

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 409 930**

51 Int. Cl.:

A61K 31/198	(2006.01)	A61K 31/5415	(2006.01)
A61K 31/407	(2006.01)	A61K 45/00	(2006.01)
A61K 31/41	(2006.01)	A61P 9/00	(2006.01)
A61K 31/4166	(2006.01)	A61P 25/02	(2006.01)
A61K 31/4184	(2006.01)	A61P 27/02	(2006.01)
A61K 31/4188	(2006.01)	A61P 27/06	(2006.01)
A61K 31/425	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61K 31/50	(2006.01)	C07D 491/107	(2006.01)
A61K 31/501	(2006.01)		
A61K 31/517	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2008 E 08704120 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2013 EP 2110141**

54 Título: **Agente protector del nervio de la retina o del nervio óptico**

30 Prioridad:

31.01.2007 JP 2007021852

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

28.06.2013

73 Titular/es:

**SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD
(100.0%)
35 HIGASHISOTOBORICHO HIGASHI-KU
NAGOYA-SHI AICHI 461-8631, JP**

72 Inventor/es:

**CHUNG, SOOKJA, KIM;
CHUNG, STEPHEN y
HIBI, CHIHIRO**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 409 930 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 protector del nervio de la retina o del nervio óptico.

5 **Campo técnico**

[0001] La presente invención se refiere a un agente protector para su uso en un procedimiento de prevención o tratamiento terapéutico de una disminución o deterioro en la función visual que comprende un compuesto con aldosa reductasa que inhibe la actividad como un principio activo.

10

Antecedente de la técnica

[0002] Una variedad de enfermedades degenerativas de la retina con muerte de las células neuronales de la retina son causa principal de la ceguera. Esto es, una pérdida visual funcional tal como una disminución en la agudeza visual y un defecto en el campo visual están producidos por la degeneración y la pérdida de los nervios de la retina y óptico debido a una hipertensión ocular, isquemia, e inflamación persistente o aguda. Normalmente, el nervio de la retina y el nervio óptico no se regeneran, Por tanto, es extremadamente difícil recuperar la función perdida.

15

[0003] Especialmente, el glaucoma de ángulo abierto primario es una causa que conduce a la ceguera en países industrializados. Se ha llevado a cabo una terapia de disminución de la presión intraocular basada en medicación o en trabeculoplastia láser. Sin embargo, es posible retrasar la progresión del glaucoma, pero la prevención y la mejora en el progreso siguen siendo muy difíciles. Particularmente, el glaucoma de ángulo cerrado primario agudo muestra una pérdida visual rápida y elevada y un elevado riesgo de ceguera. Aunque se lleve a cabo una terapia de disminución de la presión intraocular temprana, en la actualidad no se consiguen resultados satisfactorios con el tratamiento. Recientemente, el glaucoma de tensión normal ha recibido atención debido al aumento de la morbilidad. Aunque la terapia de disminución de la presión intraocular es eficaz en este caso, no se ha conseguido la prevención de la progresión. Debido a que se han descrito anteriormente las circunstancias del tratamiento glaucomatoso, existe una necesidad de una novedosa farmacoterapia que no dependa de la presión intraocular que es la causa del glaucoma.

20

25

30

[0004] El número de pacientes con degeneración macular relacionada con la edad está aumentando a medida que envejece la sociedad. En el tratamiento de la regeneración macular exudativa relacionada con la edad se destruyen los vasos neovasculares coroidales con un haz láser. Sin embargo, el tratamiento no se puede aplicar a la parte central de la mácula lútea y de esta manera, existe necesidad de una farmacoterapia novedosa.

35

[0005] Además, la fotocoagulación se lleva a cabo para la oclusión de la rama de la vena de la retina (BRVO), la oclusión de la vena central de la retina (CRVO), la retinopatía diabética y la maculopatía diabética. Aunque se suprime la proliferación de vasos neovasculares, se inducen la inflamación y el trastorno circulatorio de la retina y se produce fácilmente una disminución en la agudeza visual, lo que es un problema. De forma adicional, en la cirugía del vítreo, de la maculopatía grave y de la retinopatía proliferativa grave, la cirugía produce un estado de rápida reperusión isquémica. No se observa recuperación visual o esta está significativamente retrasada, lo que es una continua molestia para médicos y pacientes. Por estos motivos, existe una necesidad de una farmacoterapia novedosa que evite el deterioro de la función visual debido al tratamiento oftálmico quirúrgico

40

45

[0006] Por otra parte, el presente solicitante ha descubierto la (2S,4S)-6-fluoro-2',5'-dioxospiro[croman-4,4'-imidazolidina]-2-carboxamida (nombre genérico: Fidarestat), es decir, un potente inhibidor de la aldosa reductasa (AR). El compuesto se ha desarrollado como un compuesto que garantiza una elevada seguridad incluso si se administra durante largos periodos. Actualmente, se ha estudiado su efecto como agente terapéutico para la neuropatía diabética en ensayos clínicos.

