(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 468 827**

(51) Int. CI.:

A61K 31/4188 (2006.01)
A61K 31/7088 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2011 E 11732936 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014 EP 2524693**

(54) Título: **Producto farmacéutico para prevenir o tratar trastornos acompañados de angiogénesis ocular y/o permeabilidad vascular ocular elevada**

(30) Prioridad:

12.03.2010 JP 2010055479
14.01.2010 JP 2010006159

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.06.2014

(73) Titular/es:

SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD (50.0%)
35 Higashisotoboricho, Higashi-ku
Nagoya-shi, Aichi 461-8631, JP y
NAGOYA CITY UNIVERSITY (50.0%)

(72) Inventor/es:

OGURA, YUICHIRO;
NOZAKI, MIHO;
NAKAJIMA, ATSUSHI y
HIBI, CHIHIRO

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

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

Producto farmacéutico para prevenir o tratar trastornos acompañados de angiogénesis ocular y/o permeabilidad vascular ocular elevada

Campo técnico

La presente invención se refiere a un producto farmacéutico para su uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno acompañado de angiogénesis ocular y/o aumento de la permeabilidad vascular ocular, que se compone de una combinación de un agente anti-VEGF y un derivado de hidantoína específico.

Técnica anterior

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es el más responsable de la angiogénesis. Los ejemplos de los agentes anti-VEGF pueden incluir antagonistas de receptores, anticuerpos anti-VEGF, inhibidores de ligandos de VEGF, y fármacos oligonucleotídicos, relativos al VEGF como factores angiogénicos. Los ejemplos específicos incluyen bevacizumab sódico, sorafenib, sunitinib, pegaptanib sódico, ranibizumab, aflibercept, y VEGF Trap-EYE. Estos se utilizan como inyecciones intravítreas en el campo de la oftalmología. Las principales acciones farmacológicas de estos agentes anti-VEGF son la supresión de la angiogénesis, la supresión de la permeabilidad vascular y la supresión de la proliferación de células endoteliales vasculares.

Se ha aclarado en los últimos años que el VEGF está implicado en diversas enfermedades oculares tales como degeneración macular relacionada con la edad (AMD), en base a sus acciones fisiológicas tales como la angiogénesis, el aumento de la permeabilidad vascular y la proliferación de las células endoteliales vasculares. Los productos farmacéuticos dirigidos a VEGF ya han sido utilizados ampliamente en uso clínico para el tratamiento de enfermedades oculares, como la degeneración macular relacionada con la edad (AMD), la oclusión de la ramificación de la vena retiniana (ORVR), la oclusión de la vena central de la retina (OVCR), la maculopatía diabética, la retinopatía diabética y el glaucoma neovascular.

La (2S,4S)-6-fluoro-2',5'-dioxoespiro[croman-4,4'-imidazolidino]-2-carboxamida (fidarestat) es un inhibidor de la aldosa reductasa (AR). Con respecto al compuesto, las aplicaciones en las complicaciones de la diabetes (Documento de Patente 1), los trastornos circulatorios (Documento de Patente 2), los trastornos asociados con el envejecimiento como un inhibidor de la reacción de Maillard (Documento de Patente 3), la retinopatía diabética sencilla (Documento de Patente 4), la queratopatía diabética (Documento de Patente 5), la maculopatía diabética (Documento de Patente 6), la retinopatía diabética severa (Documento de Patente 7), los trastornos funcionales cardíacos o los trastornos del miocardio causados por isquemia o isquemia-reperfusión (Documento de Patente 8), la insuficiencia renal aguda (Documento de patente 9), la isquemia cerebral o la lesión cerebral por isquemia-reperfusión en la apoplejía cerebral (Documento de Patente 10) y un agente para la protección de las neuronas de la retina o el nervio óptico (Documento de Patente 11) se describen en los respectivos documentos. Y, se describe que el compuesto suprime el estrés oxidativo de la retina y la expresión en exceso del VEGF en una rata diabética por estreptozotocina (STZ) (Documento no de Patente 1).

Por otro lado, se sabe que los agentes anti-VEGF se utilizan combinados con otros productos farmacéuticos (Documentos de Patente 12 y 13). Por ejemplo, se han descrito el uso combinado con factor de necrosis tumoral alfa (TNFa) (Documentos de Patente 14 y 15), el uso combinado con un inhibidor de tipo receptor tirosina quinasa (Documento de Patente 16), el uso combinado con un fármaco antihipertensivo (Documento de Patente 17), y el uso combinado con un fármaco fotosensible utilizado en una terapia fotodinámica (PDT) (Documento de Patente 18). Sin embargo, no se ha informado aún sobre el uso combinado de un agente anti-VEGF con un inhibidor de la aldosa reductasa.

Lista de citas

Literatura de Patente

Documento de Patente 1: Publicación de la Solicitud de Patente Japonesa Abierta a la Inspección Pública Núm. 61-200991
Documento de Patente 2: Publicación de la Solicitud de Patente Japonesa Abierta a la Inspección Pública Núm. 4-173791
Documento de Patente 3: Publicación de la Solicitud de Patente Japonesa Abierta a la Inspección Pública Núm. 6-135968
Documento de Patente 4: Publicación de la Solicitud de Patente Japonesa Abierta a la Inspección Pública Núm. 7-242547
Documento de Patente 5: Publicación de la Solicitud de Patente Japonesa Abierta a la Inspección Pública Núm. 8-231549

Documento de Patente 6: Publicación Internacional Núm. WO 2005/072066
Documento de Patente 7: Publicación Internacional Núm. WO 2005/079792
Documento de Patente 8: Publicación Internacional Núm. WO 2006/090699
Documento de Patente 9: Publicación Internacional Núm. WO 2007/069727
Documento de Patente 10: Publicación Internacional Núm. WO 2007/097301
Documento de Patente 11: Publicación Internacional Núm. WO 2008/093691
Documento de Patente 12: Publicación Nacional de la Solicitud de Patente Japonesa (abierta a la inspección pública) Núm. 2007-505939
Documento de Patente 13: Publicación Nacional de la Solicitud de Patente Japonesa (abierta a la inspección pública) Núm. 2007-505938
Documento de Patente 14: Publicación de la Solicitud de Patente Japonesa Abierta a la Inspección Pública Núm. 2009-256373
Documento de Patente 15: Publicación Nacional de la Solicitud de Patente Japonesa (abierta a la inspección pública) Núm. 2004-529149
Documento de Patente 16: Publicación de la Solicitud de Patente Japonesa Abierta a la Inspección Pública Núm. 2009-102359
Documento de Patente 17: Publicación Nacional de la Solicitud de Patente Japonesa (abierta a la inspección pública) Núm. 2008-537538
Documento de Patente 18: Publicación Internacional Núm. WO 2001/74389

Literatura no de patente

No de patente Documento 1: Diabetes, Vol. 52, 864, 2003

Compendio de la invención

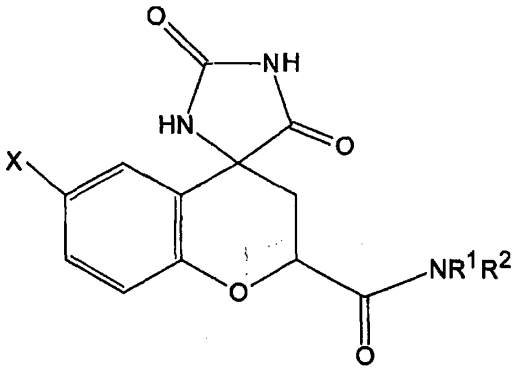
Problema técnico

Como se mencionó anteriormente, aunque las inyecciones intravítreas de agentes anti-VEGF son agentes terapéuticos que se utilizan ampliamente en el uso clínico, cuando se aumenta la dosis en un paciente que tiene una baja satisfacción con el tratamiento, tienden a causar efectos secundarios tales como accidente cerebrovascular. Además, cuando aumenta la frecuencia de dosificación, las cargas emocionales y físicas de los pacientes y las clínicas médicas incrementan, lo que tienden a conducir a la interrupción del tratamiento. Por ejemplo, se informa de que el ranibizumab que es un agente anti-VEGF típico tiene una vida media corta y tiene una vida media de desaparición de 9 días cuando se inyecta en el cuerpo vítreo de un ser humano (el inserto del paquete de ranibizumab). Esto conduce al aumento de la frecuencia de administración de ranibizumab, que tiene pesadas cargas emocionales, físicas y económicas médicas para los pacientes y clínicas médicas. Por lo tanto, se demandan una estrategia para aumentar el efecto clínico de un agente anti-VEGF, y una estrategia para disminuir la frecuencia de administración y la dosis de un agente anti-VEGF. Por lo tanto, la presente invención tiene como objetivo la disminución de la dosis, la disminución de la frecuencia de administración, y la mejora de la eficiencia, de un agente anti-VEGF.

