución de Compuesto A se administró oralmente justo antes y 20 horas después de la inyección intravítrea de trombina a una dosis de 1 mg/kg. En el grupo de administración de vehículo, se administró de la misma manera una disolución de metilcelulosa al 1% (p/v).

30 (Método de Evaluación)

A las 24 horas de la inyección intravítrea de trombina, se terminó con cada rata mediante exanguinación, y después, se enucleó el globo ocular de la rata mientras se evitaba su contaminación con la sangre. Una vez enucleado el globo ocular, se realizó un pequeño corte en la proximidad de la papila óptica utilizando una cuchilla quirúrgica, y el cuerpo vítreo se recogió inmediatamente. El cuerpo vítreo recogido se diluyó apropiadamente con agua purificada y se determinó la concentración de proteína mediante el método de Bradford. La concentración de proteína del cuerpo vítreo determinada de este modo se utilizó como un índice de la permeabilidad vascular retiniana. Después, se calculó la tasa de supresión (%) del fármaco que se iba a evaluar frente a la hiperpermeabilidad vascular retiniana inducida por trombina de acuerdo con la Ecuación 5. El resultado del Compuesto A se muestra en la Tabla 3. El número de casos de cada grupo de administración fue de 7 a 8 por grupo, y se utilizó el valor de la media para calcular la tasa de supresión.

35 [Ecuación 5]

Tasa de supresión de la permeabilidad vascular retiniana (%) = $(P_Y - P_Z) / (P_Y - P_X) \times 100$

P_X: concentración de proteína en el cuerpo vítreo del grupo normal (no tratado)

P_Y: concentración de proteína en el cuerpo vítreo del grupo con inyección intravítrea de trombina y administración de vehículo

5 P_Z: concentración de proteína en el cuerpo vítreo del grupo con inyección intravítrea de trombina y administración de fármaco

Tabla 3

Grupo	Tasa de supresión (%)
Compuesto A 1 mg/kg	9,9

(Discusión)

10 A partir del resultado anterior, se demostró que el Compuesto A tiene un excelente efecto supresor de la hiperpermeabilidad vascular retiniana y tiene un marcado efecto profiláctico o de mejora de las enfermedades oculares posteriores asociadas con la angiopatía retiniana tales como la retinopatía diabética o el edema macular diabético.

[Ejemplos de Preparación]

15 El agente medicinal de la presente invención se describirá más específicamente con referencia a los ejemplos de preparación, sin embargo, la presente invención no está limitada solamente a estos ejemplos de preparación.

Ejemplo de Formulación 1: Gota Ocular

en 100 ml

Compuesto A 10 mg

20 Cloruro de sodio 900 mg

Polisorbato 80 c.s.

Hidrógeno fosfato de disodio c.s.

Dihidrógenofosfato de sodio c.s.

Agua purificada estéril c.s.

25 El Compuesto A y los otros ingredientes anteriormente mencionados se añaden a agua purificada estéril, y estos ingredientes se mezclan bien, por medio de lo cual se prepara una gota ocular. Cambiando la cantidad de adición del Compuesto A, se puede preparar una gota ocular que contiene el Compuesto A a una concentración de 0,05% (p/v), 0,1% (p/v), 0,5% (p/v) o 1% (p/v).

Ejemplo de Formulación 2: Pomada oftálmica

30 en 100 g

Compuesto A 0,3 g

Parafina líquida 10,0 g

Petrolato blanco c.s.

35 Se añade el Compuesto A a petrolato blanco uniformemente reblandecido y parafina líquida, estos ingredientes se mezclan bien, y la mezcla resultante se enfría gradualmente, por medio de lo cual se prepara una pomada oftálmica. Cambiando la cantidad de adición de Compuesto A, se puede preparar una pomada oftálmica que contiene el Compuesto A a una concentración de 0,05% (p/p), 0,1% (p/p), 0,5% (p/p) o 1% (p/p).

Ejemplo de Formulación 3: Comprimido

en 100 mg

40 Compuesto A 1 mg

Lactosa 66,4 mg

Almidón de maíz 20 mg

Sal de calcio de carboximetilcelulosa 6 mg

Hidroxipropilcelulosa 6 mg

5 Estearato de magnesio 0,6 mg

Se mezclan el Compuesto A y lactosa en un mezclador, se añaden a esto sal de sodio de carboximetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, y la mezcla resultante se granula. Los gránulos obtenidos se secan, seguido de clasificación por tamaños. Después, se añade estearato de magnesio y se mezcla con los gránulos clasificados por tamaños y la mezcla resultante se forma en comprimidos con una máquina para formar comprimidos. Cambiando la cantidad de adición de Compuesto A, se puede preparar un comprimido que contiene el Compuesto A en una cantidad de 0,1 mg, 10 mg o 50 mg en 100 mg de comprimido.

Ejemplo de Formulación 4: Inyectable

en 100 ml

Compuesto A 10 mg

15 Cloruro de sodio 90 mg

Polisorbato 80 c.s.

Agua purificada estéril c.s.

Se disuelven el Compuesto A y cloruro de sodio en agua purificada estéril, por medio de lo cual se prepara un inyectable. Cambiando la cantidad de adición de Compuesto A, se puede preparar un inyectable que contiene el Compuesto A en una cantidad de 0,1 mg, 10 mg o 50 mg en 10 ml de inyectable.

Aplicabilidad Industrial

El pramipexol o una de sus sales muestran un efecto inhibitorio de la neovascularización, un efecto supresor de la lesión de las células fotorreceptoras y un efecto supresor de la hiperpermeabilidad vascular excelentes en un tejido ocular posterior tal como el corioide o la retina, y por lo tanto son útiles como agente profiláctico o terapéutico para las enfermedades oculares posteriores tales como la degeneración macular asociada con la edad, la retinopatía diabética o el edema macular diabético.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un agonista selectivo del receptor D2 como principio activo, donde el agonista es el (S)-pramipexol o una de sus sales, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una enfermedad ocular posterior.
- 5 2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la enfermedad ocular posterior es una enfermedad del cuerpo vítreo, la retina, el corioide, la esclerótica o el nervio óptico.
- 10 3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la enfermedad ocular posterior es la degeneración macular asociada con la edad, la retinopatía diabética, el edema macular diabético, la retinitis pigmentosa, la vítreoretinopatía proliferativa, la oclusión de arterias retinianas, la oclusión de venas retinianas, la enfermedad de Leber, la retinopatía de los prematuros, el desprendimiento de retina, el desprendimiento epitelial del pigmento retiniano, la corioretinopatía serosa central, la corioretinopatía exudativa central, la vasculopatía coroidal polipoidal, la coroiditis multifocal, la maculopatía neovascular, el macroaneurisma de las arterias retinianas, la lesión del nervio óptico causada por cualquiera de estas enfermedades, o la lesión isquémica del nervio óptico.
- 15 4. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la enfermedad ocular posterior es la degeneración macular asociada con la edad, la retinopatía diabética o el edema macular diabético.
- 20 5. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, donde la degeneración macular asociada con la edad es la degeneración macular exudativa asociada con la edad o la degeneración macular atrófica asociada con la edad.
6. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la ruta de administración es la administración por instilación, la administración intravenosa, la administración subconjuntiva, la administración en el saco conjuntivo, la administración sub-Tenoniana o la administración oral.
7. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la forma de dosificación es una gota ocular, una pomada oftálmica, un inserto, un parche, una inyección, un comprimido, un gránulo fino o una cápsula.
- 25 8. El uso de (S)-pramipexol o una de sus sales para la fabricación de un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad ocular posterior de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.