50

[0007] Con referencia al derivado de hidantoína que incluye fidarestat, se describe en la Solicitud de Patente japonesa abierta a consulta por el público (JP-A) N° 61-200991, la aplicación a la neuropatía diabética, se describe en el documento JP-A N° 4-173791 la aplicación a enfermedades del sistema circulatorio, se describe en el documento JP-A N° 6-135968 la aplicación a enfermedades relacionadas con la edad, se describe en el documento JP-A N° 7-242547 la aplicación a la retinopatía diabética simple, se describe en el documento JP-A N° 8-231549 la aplicación a la queratopatía diabética, la aplicación a la maculopatía diabética se describe en el documento WO2005/072066, se describe en el documento WO2005/079792 la aplicación a la retinopatía diabética grave, y se describe en el documento WO2006/090699 la aplicación a la mejora de la función cardíaca o al daño del miocardio resultante de isquemia o isquemia debida a reperusión. Sin embargo, el uso del compuesto como agente protector del nervio de la retina o del nervio óptico es completamente desconocido. Además, no se ha notificado el uso de otros inhibidores de la aldosa reductasa como el agente protector del nervio de la retina o del nervio óptico.

55

60

[Documento de patente 1] JP-A No. 61-200991

65 [Documento de patente 2] JP-A No. 4-173791

[Documento de patente 3] JP-A No. 6-135968

[Documento de patente 4] JP-A No. 7-242547

[Documento de patente 5] JP-A No. 8-231549

[Documento de patente 6] WO2005/072066

5 [Documento de patente 7] WO2005/079792

[Documento de patente 8] WO2006/090699

Divulgación de la invención

10 Problema que se va a resolver mediante la invención

15 **[0008]** Tal como se ha descrito anteriormente, en el agente preventivo o terapéutico de la pérdida visual funcional resultante de isquemia de la retina o lesión de isquemia por reperfusión, existe una importante necesidad en la práctica clínica de un agente terapéutico eficaz y más seguro. Particularmente, desde el punto de vista de la seguridad del tratamiento médico y del tratamiento oftálmico quirúrgico, existe una fuerte necesidad de una farmacoterapia más segura que se puede usar durante un largo periodo de tiempo. Un objetivo de esta invención es proporcionar un agente protector para uso en un procedimiento de prevención o tratamiento terapéutico de una disminución o deterioro en la función visual que pueda aplicarse durante largos periodos.

20 **[0009]** A la vista de las anteriores circunstancias, los presentes inventores han propuesto un agente terapéutico basado en un nuevo concepto, es decir un fármaco neuroprotector del nervio de la retina o del nervio óptico. El agente terapéutico tiene un mecanismo de acción diferente al de los fármacos tradicionales que protegen de forma secundaria el nervio de la retina o el nervio óptico aumentando la presión intraocular y la inflamación intraocular responsables del glaucoma. En otras palabras, el agente terapéutico tiene poco efecto sobre la hipertensión ocular, la inflamación, o el trombo que conduce a la degeneración del nervio de la retina y que protege el nervio de la retina o el nervio óptico.

25 **[0010]** En la presente invención, se han producido modelos de ratón con oclusión aguda de la arteria oftálmica, concretamente, modelos de ratón con oclusión de la arteria oftálmica y se ha evaluado el efecto neuroprotector del compuesto que inhibe la actividad de la aldosa reductasa (AR) en el nervio de la retina o en el nervio óptico. Como resultado, se ha descubierto que un defecto en el gen AR o la administración del compuesto con actividad inhibitoria de la aldosa reductasa (AR), es eficaz para la pérdida de células ganglionares de la retina que está producida por isquemia debida a reperfusión en la arteria oftálmica del ratón. Esto es, la presente invención es el agente protector del nervio de la retina o del nervio óptico que comprende el compuesto que inhibe la actividad de la aldosa reductasa (AR) como principio activo