Solución al problema

En vista del problema mencionado anteriormente, los autores de la presente invención han realizado estudios intensivos y han encontrado que estos objetos se pueden lograr mediante la combinación de un agente anti-VEGF y un derivado de hidantoína representado por la siguiente fórmula general (I) que se conoce como un inhibidor de la aldosa reductasa, específicamente fidarestat, y completaron la invención. Es decir, las principales constituciones de la presente invención son las siguientes.

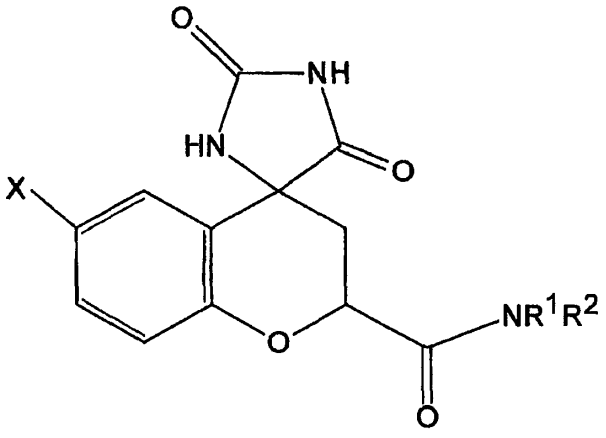
(1) Un derivado de hidantoína representado por una fórmula general (I) para uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno acompañado de angiogénesis ocular y/o aumento de la permeabilidad vascular ocular combinado con un agente anti-VEGF:



(I)

en la fórmula, X representa un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, y R^1 y R^2 simultáneamente o individualmente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde el trastorno acompañado de angiogénesis ocular y/o aumento de la permeabilidad vascular ocular se selecciona del grupo que consiste en degeneración macular relacionada con la edad, oclusión de la ramificación de la vena retiniana, oclusión de la vena central de la retina, maculopatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma neovascular, neovascularización coroidea miópica, retinitis pigmentosa, retinopatía del prematuro, neovascularización coroidea inducida por fotocoagulación y edema debido a fotocoagulación retiniana.

(2) Un agente anti-VEGF para su uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno acompañado de angiogénesis ocular y/o aumento de la permeabilidad vascular ocular combinado con un derivado de hidantoína representado por una fórmula general (I):



(I)

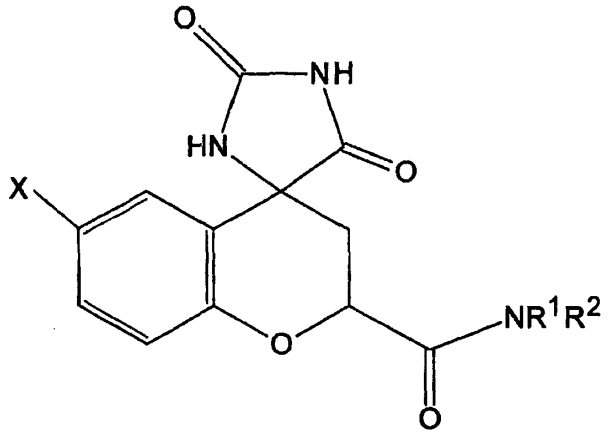
en la fórmula, X representa un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, y R^1 y R^2simultáneamente o individualmente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde el trastorno acompañado de angiogénesis ocular y/o aumento de la permeabilidad vascular ocular se selecciona del grupo que consiste en degeneración macular relacionada con la edad, oclusión de la ramificación de la vena retiniana, oclusión de la vena central de la retina, maculopatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma neovascular, neovascularización coroidea miópica, retinitis pigmentosa, retinopatía del prematuro, neovascularización coroidea inducida por fotocoagulación y edema debido a fotocoagulación retiniana.

(3) El compuesto para su uso de acuerdo con los apartados (1) o (2) en donde el derivado de hidantoína representado por la fórmula general (I) es (2S,4S)-6-fluoro-2',5'-dioxoespiro[croman-4,4'-imidazolidino]-2-carboxamida.

(4) El compuesto para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (3) en donde el agente anti-VEGF es al menos un tipo seleccionado del grupo que consiste de un anticuerpo anti-VEGF, un inhibidor del ligando de VEGF, un antagonista del receptor de VEGF y un fármaco oligonucleotídico relacionado con VEGF.

(5) El compuesto para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (4) en donde el trastorno acompañado de angiogénesis ocular y/o aumento de la permeabilidad vascular ocular se selecciona del grupo que consiste en degeneración macular relacionada con la edad, oclusión de la rama venosa retiniana, oclusión de la vena central de la retina, maculopatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma neovascular.

(6) Un producto que comprende un derivado de hidantoína representado por una fórmula general (I) y un agente anti-VEGF para el uso simultáneo, separado o secuencial en la prevención o tratamiento de un trastorno acompañado de angiogénesis ocular y/o aumento de la permeabilidad vascular ocular:



(I)

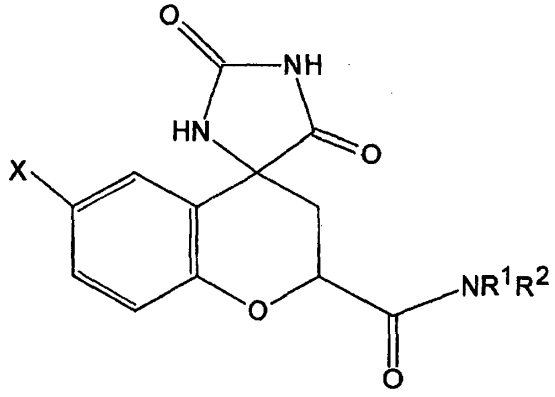
En la fórmula, X representa un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, y R^1 y R^2 simultáneamente o individualmente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde el trastorno acompañado de angiogénesis ocular y/o aumento de la permeabilidad vascular ocular se selecciona del grupo que consiste en degeneración macular relacionada con la edad, oclusión de la ramificación de la vena retiniana, oclusión de la vena central de la retina, maculopatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma neovascular, neovascularización coroidea miópica, retinitis pigmentosa, retinopatía del prematuro, neovascularización coroidea inducida por fotocoagulación y edema debido a fotocoagulación retiniana.

(7) El producto para su uso de acuerdo con apartado (6) en donde el derivado de hidantoína representado por la fórmula general (I) es (2S,4S)-6-fluoro-2',5'-dioxoespiro[croman-4,4'-imidazolidino]-2-carboxamida.

(8) El producto para su uso de acuerdo con los apartados (6) o (7) en donde el agente anti-VEGF es al menos un tipo seleccionado del grupo que consiste de un anticuerpo anti-VEGF, un inhibidor del ligando de VEGF, un antagonista del receptor de VEGF y un fármaco oligonucleotídico relacionado con VEGF.

(9) El producto para su uso de acuerdo con una cualquiera de los apartados (6) a (8) en donde el trastorno acompañado de angiogénesis ocular y/o aumento de la permeabilidad vascular ocular se selecciona del grupo que consiste en degeneración macular relacionada con la edad, oclusión de la rama venosa retiniana, oclusión de la vena central de la retina, maculopatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma neovascular.

(10) Una composición farmacéutica que comprende un derivado de hidantoína representado por una fórmula general (I) y un agente anti-VEGF para su uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno acompañado por angiogénesis ocular y/o aumento de la permeabilidad vascular ocular:



(I)

en la fórmula, X representa un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, y R^1 y R^2 simultáneamente o individualmente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde el trastorno acompañado de angiogénesis ocular y/o aumento de la permeabilidad vascular ocular se selecciona del grupo que consiste en degeneración macular relacionada con la edad, oclusión de la ramificación de la vena retiniana, oclusión de la vena central de la retina, maculopatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma neovascular, neovascularización coroidea miópica, retinitis pigmentosa, retinopatía del prematuro, neovascularización coroidea inducida por fotocoagulación y edema debido a fotocoagulación retiniana.

(11) La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con el apartado (10) en donde el derivado de hidantoína representado por la fórmula general (I) es (2S,4S)-6-fluoro-2',5'-dioxoespiro[croman-4,4'-

imidazolidino]-2-carboxamida.

(12) La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con los apartados (10) o (11) en donde el agente anti-VEGF es al menos un tipo seleccionado del grupo que consiste de un anticuerpo anti-VEGF, un inhibidor del ligando de VEGF, un antagonista del receptor de VEGF y un fármaco oligonucleotídico relacionada con VEGF.