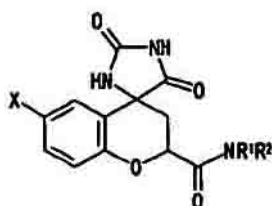
30 **[0011]** Se puede utilizar el agente protector del nervio de la retina o del nervio óptico de la presente invención, por ejemplo, como un agente preventivo o terapéutico a usar contra la disminución o el deterioro en la función visual. En este documento, los ejemplos de la disminución o el deterioro en la función visual incluyen dolencias resultantes de la isquemia de la retina o de lesión de isquemia debida a reperfusión de la retina en glaucoma, maculopatía, uveítis, u oclusión vascular ocular.

35 **[0012]** Además, por ejemplo, la lesión de isquemia debida a reperfusión de la retina es la que se produce después de fotocoagulación, cirugía del vítreo o medicación para la degeneración macular relacionada con la edad, maculopatía diabética, retinopatía diabética, oclusión de la rama de la vena de la retina (BRVO), u oclusión de la vena central de la retina (CRVO), produciéndose una tras la medicación o la trabeculoplastia con láser del glaucoma de ángulo abierto primario o el glaucoma de tensión normal, originándose la otra tras medicación, iridotomía con láser, o iridectomía quirúrgica del glaucoma de ángulo cerrado primario, o produciéndose una tras terapia trombolítica de la neuropatía óptica refractaria.

40 **[0013]** Como el compuesto que inhibe la actividad de la aldosa reductasa (AR), se indica el derivado de hidantoína representado por la siguiente fórmula general. Un ejemplo preferible del derivado de hidantoína es (2S,4S)-6-fluoro-2',5'-dioxoespíro [croman-4,4'-imidazolidina]-2-carboxamida (nombre genérico: Fidarestat).

55

[Fórmula 1]



en la que X representa un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, R1 y R2 representan de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1 a C6 sustituido de manera opcional, o R¹ y R², junto con un átomo de nitrógeno unido a los mismos, u opcionalmente otro átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno, se combinan para formar un heterociclo de 5 a 6 miembros.

[0014] Otros ejemplos del compuesto con actividad inhibitoria de la aldosa reductasa (AR) no abarcados por la presente invención incluyen Ranirestat (AS-3201), ARI-809, Epalrestat, Zopolrestat, Zenarestat, Tolrestat, Imirestat, Ponalrestat, Voglistat, TAT (WP-921), M-160209, SG-210, y NZ-314.

[0015] De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso del compuesto con actividad inhibitoria de la aldosa reductasa para la fabricación del agente protector del nervio de la retina o del nervio óptico. Con referencia a la materia, se establecen los conceptos subordinados de la presente invención como con la presente invención del agente anteriormente descrito.

[0016] De acuerdo con la presente invención, se proporciona el agente protector del nervio de la retina o del nervio óptico que es eficaz frente a la pérdida de la función visual resultante de isquemia de la retina o lesión de isquemia debida a reperfusión de la retina. Especialmente, cuando se utiliza fidarestat como un inhibidor de la aldosa reductasa (AR), el agente protector del nervio de la retina o del nervio óptico de la presente invención muestra efectos significativos a dosis bajas, se puede administrar durante un largo periodo de tiempo, y no es problemático desde un punto de vista de seguridad.

Breve descripción de los dibujos

[0017]

La FIG. 1 muestra el efecto de fidarestat sobre la muerte de células ganglionares de la retina en modelos de ratón con oclusión de la arteria oftálmica

La FIG. 2 muestra el efecto de ratones deficientes en el gen AR sobre la muerte de células ganglionares de la retina en modelos de ratón con oclusión de la arteria oftálmica.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

[0018] En el presente documento, a continuación, se describirá de forma más específica la presente invención.

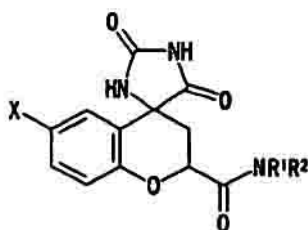
[0019] La presente invención se dirige a un agente protector para uso en un procedimiento de prevención o tratamiento terapéutico de una disminución o deterioro en la función visual que comprende el compuesto con actividad inhibitoria de la aldosa reductasa (AR) como ingrediente activo. El agente protector del nervio de la retina o del nervio óptico de la presente invención tiene, por ejemplo, un efecto preventivo o terapéutico de la disminución o el deterioro en la función visual.

[0020] En el presente documento, el término "disminución o deterioro en la función visual" significa la disminución en la agudeza visual o el defecto en el campo visual. Los ejemplos de los mismos incluyen las dolencias resultantes de isquemia de la retina o lesión por reperfusión de isquemia de la retina en glaucoma, maculopatía, uveítis, u oclusión vascular ocular. Los ejemplos de glaucoma incluyen glaucoma de ángulo abierto primario, glaucoma de ángulo cerrado primario, glaucoma de ángulo cerrado agudo, glaucoma secundario (glaucoma neovascular, glaucoma inducido por esteroides) y glaucoma de desarrollo. Los ejemplos de maculopatía incluyen retinitis pigmentosa, maculopatía acompañada por edema o vaso neovascular, y degeneración macular relacionada con la edad. Los ejemplos de la causa de la uveítis incluyen la enfermedad de Behcet, enfermedad de Harada, sarcoidosis, y causas desconocidas. Los ejemplos de oclusión vascular ocular incluyen oclusión de la rama de la vena de la retina (BRVO), oclusión de la vena central de la retina (CRVO), oclusión de la arteria central de la retina (CRAO), y neuropatía óptica refractaria (neuropatía óptica isquémica producida por trastorno circulatorio en los vasos nutrientes del nervio óptico tal como infarto cerebral o ataque isquémico transitorio).

[0021] Por ejemplo, la lesión de isquemia debida a reperfusión de la retina es la que se produce tras fotocoagulación, cirugía del vítreo o medicación de VEGF o esteroides para la degeneración macular relacionada con la edad, maculopatía diabética, retinopatía diabética, oclusión de la rama de la vena de la retina (BRVO), u oclusión de la vena central de la retina (CRVO), produciéndose una tras medicación o trabeculoplastia con láser del glaucoma de ángulo abierto primario o el glaucoma de tensión normal, produciéndose la otra tras medicación, iriditómia con láser, o ireductomía quirúrgica de glaucoma de ángulo cerrado primario, o produciéndose una tras terapia trombolítica de neuropatía óptica refractaria.

[0022] Como un compuesto con actividad inhibitoria de la aldosa reductasa (AR) se relaciona un derivado de hidantoína representado por la siguiente fórmula general.

[Fórmula 2]



5 en la que X representa un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, R1 y R2 representan de manera independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1 a C6 sustituido de manera opcional, o R¹ y R², junto con un átomo de nitrógeno unido a los mismos, u opcionalmente otro átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno, se combinan para formar un heterociclo de 5 a 6 miembros.

10 **[0023]** En el derivado de hidantoína, es preferible que X sea flúor. Es preferible que R1 y R2 sean un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-3 que se pueda sustituir. Entre estos, el compuesto más preferible es (2S,4S)-6-fluoro-2',5'-dioxoespiro[croman-4,4'-imidazolidina]-2-carboxamida (nombre genérico:

15 **[0024]** Además, otros ejemplos del compuesto con actividad inhibitora de la aldosa reductasa (AR) no abarcados por la invención incluyen Ranirestat (AS-3201), ARI-809, Epalrestat, Zopolrestat, Zenarestat, Tolrestat, Imirestat, Ponalrestat, Voglistat, TAT (WP-921), M-160209, SG-210, y NZ-314.

20 **[0025]** Aunque el agente protector del nervio de la retina o del nervio óptico en la presente invención varía dependiendo del compuesto que se está seleccionando, el agente protector se puede administrar como formulaciones orales tales como comprimidos, cápsulas, polvos, aglomerados, disoluciones, o jarabe mediante técnicas de formulación normales, o como formulaciones parenterales tales como colirios, soluciones inyectables o supositorios. En el caso de formulaciones sólidas, cuando se formulan, se pueden utilizar vehículos farmacéuticamente aceptables tales como almidón, lactosa, sacarosa, glucosa, celulosa cristalina, carboximetilcelulosa, carboxietilcelulosa, fosfato de calcio, estearato de magnesio, y goma arábica. Si es necesario, se pueden mezclar con los anteriores lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes, agentes de revestimiento, agentes colorantes, y similares. De forma alternativa, en el caso de una formulación líquida, se pueden utilizar estabilizantes, adyuvantes de la disolución, agentes suspensores, agentes emulsionantes, agentes tamponantes, conservantes, y similares.