(13) La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (10) a (12) en donde el trastorno acompañado de angiogénesis ocular y/o aumento de la permeabilidad vascular ocular se selecciona del grupo que consiste en degeneración macular relacionada con la edad, oclusión de la ramificación de la vena retiniana, oclusión de la vena central de la retina, maculopatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma neovascular.

(14) Un kit que comprende: el compuesto para su uso de acuerdo con los apartados (1) o (2), el producto para su uso de acuerdo con el apartado (6) o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con el apartado (10); e instrucciones escritas que describen un método para administrar el fármaco combinado con un agente anti-VEGF para la prevención o el tratamiento de un trastorno acompañado de angiogénesis ocular y/o aumento de la permeabilidad vascular ocular.

Efectos ventajosos de la invención

El producto farmacéutico de la presente invención es eficaz para prevenir o tratar un trastorno acompañado por el exceso de angiogénesis ocular y/o aumento de la permeabilidad vascular ocular, y puede disminuir la dosis, aumentar el efecto farmacodinámico, extender los intervalos de administración y mantener el efecto medicinal prolongado, de un agente anti-VEGF.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 es un gráfico que muestra el volumen de la neovascularización coroidea (VNC) en el plazo de 7 días después de la irradiación con láser. El "*" y "#" en el dibujo representan la presencia de una diferencia significativa a una tasa de riesgo de 5% y "**" representa la presencia de una diferencia significativa a una tasa de riesgo de 1%.

La FIG. 2 es un gráfico que muestra la tasa del número de lesiones de grado 3 en la angiografía por fluorescencia del fondo de ojo con fluoresceína (FA) a los 7 días después de la irradiación con láser. El "***" en el dibujo representa la presencia de una diferencia significativa a una tasa de riesgo de 0,1%.

Descripción de las realizaciones

En lo sucesivo, las realizaciones de la presente invención se explicarán con más detalle. Sin embargo, no se debe interpretar la presente invención está limitada por las siguientes realizaciones.

El producto farmacéutico de acuerdo con la presente invención incluye un derivado de hidantoína representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como ingrediente activo. Éste producto farmacéutico se administra combinado con un agente anti-VEGF para la prevención o el tratamiento de un trastorno acompañado de angiogénesis ocular y/o aumento de la permeabilidad vascular ocular. En otras palabras, el producto farmacéutico que comprende un derivado de hidantoína representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como ingrediente activo se usa para un agente para mejorar el efecto del agente anti-VEGF para la prevención o el tratamiento de un trastorno acompañado de angiogénesis ocular y/o aumento de la permeabilidad vascular ocular.

El producto farmacéutico de acuerdo con la presente invención es un producto farmacéutico que está constituido por una combinación de un agente anti-VEGF y un derivado de hidantoína representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo. Este producto farmacéutico también se administra para prevenir o tratar un trastorno acompañado de angiogénesis ocular y/o aumento de la permeabilidad vascular ocular.

El derivado de hidantoína de la fórmula general (I) o una sal del mismo es un compuesto que tiene una actividad inhibidora de la aldosa reductasa, y se puede producir de acuerdo con el método de síntesis descrito en la Publicación de la Solicitud de Patente Japonesa a la Inspección Pública Núm. 63-057588.

X en la fórmula (I) representa un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, preferiblemente un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor. R^1 y R^2 en la fórmula (I) simultáneamente o individualmente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente, preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_3, y más preferiblemente un átomo de hidrógeno. Específicamente, el fidarestat que es un compuesto en el que X es un átomo de flúor y R^1 y R^2 son átomos de hidrógeno tiene un efecto medicinal y una seguridad excelentes.

Los VEGF son factores de crecimiento que actúan sobre las células endoteliales vasculares. Cuando los VEGF se

unen al receptor del factor de crecimiento celular endotelial vascular (receptor de VEGF), las células endoteliales vasculares se activan, y las células endoteliales vasculares migran y proliferan para la neovascularización. Además, los VEGF aumentan la permeabilidad vascular y causan hemorragia, escape de los componentes a la sangre y acumulación de exudados.

Los agentes anti-VEGF son medicamentos que suprimen la angiogénesis promovida por la atenuación de la actividad del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Además, en algunos casos, los agentes anti-VEGF también muestran acciones farmacológicas tales como la supresión de la permeabilidad vascular y la supresión de la proliferación de células endoteliales vasculares. Los ejemplos de los agentes anti-VEGF pueden incluir anticuerpos anti-VEGF, inhibidores de ligandos de VEGF, antagonistas para los receptores de VEGF y fármacos oligonucleotídicos relacionados con el VEGF. Los antagonistas para los receptores de VEGF suscitan antagonismo de VEGF para inhibir la unión del VEGF al receptor de VEGF. Los anticuerpos anti-VEGF, inhibidores de ligandos de VEGF y algunos de los fármacos oligonucleotídicos relacionados con el VEGF inhiben la unión de VEGF al receptor de VEGF mediante la formación de un producto conjugado con el VEGF. Otros fármacos oligonucleotídicos relacionados con el VEGF inhiben la síntesis de proteínas de VEGF. Los anticuerpos anti-VEGF incluyen anticuerpos anti-VEGF de ratón obtenidos humanizando anticuerpos anti-VEGF mediante recombinación de genes, fragmentos de los mismos, o los obtenidos mediante la modificación de una parte de sus secuencias de aminoácidos. Los inhibidores de ligandos de VEGF incluyen proteínas de fusión de receptor de VEGF de tipo humano.

Los anticuerpos anti-VEGF, los inhibidores de ligandos de VEGF, los antagonistas de receptores de VEGF y los fármacos oligonucleotídicos relacionados con el VEGF son comunes ya que todos ellos tienen una acción de supresión de las señales del VEGF.

Los ejemplos específicos de los inhibidores de ligandos de VEGF incluyen aflibercept (VEGF-Trap) y VEGF Trap-EYE. Los ejemplos específicos de los anticuerpos anti-VEGF incluyen bevacizumab sódico, ranibizumab, sorafenib y sunitinib. Los ejemplos específicos de los fármacos oligonucleotídicos relacionados con VEGF incluyen pegaptanib sódico que es un aptámero, y RTP801i-14 que es ARNip. Además, bevacizumab sódico, ranibizumab y VEGF Trap-EYE y similares se caracterizan por que inhiben la unión de las isoformas de VEGF a los receptores uniéndose ampliamente a todas las isoformas de VEGF de una manera no selectiva. Por otro lado, el pegaptanib sódico se caracteriza por que se une selectivamente a VEGF 165 que es el más profundamente implicado en la neovascularización intraocular patológica.

El efecto medicinal que se ejerce mediante la administración del derivado de hidantoína de la fórmula (I) o una sal del mismo y el agente anti-VEGF combinados está dentro sustancialmente del mismo del efecto medicinal que se ejerce mediante la administración del agente anti-VEGF solo. Una realización del producto farmacéutico de acuerdo con la presente invención es un fármaco que es eficaz para los trastornos oculares acompañados por el exceso de angiogénesis, es decir, enfermedades neovasculares oculares. Los ejemplos de las enfermedades neovasculares oculares incluyen trastornos angiogénicos oculares tales como la degeneración macular (húmeda) relacionada con la edad (DMAE húmeda), la oclusión de rama venosa retiniana (ORVR), la oclusión de la vena central de la retina (OVCR), la retinopatía diabética, el glaucoma neovascular, neovascularización coroidea miópica, la retinitis pigmentosa, la retinopatía del prematuro y la neovascularización coroidea inducida por fotocoagulación. Otra realización del producto farmacéutico de acuerdo con la presente invención es un producto farmacéutico que también es eficaz para los trastornos acompañados por un aumento de la permeabilidad vascular ocular. Los ejemplos de los trastornos acompañados por un aumento de la permeabilidad vascular ocular incluyen la degeneración macular húmeda relacionada con la edad (DMAE húmeda), la oclusión de la ramificación de la vena retiniana (ORVR), la oclusión de la vena central de la retina (OVCR), la maculopatía diabética, la retinitis pigmentosa, la retinopatía diabética y el edema debido a fotocoagulación retiniana (panfotocoagulación retiniana, fotocoagulación en rejilla, fotocoagulación con Patrón de Rejilla). El producto farmacéutico de acuerdo con la presente invención muestra un efecto medicinal sinérgico contra estos trastornos angiogénicos oculares y trastornos acompañados por un aumento de la permeabilidad vascular ocular para los cuales se considera que es eficaz la administración de un agente anti-VEGF.