30 **[0026]** La dosificación administrada variará dependiendo del compuesto que se va a seleccionar, los síntomas, la edad, el modo de administración, la forma de dosificación, y similares. En el caso normal, la dosificación del compuesto anteriormente mencionado está en el intervalo de 0,1 a 200 mg/día, de forma más preferible 1 a 100 mg/día en adultos, que se puede administrar en una dosis o la dosis se puede dividir en varias dosis sobre una base diaria. La anterior descripción es la más adecuada para, concretamente el caso en el que se utiliza fidarestat como inhibidor de la aldosa reductasa (AR).

Ejemplos

40 1. Procedimiento de ensayo

45 **[0027]** En el experimento, se utilizaron modelos de ratón con infarto agudo de la arteria oftálmica, concretamente, modelos de ratón con infarto de la arteria oftálmica. En el Experimento 1 se utilizaron ratones C57BL/6n normales de ocho a diez semanas de edad (ratones de tipo silvestre) y se evaluó la eficacia terapéutica de fidarestat como el compuesto con actividad inhibitora de la aldosa reductasa (AR). En el presente documento, dichos ratones se dividieron en dos grupos; un grupo control al que solo se administró el vehículo y un grupo al que se administró fidarestat. En el Experimento 2, se utilizaron ratones C57BL/6N normales de ocho a diez semanas de edad (ratones de tipo silvestre: ratones AR^{+/+}) y ratones deficientes en el gen AR (ratones AR^{-/-}) y se examinó el papel de AR. En el presente documento, dichos ratones se dividieron en dos grupos: un grupo de ratones de tipo silvestre (ratones AR^{+/+}) y un grupo de ratones deficientes en el gen AR (ratones AR^{-/-}) y no se utilizó un grupo al que se administró fármaco.

55 **[0028]** Los ratones utilizados (24 a 28 g de peso corporal) se sometieron a sutura intraluminal con monofilamento de nilón con anestesia de gas. Se insertó un filamento de nilón en el lado derecho de la arteria carótida interna en la bifurcación de la arteria mesencefálica y la arteria cerebral anterior desde la arteria carótida común. Los ratones se sometieron a isquemia de la retina en el ojo derecho. El filamento se extrajo 2 horas después de la isquemia y se llevó a cabo la reperusión durante 22 horas. Por otra parte, se evaluó el ojo como un control normal del ojo. Con el fin de confirmar la isquemia o la reperusión, se vigiló el flujo relativo de sangre cerebral

(rCBF) en la arteria mesencefálica con un medidor Doppler láser durante el experimento. Se definió una disminución en el rCBF del 75% o más como la isquemia de la arteria mesencefálica. Se administró el fármaco 15 minutos antes del comienzo de la reperusión mediante administración intragástrica forzada. Al final del experimento, los ojos aislados se fijaron en paraformaldehído al 4% a 4° C durante la noche. La capa de células ganglionares de la retina se sometió a la tinción de la hematoxilina y eosina. A continuación se observó y se midió el número de células ganglionares de la retina supervivientes. A este respecto, las células que mostraron núcleos piknóticos, se definieron como células no supervivientes. Se midieron todas las células de la capa gangliónica de la retina en cada sección de retina. Además, todas las medidas se llevaron a cabo de una manera ciega.

2. Resultados

(1) Hallazgos patológicos de supervivencia de células ganglionares de la retina

[Experimento 1]

[0029] Cuando se llevó a cabo la isquemia de la retina durante 2 horas, seguida de la isquemia debida a reperusión durante 22 horas, se observó el hallazgo que mostraba la muerte de células ganglionares de la retina (indicado por flechas negras) en el lado de la isquemia de la retina en el grupo del control (FIG. 1: D2). Sin embargo, en el lado sin isquemia de retina, no se observó el hallazgo que mostraba la muerte de células ganglionares de la retina (FIG. 1: D1). Por otra parte, en el grupo al que se administró fidarestat no se observó el hallazgo que mostraba la muerte de células ganglionares de la retina en el lado de la isquemia de la retina o en el lado sin isquemia de la retina (FIG. 1: D3, D4).