La degeneración macular relacionada con la edad es una enfermedad causada por la degeneración de la mácula relacionada con el envejecimiento, y se clasifica en "húmeda" y "atrófica" de acuerdo a la presencia o ausencia de neovascularización que se genera a partir de la coroides (neovascularización coroidal). La presente invención es especialmente eficaz para la degeneración macular húmeda relacionada con la edad.

La degeneración macular húmeda relacionada con la edad está causada por la generación de la neovascularización coroidea anormal (NCA) en los sitios en torno a un área macular. Estos vasos neovasculares pueden causar hemorragia o exudación (aumento de la permeabilidad vascular), degeneran el tejido en el área macular relativa a la agudeza visual, provocan un mal funcionamiento y conducen a la cicatrización de los tejidos. Se considera que el VEGF está fuertemente implicado en los vasos neovasculares intraoculares.

La maculopatía diabética es un término genérico que incluye el deterioro en el área macular causado por el edema macular debido al aumento de la permeabilidad vascular, y deficiencias en el área macular causadas por la oclusión de los vasos capilares o el deterioro de las células epiteliales pigmentarias. La lesión principal es el edema macular. Puesto que las cantidades de VEGF son altas en los ojos de un paciente con edema macular y el VEGF tiene una acción de elevación la permeabilidad vascular extremadamente fuerte, se considera que el VEGF está fuertemente implicado en el edema macular en la maculopatía diabética.

El derivado de hidantoína de fórmula (I) y el agente anti-VEGF utilizados como ingredientes activos del producto farmacéutico de acuerdo con la presente invención se pueden incorporar, respectivamente, en una pluralidad de formulaciones separadas, o se pueden incorporar en la misma formulación como una formulación. El "producto farmacéutico compuesto de una combinación (producto farmacéutico que comprende una combinación)" es un producto farmacéutico en el que una pluralidad de fármacos o sus ingredientes activos se administran combinados, en otras palabras, se administran en un uso combinado. En el caso en el que se incorporan una pluralidad de ingredientes activos que se van a administrar a una pluralidad de formulaciones separadas, estas formulaciones no se administran necesariamente al mismo tiempo a un paciente. De acuerdo con tal administración mediante el uso combinado, el efecto del uso combinado se puede llevar a cabo suficientemente incluso cuando uno de los productos farmacéuticos (o el ingrediente activo del mismo) no mantenga una concentración eficaz en la sangre o una concentración eficaz en el tejido; por lo tanto, no se tiene que usar necesariamente un método de administración en el que se solapen las condiciones a los que los respectivos productos farmacéuticos mantienen sus concentraciones eficaces en la sangre o las concentraciones eficaces en el tejido. En general, ya que las formulaciones respectivas se administran de acuerdo con sus métodos originales de administración respectivos, las formulaciones se pueden administrar con la misma frecuencia o con frecuencias diferentes.

Los ejemplos de las formas de administración de los fármacos antes mencionados pueden ser las que se enumeran a continuación:

(1) administración de una única formulación que comprende tanto el agente anti-VEGF como el derivado de hidantoína representado por la fórmula general (I),
(2) administración simultánea de dos tipos de formulaciones obtenidas formulando por separado el agente anti-VEGF y el derivado de hidantoína representado por la fórmula general (I) en la misma ruta de administración,
(3) administración escalonada de dos tipos de formulaciones obtenidas formulando por separado el agente anti-VEGF y el derivado de hidantoína representado por la fórmula general (I) en la misma ruta de administración,
(4) administración simultánea de dos tipos de formulaciones obtenidas formulando por separado el agente anti-VEGF y el derivado de hidantoína representado por la fórmula general (I) en diferentes rutas de administración,
(5) administración escalonada de dos tipos de formulaciones obtenidas formulando por separado el agente anti-VEGF y el derivado de hidantoína representado por la fórmula general (I) en diferentes rutas de administración,
(6) administración de dos tipos de formulaciones obtenidas formulando por separado el agente anti-VEGF y el derivado de hidantoína representado por la fórmula general (I) en la misma ruta de administración a intervalos de administración diferentes, y
(7) administración de dos tipos de formulaciones obtenidas formulando por separado el agente anti-VEGF y el derivado de hidantoína representado por la fórmula general (I) en diferentes rutas de administración a intervalos de administración diferentes. Además, como forma de administración (5), se puede ilustrar la administración en el orden en que el agente anti-VEGF se administra primero y a continuación el derivado de hidantoína representado por la fórmula general (I) se administra después de que ha transcurrido un cierto período de tiempo, o la administración en orden inverso. Como forma de administración (6) o (7), se puede ilustrar la administración mediante los siguientes intervalos de administración: administración administrando en primer lugar del agente anti-VEGF y administrando después el derivado de hidantoína representado por la fórmula general (I) cada día hasta que la siguiente administración del agente anti-VEGF, o administración administrando en primer lugar el derivado de hidantoína representado por la fórmula general (I) cada día, administrando a continuación el agente anti-VEGF, y, posteriormente, administrando el derivado de hidantoína descrito anteriormente cada día.

El producto farmacéutico de acuerdo con la presente invención es, ya sea un producto farmacéutico que comprende una pluralidad de ingredientes activos en una pluralidad de formulaciones separadas o una única formulación que incluye los ingredientes activos en la misma formulación, formulado, por ejemplo, en un comprimido, una agente para cápsula, un polvo, un agente granular, un agente líquido o un agente para jarabe mediante una técnica de formulación general. El producto farmacéutico formulado se puede administrar oralmente, o parenteralmente en forma de un inyectable o una gota ocular, o similares.

En el caso de un agente sólido, se pueden incorporar excipientes que son farmacológicamente aceptables en formulación, por ejemplo, almidón, lactosa, azúcar suave blanca purificada, glucosa, celulosa cristalina, carboxicelulosa, carboximetilcelulosa, carboxietilcelulosa, fosfato de calcio, estearato de magnesio y goma arábiga, y cuando sea necesario, un lubricante, un aglutinante, un agente disgregante, un agente de recubrimiento y un colorante, y similares. En el caso de un agente líquido, un estabilizador, se pueden utilizar un adyuvante de

disolución, un agente de suspensión, un agente emulsionante, un agente tamponador y un conservante, y similares.

La dosis de el fármaco de acuerdo con la presente invención se puede seleccionar adecuadamente de acuerdo con la dosis general del agente anti-VEGF o el derivado de hidantoína representado por la fórmula general (I) en función del sujeto que vaya a ser administrado, la ruta de administración, la enfermedad a la que se dirige, la forma de dosificación y similares.

El derivado de hidantoína representado por la fórmula general (I), específicamente el fidarestat, se administra diariamente una vez o en varias porciones por lo general de 0,1 mg/día a 450 mg/día, preferiblemente de 1 mg/día a 300 mg/día para un paciente adulto, dependiendo de los síntomas, la edad, el método de administración, forma de dosificación y similares. La dosis en el caso de la administración oral es generalmente de 0,1 mg/día a 450 mg/día, preferiblemente de 1 mg/día a 400 mg/día, más preferiblemente de 1 mg/día a 200 mg/día por paciente adulto.

La dosis del agente anti-VEGF difiere dependiendo del agente. La dosis de bevacizumab sódico es de 0,1 mg/hora a 2,5 mg/hora por paciente adulto mediante administración intravítrea. La dosis de pegaptanib es generalmente de 0,1 mg/tiempo a 3 mg/tiempo, preferiblemente de 0,3 mg/tiempo por paciente adulto mediante administración intravítrea. La dosis de ranibizumab es generalmente de 0,1 mg/tiempo a 0,5 mg/tiempo, preferiblemente de 0,5 mg/tiempo por paciente adulto mediante administración intravítrea. La dosis de VEGF TRAP-EYE es generalmente de 0,1 mg/tiempo a 4 mg/tiempo por paciente adulto mediante administración intravítrea. El agente anti-VEGF se administra esencialmente de una vez al mes a una vez cada dos o tres meses en el caso de la administración intravítrea. Alternativamente, el agente se administra según sea necesario en el caso en el que la lesión se deteriora o reincide. Mediante la administración del agente anti-VEGF combinado con el derivado de hidantoína de la fórmula general (I), se puede disminuir la dosis del agente anti-VEGF y se puede reducir la frecuencia de administración en comparación con el caso en el que el anti-VEGF agente se administra solo.

El producto farmacéutico de la presente invención también puede constituir un kit por medio del producto farmacéutico que comprende el derivado de hidantoína de la fórmula general (I), e instrucciones escritas que describen un método para administrar el producto farmacéutico combinado con el agente anti-VEGF para prevenir o tratar un trastorno acompañado de angiogénesis ocular y/o aumento de la permeabilidad vascular ocular. Las instrucciones escritas en el kit incluyen textos descriptivos relacionados con el uso y la dosificación y similares en el caso en el que se administra el fármaco que comprende el derivado de hidantoína de la fórmula general (I) combinado con el agente anti-VEGF. El uso y la dosificación de los mismos que se han mencionado anteriormente.

Ejemplos

La presente invención se explicará con más detalle mediante los siguientes ejemplos experimentales. Sin embargo, éstos no limitan la presente invención, y pueden ser modificados en la medida en que no se desvíen de la intención de la presente invención.

1. Experimento 1: Efecto preventivo referente a la supresión de la angiogénesis y el aumento de la permeabilidad vascular

- Efecto del uso combinado del anticuerpo anti-VEGF ratón y fidarestat

- Utilizando un modelo de ratón en el que la neovascularización coroidea (denominado en lo sucesivo modelo de "NVC") es inducida experimentalmente mediante irradiación con láser (modelo de NVC), se evaluó la eficacia contra el volumen de la NVC. En el modelo de NVC, los macrófagos migran mediante el inicio de una inflamación por irradiación con láser. Puesto que se producen VEGF, se generan vasos neovasculares, y se observa el aumento de la permeabilidad vascular como resultado de lo mismo, el modelo de NVC es uno de los modelos que producen VEGF. En otras palabras, el modelo de NVC es un modelo experimental, que muestra la eficacia contra los trastornos acompañados por la angiogénesis ocular y/o aumento de la permeabilidad vascular ocular a través de VEGF.

Método

Los ojos tanto de una ratones C57BL/6J macho que tenían un peso corporal de aproximadamente 20 g de (6 semanas de edad) fueron irradiados con láser (irradiados con 4 a 6 puntos por ojo) para inducir la NVC experimentalmente. Como se menciona a continuación, se administraron como fármaco un anticuerpo anti-VEGF y/o fidarestat. La dosis de fidarestat fue de 32 mg/kg/día, y el fidarestat muestra el efecto medicinal máximo a esta dosis. Como anticuerpo anti-VEGF, se utilizó un anticuerpo anti-VEGF de ratón adquirido de R & D Systems. El número de ejemplos fue de tres o cuatro por grupo, y se establecieron los siguientes cuatro grupos.

1. (1) Grupo no tratado
2. (2) Grupo al que se administra fidarestat: ingestión libre de un alimento en polvo que comprende 32 mg/kg/día de fidarestat

3. (3) Grupo al que se administra anticuerpo neutralizador de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF): administración de 1 ng del anticuerpo anti-VEGF en el cuerpo vítreo
4. (4) Grupo de uso combinado: ingestión de fidarestat de la misma manera que en "(2) grupo al que se administra fidarestat" + administración de 1 ng del anticuerpo anti-VEGF en el cuerpo vítreo

El fidarestat se administró desde 2 días antes de la irradiación con láser a 7 días después de la irradiación, y el anticuerpo anti-VEGF se administró en el cuerpo vítreo inmediatamente después de la irradiación con láser. Después de la terminación de la irradiación con láser, los ratones se criaron mediante medios de crianza generales durante 7 días, y después de eso los globos oculares se extirparon y se midió el volumen de NVC que apareció en la coroides. El método para la inducción y evaluación de la NVC es el siguiente.

[Inducción de NVC experimental mediante irradiación con láser]

Los ratones se anestesiaron mediante la administración de 0,30 ml de tribromoetanol a la cavidad abdominal de los ratones, y se colocaron una gota de midriático y anestesia local en los ojos. Después de eso los dos ojos de los ratones se irradiaron con láser (longitud de onda: 532 nm, salida: 200 mW, tiempo de irradiación: 100 ms, tamaño de punto: 100 µm) con 4 a 6 puntos por ojo utilizando un dispositivo de fotocoagulación con láser (Lumenis). Apareció NVC por la irradiación láser, y, posteriormente, aumentó el volumen de la NVC.

[Evaluación del volumen de NVC]

A los 7 días de la irradiación con láser, los ratones se sacrificaron bajo anestesia de tribromoetanol, y se extirparon los globos oculares izquierdo y derecho. Utilizando los globos oculares extirpados, se prepararon montajes planos de acuerdo con un método convencional. La NVC se tiñó utilizando FITC-Isolectina B4 de Griffonia simplicifolia. El volumen de la NVC se midió mediante la importación de una imagen en la proximidad de la NVC por medio de un microscopio láser confocal (Zeiss LSM5 Pascal) y utilizando un programa de análisis de imágenes (NIH Image J). El volumen se representa por medio de m^3.

Resultado

El volumen de neovascularización coroidal (NVC) a los 7 días después de la irradiación con láser se muestra en la FIG. 1. No se observó un efecto significativo de supresión de la NVC en el grupo al que se administró 1 ng de anticuerpo anti-VEGF en comparación con el grupo no tratado. Se observó un efecto significativo de supresión de la NVC ($p<0,05$) en el grupo al que se administró fidarestat en comparación con el grupo no tratado. Por otro lado, se observó un sorprendente efecto de supresión de la NVC ($p<0,01$) en el grupo de uso combinado de fidarestat y 1 ng del anticuerpo anti-VEGF en comparación con el grupo no tratado.

Cuando se utilizó fidarestat combinado con una dosis de 1 ng que se redujo a una décima parte de 10 ng que es la dosis a la que el anticuerpo anti-VEGF muestra el efecto medicinal máximo, el efecto del mismo se mejoró significativamente, y por lo tanto se observó un notable efecto de supresión de la NVC incluso a una dosis baja.

Consideración

El resultado en este momento muestra que, cuando se utiliza fidarestat combinado con un agente anti-VEGF a una dosis baja que no muestra eficacia contra la NVC por sí misma, se puede observar un efecto extremadamente sorprendente del uso combinado, en comparación con los casos en los que cada uno de ellos se administra solo. Puesto que la dosis a la que el anticuerpo anti-VEGF muestra el efecto medicinal máximo es de 10 ng, se hace posible disminuir la dosis del agente anti-VEGF a una décima parte por medio de este uso combinado, y por lo tanto se espera que este descenso conduzca al descenso de los efectos secundarios del agente anti-VEGF.

El presente resultado también muestra que el efecto se potencia incluso cuando se utiliza fidarestat combinado en el estado en que el efecto clínico se ha atenuado o disminuido debido al descenso de la concentración en sangre o la concentración en el tejido del anticuerpo anti-VEGF. Este resultado significa que el efecto no se atenúa mediante el uso de fidarestat combinado ni siquiera cuando la concentración del agente anti-VEGF en el cuerpo vítreo disminuye a una décima parte o menos. De acuerdo con la mejora del efecto por medio de dicho uso combinado, el mantenimiento del efecto médico prolongado del agente anti-VEGF, y el intervalo de tiempo hasta la atenuación del efecto o la re-administración debido a la recrudescencia se amplían, lo que conduce a la disminución en la frecuencia de la inyección del agente anti-VEGF al cuerpo vítreo. Es decir, el resultado en el grupo de uso combinado en este momento mejora adicionalmente la eficacia en un paciente para el cual se ha observado clínicamente un efecto terapéutico, y por lo tanto conduce a la ampliación del intervalo de tiempo hasta la re-administración del agente anti-VEGF, es decir, el mantenimiento del efecto médico prolongado. Por otra parte, se puede esperar un excelente efecto de supresión de la angiogénesis por medio del uso combinado incluso en un paciente para el que es insuficiente el efecto de un tratamiento con un agente anti-VEGF existente. Alternativamente, se puede esperar que se logre un efecto terapéutico suficiente incluso la dosis del agente anti-

VEGF se reduce.

Mientras tanto, el anticuerpo anti-VEGF de ratón utilizado en el presente experimento es común con los anticuerpos anti-VEGF utilizados clínicamente ya que inhibe todas las isoformas de VEGF. Por lo tanto, el efecto del anticuerpo anti-VEGF de ratón se puede leer como el efecto anticuerpo anti-VEGF de tipo humano cuando se utiliza en un ser humano.

2. Experimento 2: Efecto terapéutico contra el aumento de la permeabilidad vascular

- Efecto del uso combinado del anticuerpo anti-VEGF de ratón y fidarestat

Método

Un anticuerpo anti-VEGF y/o fidarestat se administraron a un ratón que había sido tratado para inducir la NVC de una manera similar a la del Experimento 1. Diez nanogramos del anticuerpo anti-VEGF es la dosis a la que el anticuerpo muestra el efecto medicinal máximo. El número de ejemplos fue de tres o cuatro por un grupo, y se establecieron los siguientes cinco grupos.