[Experimento 2]

[0030] En el lado de la isquemia de la retina en el grupo de ratones de tipo silvestre, se observó el hallazgo que mostraba la muerte de células ganglionares de la retina (FIG. 2: A2). Sin embargo, en el grupo de ratones deficientes en el gen AR no se observó el hallazgo que mostraba la muerte de células ganglionares de la retina en el lado de la isquemia de la retina (Fig. 2: A4). Por otra parte, al igual que para el lado sin isquemia de la retina en ambos grupos de ratones, no se observó el hallazgo que mostraba la muerte de células ganglionares de la retina (FIG. 2: A1, A3).

(2) El número de células ganglionares de la retina supervivientes

[Experimento 1]

[0031] En la Tabla 1 se muestran los resultados. El número de células ganglionares de la retina supervivientes presentes en el lado de la isquemia de la retina en el grupo del control disminuyó significativamente en comparación con las del lado de sin isquemia de la retina ($P < 0,001$). Por otra parte, el número de células ganglionares de la retina supervivientes presentes en el lado de la isquemia de la retina en el grupo al que se administró fidarestat aumentó significativamente en comparación con el grupo de control ($P < 0,001$). Como para el lado sin isquemia de la retina, no se observó diferencia en el número de células ganglionares de la retina supervivientes en el grupo al que se administró fidarestat y el grupo del control.

[Tabla 1]

Efecto de fidarestat sobre el número de células ganglionares de la retina supervivientes		
	Lado sin isquemia de la retina	Lado de isquemia de la retina
Grupo control	24 ± 1	4 ± 1***
Grupo al que se administró fidarestat	23 ± 1	21 ± 1†††

[0032] El número de células ganglionares de la retina supervivientes por 1 µm de sección de retina, promedio ± SEM

***P < 0,001: Lado de la isquemia de la retina frente al lado sin isquemia de la retina en el grupo del control

††† P < 0,001: Lado de la isquemia de la retina en el grupo al que se administró fidarestat frente al lado de la isquemia de la retina en el grupo del control.

[Experimento 2]

[0033] En la tabla 2 se muestran los resultados. El número de células ganglionares de la retina supervivientes presentes en el lado de la isquemia de la retina para el grupo de ratones de tipo silvestre disminuyó significativamente en comparación con el del lado sin isquemia de la retina ($P < 0,001$). Por otra parte, el número de células ganglionares de la retina supervivientes presentes en el lado de la isquemia de la retina en el grupo de

ratones deficiente en el gen AR aumentó significativamente en comparación con el del grupo de ratones de tipo silvestre ($P < 0,001$). Como para el lado sin la isquemia de la retina, no se observó diferencia en el número de células ganglionares de la retina supervivientes en el grupo de ratones de tipo silvestre y en el grupo de ratones deficientes en el gen AR.

5

[Tabla 2]

Efecto de los ratones deficientes en el gen AR sobre el número de células ganglionares de la retina supervivientes		
	Lado sin isquemia de la retina	Lado de isquemia de la retina
Grupo control	23 ± 1	$3 \pm 1^{***}$
Ratones deficientes en el gen AR	21 ± 1	$18 \pm 1^{\dagger\dagger}$

10 **[0034]** El número de células ganglionares de la retina supervivientes por 1 μm de sección de retina, promedio \pm SEM

*** $P < 0,001$: Lado de la isquemia de la retina frente al lado sin isquemia de la retina en el grupo del control

15 †† $P < 0,01$: Lado de la isquemia de la retina en los ratones de tipo silvestre frente a la isquemia de la retina en los ratones deficientes en el gen AR.

3. Discusión

20 **[0035]** Las células ganglionares de la retina juegan un papel crítico en la fotorrecepción y la neurotransmisión en la retina. Se cree que la degeneración o la pérdida de células ganglionares de la retina da lugar a daño en la función visual tal como una disminución en la agudeza visual y un defecto en el campo visual. Esta vez, se examinaron el efecto de fidarestat sobre las células ganglionares de la retina y el efecto del defecto del gen AR utilizando modelos de ratón con oclusión de la arteria oftálmica. Como resultado, fidarestat mostró una eficacia remarcable contra la muerte de las células ganglionares de la retina después de isquemia debida a reperusión de la retina y reducción en el número de células ganglionares supervivientes. Además, el efecto fue casi igual al del defecto del gen AR.