1. (1) Grupo no tratado
2. (2) Grupo al que se administra fidarestat: administración oral forzada de 16 mg/kg de fidarestat dos veces al día (32 mg/kg/día))
3. (3) Grupo al que se administran 2 ng de anticuerpo anti-VEGF: administración de 2 ng del anticuerpo anti-VEGF al cuerpo vítreo
4. (4) Grupo al que se administran 10 ng de anticuerpo anti-VEGF: administración de 10 ng del anticuerpo anti-VEGF al cuerpo vítreo
5. (5) Grupo de uso combinado: administración de 2 ng del anticuerpo anti-VEGF para al cuerpo vítreo + administración de fidarestat (administración oral forzada de 16 mg/kg dos veces al día (32 mg/kg/día))

El fidarestat se administró desde el día de la irradiación con láser (20 a 30 minutos después de la irradiación) a 7 días después de la irradiación, y el anticuerpo anti-VEGF se administró en el cuerpo vítreo inmediatamente después de la irradiación con láser. Después de la terminación de la irradiación con láser, los ratones se criaron mediante medios de crianza generales durante 7 días, y se fotografió la angiografía de fondo de ojo con fluoresceína (FA). El método para la angiografía por fluorescencia del fondo de ojo con fluoresceína es el siguiente.

[Angiografía por fluorescencia del fondo de ojo con fluoresceína]

A los 7 días de la irradiación con láser, se administraron por vía intraperitoneal 0,1 ml de fluoresceína al 1% con anestesia de tribromoetanol. Ambos ojos se fotografiaron con una cámara de fondo de ojo, y la imagen del fondo de ojo obtenida se evaluó de forma ciega de acuerdo con los siguientes criterios.

grado 0: sin fugas, no hay fugas de los vasos sanguíneos
grado 1: fuga cuestionable, se observó fuga débil
grado 2: fuga, se observó fuga
grado 3: fuga patológicamente significativa, se observó fuga clara en una amplia zona

Se calculó la razón entre el número de lesiones FA de grado 3 (%) en cada ojo, y se obtuvo el valor medio de las tasas calculadas en cada grupo. Cuando se fotografió una imagen del fondo de ojo tras la administración de un fluorocromo (fluoresceína), se puede observar con claridad la red vascular. En un caso normal, no se observó fuga de los componentes de la sangre desde los vasos sanguíneos, mientras que cuando el vaso sanguíneo es anormal, se observa fuga fuera de los vasos sanguíneos.

Resultado

La razón entre el número de lesiones FA de grado 3 (%) en la angiografía por fluorescencia del fondo de ojo con fluoresceína se muestra en la FIG. 2. En el grupo al que se administró anticuerpo anti-VEGF, se observó una disminución significativa en la tasa de número de lesiones ($p<0,001$) de una manera dependiente de la dosis. En el grupo al que se administraron 10 ng de anticuerpos anti-VEGF, la tasa del número de lesiones fue de 6%. Por lo tanto, se entiende que la permeabilidad vascular en el presente modelo es un modelo al que contribuye el VEGF. Por otro lado, en el grupo al que se administraron 2 ng de anticuerpo anti-VEGF, su tasa fue de 26%. Aunque también se observó una disminución significativa en el grupo al que se administró fidarestat, éste mostró aproximadamente la misma tasa que en el grupo al que se administraron 2 ng de anticuerpo anti-VEGF. En el grupo de uso combinado de 2 ng de anticuerpo anti-VEGF + fidarestat, el efecto de los mismos se mejoró tres veces o más, y se observó un efecto de supresión similar al del grupo al que se administraron 10 ng de anticuerpo anti-VEGF.

Consideración

Se demostró que, a pesar del hecho de que la razón entre el número de lesiones FA de grado 3 en el grupo al que se administró fidarestat fue aproximadamente la misma que en el grupo al que se administraron 2 ng de anticuerpo anti-VEGF, cuando se utilizan combinados, la razón se redujo a un tercio o menos de la del grupo al que se administraron 2 ng de anticuerpo anti-VEGF 2. El efecto de disminución de la razón entre el número de lesiones FA de grado 3 por este uso combinado fue un efecto casi completo de supresión de la permeabilidad vascular que es comparable al efecto máximo del anticuerpo anti-VEGF. Se espera generalmente que cuando se utilizan dos tipos de agentes anti-VEGF combinados a dosis a las que se muestran efectos decrecientes similares, la razón del número de lesiones FA de grado 3 se reduzca hasta solo la mitad en comparación con el caso en el que se administra un tipo de agente anti-VEGF, mientras que en el presente resultado, la razón se redujo a una razón que va más allá de la expectativa. Además, es sorprendente que el resultado mostrara que se puede conseguir un efecto similar al efecto medicinal máximo del anticuerpo anti-VEGF mediante el uso combinado con fidarestat incluso cuando la dosis del anticuerpo anti-VEGF se disminuye a una quinta parte.

El presente resultado muestra que se puede conseguir un excelente efecto de supresión no sólo contra la angiogénesis, sino también contra la extravasación mediante el uso del agente anti-VEGF y fidarestat combinados. La extravasación, es decir, aumento de la permeabilidad vascular significa aparición de edema, y la supresión de esto sugiere fuertemente la eficacia en las lesiones con edema. Específicamente, ya que la vida media de eliminación de agente anti-VEGF en el cuerpo vítreo es corta, esto tiene un problema en el mantenimiento de un efecto clínico prolongado y debe ser inyectado con frecuencia en el cuerpo vítreo. Se sugirió que el efecto sobre las lesiones con edema basado en el aumento de la permeabilidad vascular está sustentado por el uso de fidarestat combinado, que por lo tanto permite la ampliación del intervalo de tiempo hasta la re-administración del agente anti-VEGF mediante inyección vítrea, es decir, permite la disminución de la frecuencia de re-administración.

Resumen

El efecto del agente anti-VEGF se vuelve máximo en el momento en el que la producción anormal de VEGF ha sido suprimida por completo o cuando las señales de VEGF han sido suprimidas por completo. Es decir, se considera que el efecto se vuelve máximo si se suprime completamente uno del sistema de producción o del sistema de señales, y no se puede esperar una mejora adicional del efecto ni siquiera si se suprime adicionalmente otro sistema en este momento.

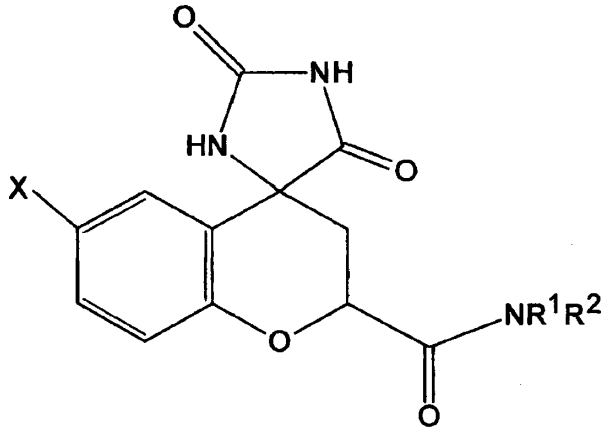
Se considera que 10 ng del anticuerpo anti-VEGF es una dosis a la que se muestra el efecto medicinal máximo cuando se suprimen las señales de VEGF. Además, también se considera que 32 mg/kg de fidarestat es una dosis a la que se muestra el efecto medicinal máximo cuando se suprime la producción anormal de VEGF. Por lo tanto, los expertos en la técnica esperarían que, incluso cuando se añade el anticuerpo anti-VEGF a, por ejemplo, 32 mg/kg de fidarestat, su efecto no resultaría mejorado.

Sin embargo, en contra de tal expectativa, se observó un fuerte efecto adicional mediante el uso combinado de fidarestat y el anticuerpo anti-VEGF en los Experimentos 1 y 2, en comparación con el grupo en el que se administró fidarestat a una dosis a la que el fidarestat solo muestra el máximo efecto medicinal. Estos resultados muestran que se puede lograr un efecto que no se puede lograr solamente por medio del aumento de la dosis de un solo fármaco mediante el uso combinado.

El hecho de que se ejerza tal efecto no puede explicarse solamente por el efecto de supresión del VEGF. Se considera que opera algún tipo de acción para suprimir el mecanismo de la angiogénesis y/o el aumento de la permeabilidad vascular, que es diferente de VEGF. Tal acción que es igual o mayor que el efecto medicinal máximo contra el VEGF va más allá de las expectativas de los expertos en la técnica en cualquiera de las enfermedades no diabéticos y en la diabetes mellitus.