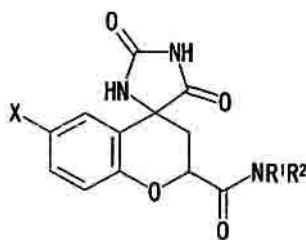
30 **[0036]** Estos resultados muestran que el inhibidor de la aldosa reductasa (AR) tal como fidarestat es eficaz para la protección de la retina y/o el nervio óptico de la degeneración celular o de la pérdida de células del nervio de la retina y/o del nervio óptico que está producida por isquemia de la retina crónica o aguda o lesión de isquemia debida a reperusión de la retina en glaucoma, maculopatía, uveítis, u oclusión vascular ocular. En otras palabras, esto sugiere que el inhibidor de la aldosa reductasa tal como fidarestat tiene un efecto preventivo o terapéutico para la disminución o el deterioro de la función visual de tal manera que la disminución en la agudeza visual o el defecto en el campo visual que está producido por la degeneración celular o el desprendimiento de células del nervio de la retina y/o del nervio óptico.

35

REIVINDICACIONES

1. Un agente para el uso en un procedimiento de prevención o tratamiento terapéutico de una disminución o deterioro en la función visual resultante de la oclusión vascular ocular o la degeneración macular relacionada con la edad, en el que la oclusión vascular ocular se selecciona entre el grupo que consiste en oclusión de la rama de la vena de la retina (BRVO), oclusión de la vena central de la retina (CRVO), oclusión de la arteria central de la retina (CRAO), y neuropatía óptica refractaria, y cuyo agente contiene como principio activo un compuesto representado por la siguiente fórmula general 1:

[Fórmula 1]



en la que X representa un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, R¹ y R² representan de manera independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1 a C6.

2. El agente para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la disminución o el deterioro en la función visual resultante de oclusión vascular ocular es el que se produce tras fotocoagulación, cirugía del vítreo, o medicación, para la oclusión de la rama de la vena de la retina (BRVO).

3. El agente para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la disminución o el deterioro en la función visual resultante de la oclusión vascular ocular es el que se produce tras fotocoagulación, cirugía del vítreo, o medicación, para la oclusión de la vena central de la retina (CRVO).

4. El agente para uso de acuerdo con la reivindicación de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la disminución o el deterioro en la función visual resultante de oclusión vascular ocular es el que se produce tras terapia trombolítica para neuropatía óptica refractaria.

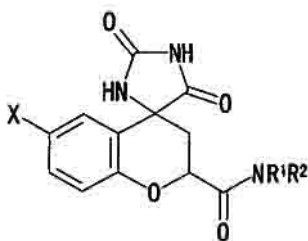
5. El agente para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la disminución o el deterioro en la función visual resultante de degeneración macular relacionada con la edad es el que se produce tras fotocoagulación, cirugía del vítreo, o medicación, para la degeneración macular relacionada con la edad.

6. El agente para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la disminución o el deterioro en la función visual es resultante de lesión de isquemia debida a reperusión de la retina.

7. El agente para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto representado por la fórmula general 1 es (2S,4S)-6-fluoro-2',5'-dioxoespiro[croman-4,4'-imidazolidina]-2-carboxamida (fidarestat).

8. Un uso de un compuesto representado por la siguiente fórmula general en la fabricación de un medicamento para uso en un procedimiento de prevención o tratamiento terapéutico de una disminución o deterioro en la función visual resultante de oclusión vascular ocular o degeneración macular relacionada con la edad, en el que la oclusión vascular ocular se selecciona entre el grupo que consiste en oclusión de la rama de la vena de la retina (BRVO), oclusión de la vena central de la retina (CRVO), oclusión de la arteria central de la retina (CRAO), y neuropatía óptica refractaria:

[Fórmula 1]



- 5 en la que X representa un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, R¹ y R² representan de manera independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1 a C6
9. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la disminución o el deterioro en la función visual resultante de oclusión vascular ocular es el que se produce tras fotocoagulación, cirugía del vítreo, o medicación, para la oclusión de la rama de la vena de la retina (BRVO).
- 10
10. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la disminución o el deterioro en la función visual resultante de oclusión vascular ocular es el que se produce tras fotocoagulación, cirugía del vítreo, o medicación, para la oclusión de la vena central de la retina (CRVO).
- 15
11. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la disminución o el deterioro en la función visual resultante de oclusión vascular ocular es el que se produce tras terapia trombolítica para la neuropatía óptica refractaria.
- 20
12. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la disminución o el deterioro en la función visual resultante de la degeneración macular relacionada con la edad es el que se produce tras fotocoagulación, cirugía del vítreo, o medicación, para la degeneración macular relacionada con la edad.
- 25
13. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en el que la disminución o deterioro en la función visual es el resultante de una lesión de isquemia debida a reperusión de la retina.
14. El uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 8 a 13, en el que el compuesto representado por la fórmula general 1 es (2S, 4S) -6-fluoro-2',5'-dioxespiro[croman-4,4'-imidazolidina]-2-carboxamida (fidarestat).