REIVINDICACIONES

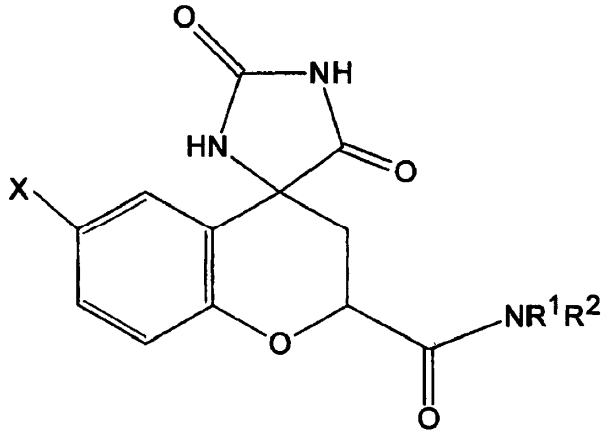
1. Un derivado de hidantoína representado por una fórmula general (I) para su uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno acompañado de angiogénesis ocular y/o aumento de la permeabilidad vascular ocular combinado con un agente anti-VEGF:



(I)

en la fórmula, X representa un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, y R^1 y R^2 simultáneamente o individualmente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo,
en donde el trastorno acompañado de angiogénesis ocular y/o aumento de la permeabilidad vascular ocular se selecciona del grupo que consiste en degeneración macular relacionada con la edad, oclusión de la ramificación de la vena retiniana, oclusión de la vena central de la retina, maculopatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma neovascular, neovascularización coroidea miópica, retinitis pigmentosa, retinopatía del prematuro, neovascularización coroidea inducida por fotocoagulación y edema debido a fotocoagulación retiniana.

2. Un agente anti-VEGF para su uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno acompañado de angiogénesis ocular y/o aumento de la permeabilidad vascular ocular combinado con un derivado de hidantoína representado por una fórmula general (I):



(I)

en la fórmula, X representa un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, y R^1 y R^2 simultáneamente o individualmente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo,
en donde el trastorno acompañado de angiogénesis ocular y/o aumento de la permeabilidad vascular ocular se selecciona del grupo que consiste en degeneración macular relacionada con la edad, oclusión de la ramificación de la vena retiniana, oclusión de la vena central de la retina, maculopatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma neovascular, neovascularización coroidea miópica, retinitis pigmentosa, retinopatía del prematuro, neovascularización coroidea inducida por fotocoagulación y edema debido a fotocoagulación retiniana.

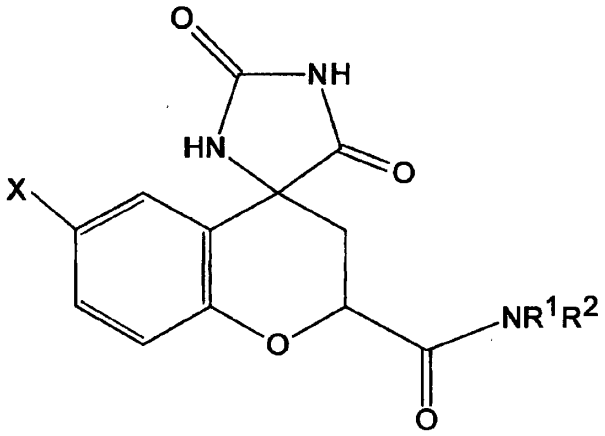
3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el derivado de hidantoína

representado por la fórmula general (I) es (2S,4S)-6-fluoro-2',5'-dioxoespiro[croman-4,4'-imidazolidino]-2-carboxamida.

4. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el agente anti-VEGF es al menos un tipo seleccionado del grupo que consiste de un anticuerpo anti-VEGF, un inhibidor del ligando de VEGF, un antagonista del receptor de VEGF y un fármaco oligonucleotídico relacionado con el VEGF.

5. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el trastorno acompañado de angiogénesis ocular y/o aumento de la permeabilidad vascular ocular se selecciona del grupo que consiste en degeneración macular relacionada con la edad, oclusión de la ramificación de la vena retiniana, oclusión de la vena central de la retina, maculopatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma neovascular.

6. Un producto que comprende un derivado de hidantoína representado por una fórmula general (I) y un agente anti-VEGF para el uso simultáneo, separado o secuencial en la prevención o tratamiento de un trastorno acompañado de angiogénesis ocular y/o aumento de la permeabilidad vascular ocular:



(I)

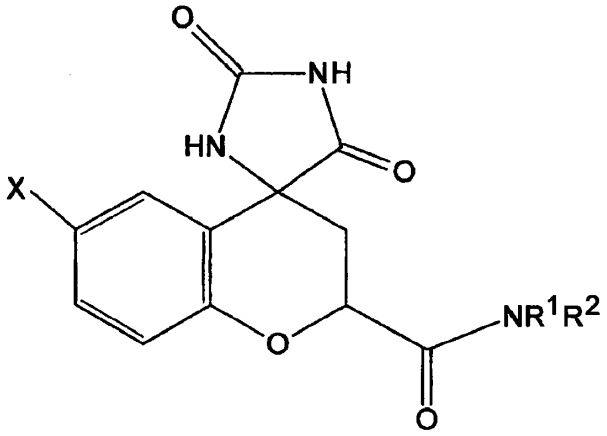
En la fórmula, X representa un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, y R^1 y R^2 simultáneamente o individualmente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo,
en donde el trastorno acompañado de angiogénesis ocular y/o aumento de la permeabilidad vascular ocular se selecciona del grupo que consiste en degeneración macular relacionada con la edad, oclusión de la ramificación de la vena retiniana, oclusión de la vena central de la retina, maculopatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma neovascular, neovascularización coroidea miópica, retinitis pigmentosa, retinopatía del prematuro, neovascularización coroidea inducida por fotocoagulación y edema debido a fotocoagulación retiniana.

7. El producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el derivado de hidantoína representado por la fórmula general (I) es (2S,4S)-6-fluoro-2',5'-dioxoespiro[croman-4,4'-imidazolidino]-2-carboxamida.

8. El producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en donde el agente anti-VEGF es al menos un tipo seleccionado del grupo que consiste de un anticuerpo anti-VEGF, inhibidor del ligando de VEGF, un antagonista del receptor de VEGF y un fármaco oligonucleotídico relacionado con el VEGF.

9. El producto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde el trastorno acompañado de angiogénesis ocular y/o aumento de la permeabilidad vascular ocular se selecciona del grupo que consiste en degeneración macular relacionada con la edad, oclusión de la ramificación de la vena retiniana, oclusión de la vena central de la retina, maculopatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma neovascular.

10. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de hidantoína representado por una fórmula general (I) y un agente anti-VEGF para su uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno acompañado por angiogénesis ocular y/o aumento de la permeabilidad vascular ocular:



(I)

en la fórmula, X representa un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, y R^1 y R^2 simultáneamente o individualmente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo,

en donde el trastorno acompañado de angiogénesis ocular y/o aumento de la permeabilidad vascular ocular se selecciona del grupo que consiste en degeneración macular relacionada con la edad, oclusión de la ramificación de la vena retiniana, oclusión de la vena central de la retina, maculopatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma neovascular, neovascularización coroidea miópica, retinitis pigmentosa, retinopatía del prematuro, neovascularización coroidea inducida por fotocoagulación y edema debido a fotocoagulación retiniana.

11. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 10 en donde el derivado de hidantoína representado por la fórmula general (I) es (2S,4S)-6-fluoro-2',5'-dioxoespiro[croman-4,4'-imidazolidino]-2-carboxamida.

12. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 10 o 11, en donde el agente anti-VEGF es al menos un tipo seleccionado del grupo que consiste de un anticuerpo anti-VEGF, un inhibidor del ligando de VEGF, un antagonista del receptor de VEGF y un fármaco oligonucleotídico relacionada con el VEGF.

13. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en donde el trastorno acompañado de angiogénesis ocular y/o aumento de la permeabilidad vascular ocular se selecciona del grupo que consiste en degeneración macular relacionada con la edad, oclusión de la ramificación de la vena retiniana, oclusión de la vena central de la retina, maculopatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma neovascular.

14. Un kit que comprende:

el compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, el producto para el uso de acuerdo con la reivindicación 6 o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 10; y

instrucciones escritas que describen un método para administrar el fármaco combinado con un agente anti-VEGF para la prevención o el tratamiento de un trastorno acompañado de angiogénesis ocular y/o aumento de la permeabilidad vascular ocular.

Fig.1

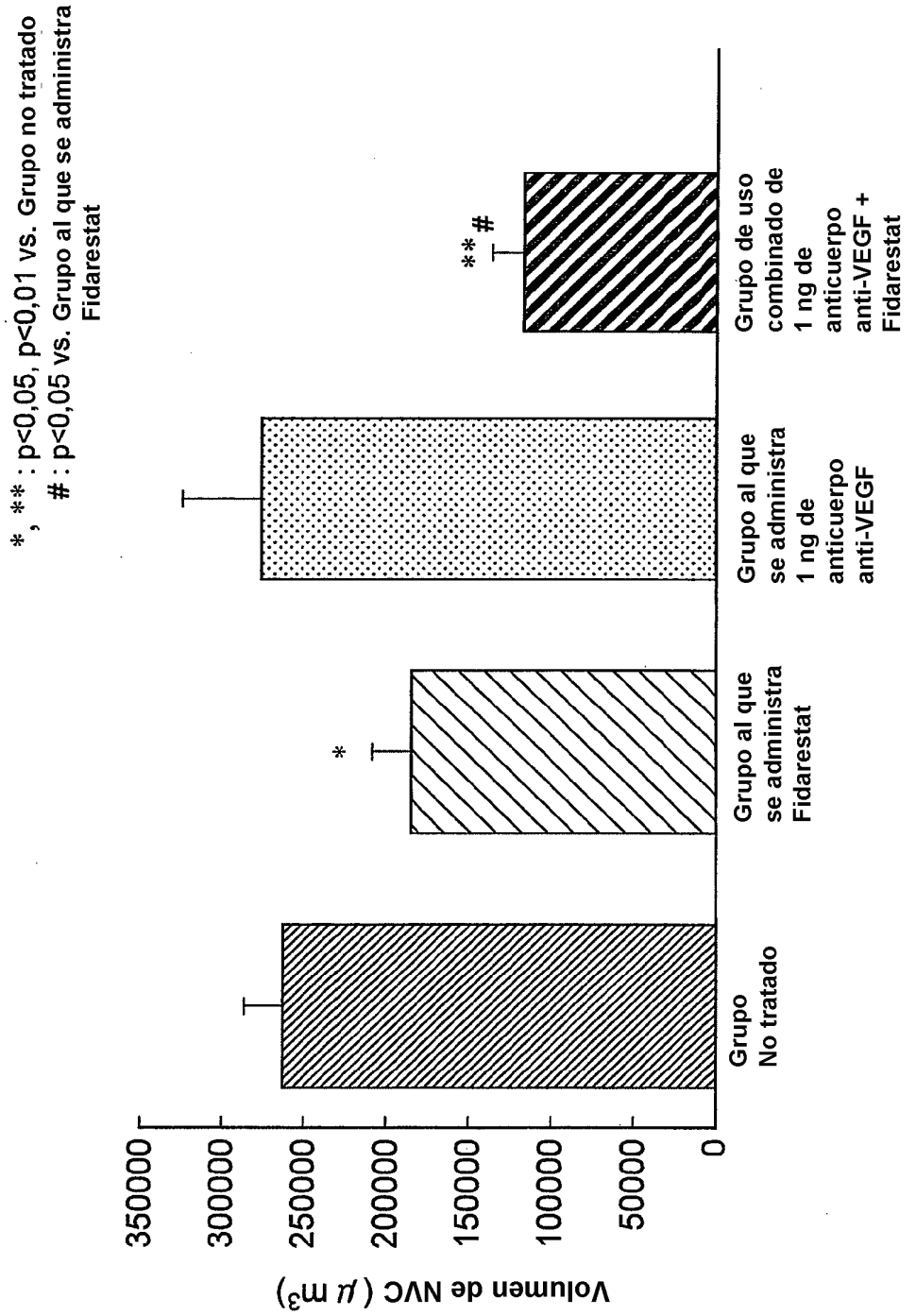
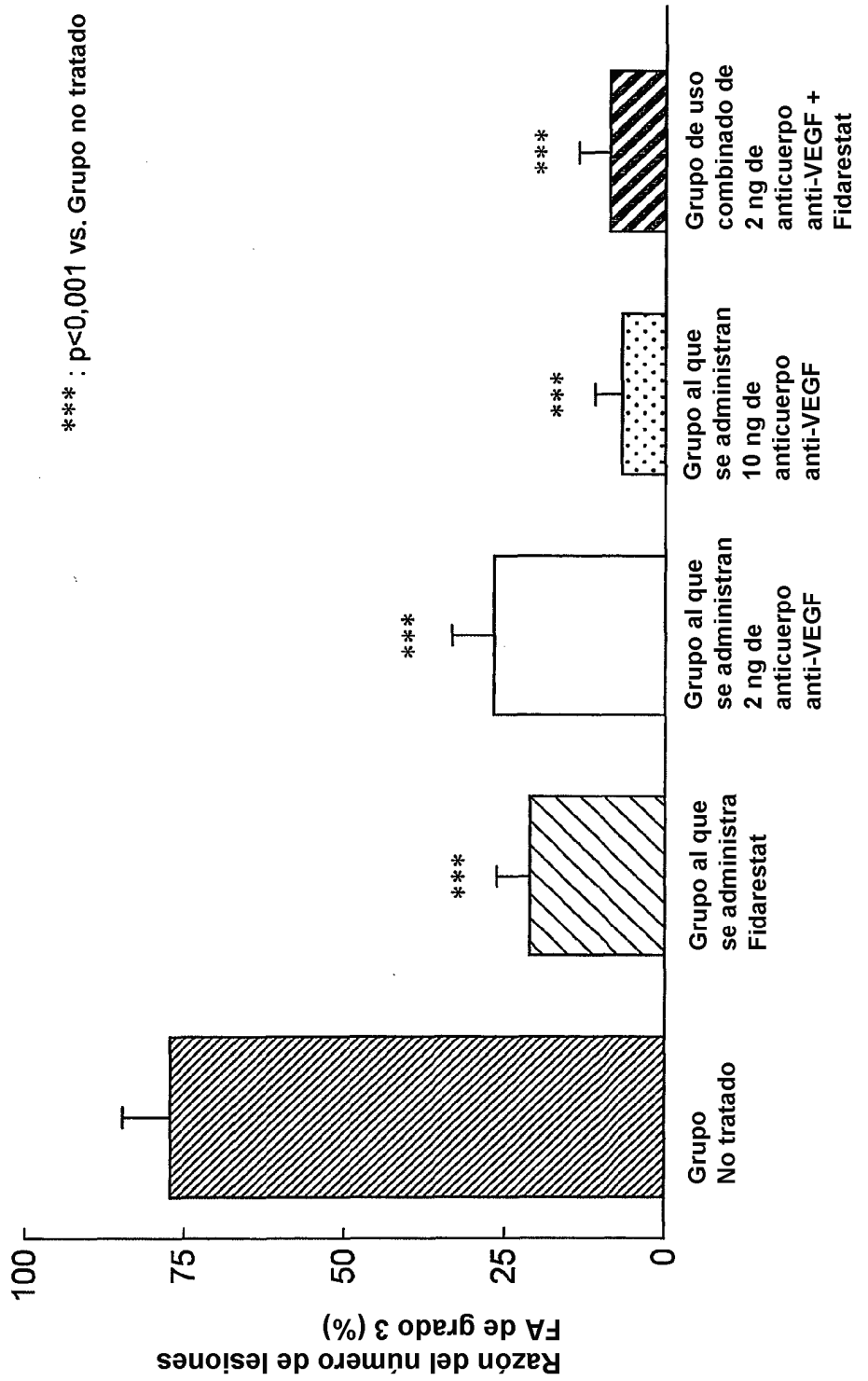

*, **: p<0,05, p<0,01 vs. Grupo no tratado
#: p<0,05 vs. Grupo al que se administra Fidarestat
Volumen de NVC (μm³)
350000
300000
250000
200000
150000
100000
50000
0
*
**
#
Grupo No tratado
Grupo al que se administra Fidarestat
Grupo al que se administra 1 ng de anticuerpo anti-VEGF
Grupo de uso combinado de 1 ng de anticuerpo anti-VEGF + Fidarestat

Fig.2


*** : p<0,001 vs. Grupo no tratado
Razón del número de lesiones FA de grado 3 (%)
100
75
50
25
0
***
***
***
Grupo No tratado
Grupo al que se administra Fidarestat
Grupo al que se administran 2 ng de anticuerpo anti-VEGF
Grupo al que se administran 10 ng de anticuerpo anti-VEGF
Grupo de uso combinado de 2 ng de anticuerpo anti-VEGF + Fidarestat