FIG. 1

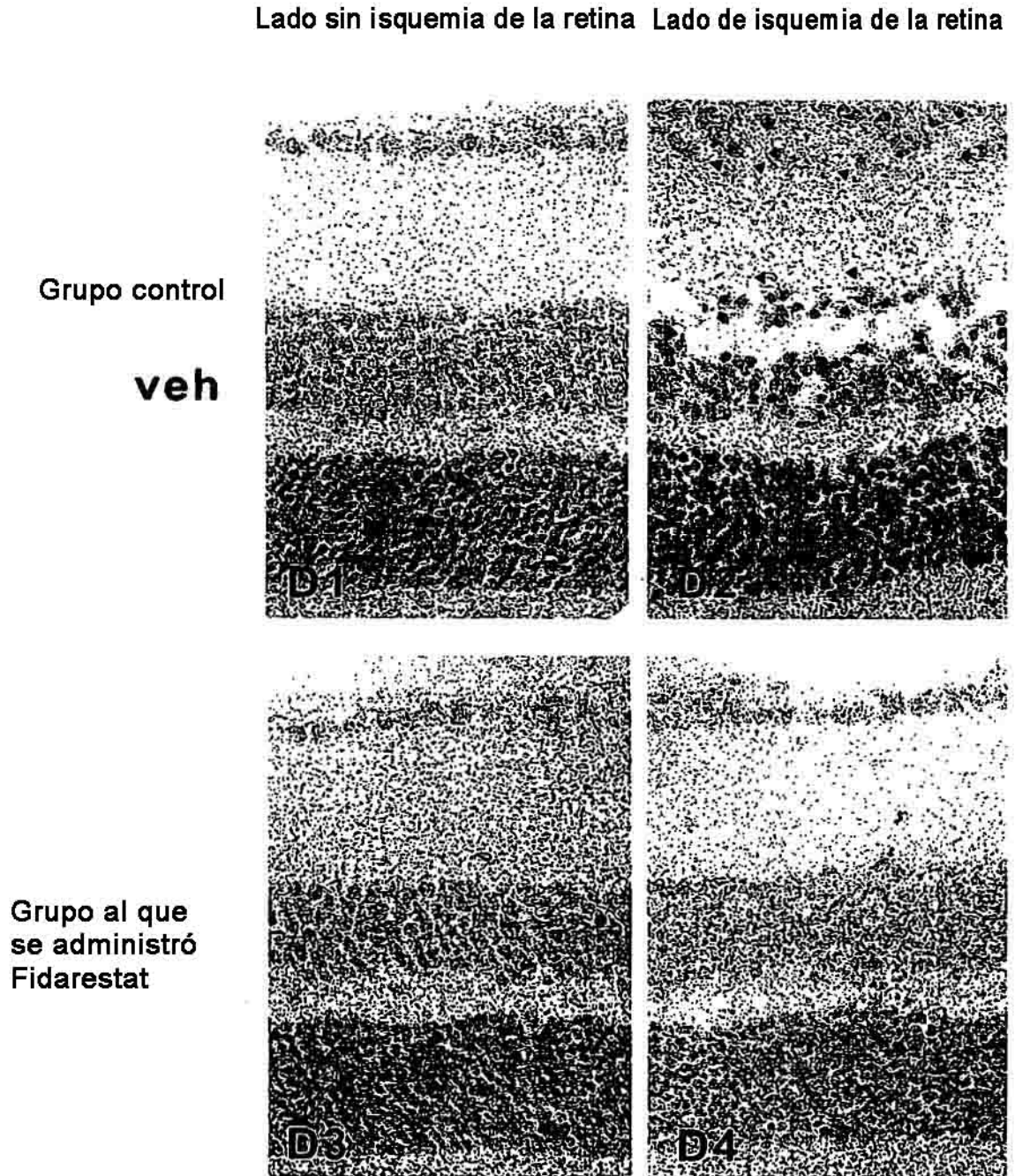


FIG. 2

