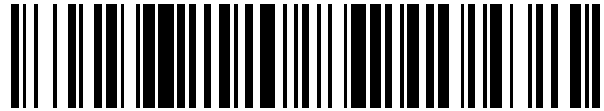


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 488 093**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4192 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2007 E 07853268 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.06.2014 EP 2089021**

54 Título: **Uso del orotato de carboxiamidotriazol (CIA) en la degeneración macular**

30 Prioridad:

06.12.2006 US 634422

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

26.08.2014

73 Titular/es:

**TACTICAL THERAPEUTICS INC. (100.0%)
99 Wall Street, 10th Floor
New York, NY 10005, US**

72 Inventor/es:

KARMALI, RASHIDA A.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 488 093 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

Uso del orotato de carboxiamidotriazol (CIA) en la degeneración macular

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al uso del orotato de carboxiamidotriazol o 5-amino-1,2,3-triazol (orotato de CAI) para el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad mediante la administración de un inhibidor de la angiogénesis.

Antecedentes de la invención

10 La degeneración macular relacionada con la edad es la principal causa de ceguera entre las personas mayores de cincuenta años en EEUU y en otros países. Se conocen dos formas de degeneración macular relacionada con la edad: 1) neovascular, también conocida como degeneración macular relacionada con la edad exudativa, y 2) no neovascular, conocida como degeneración macular relacionada con la edad no exudativa. La degeneración macular neovascular implica angiogénesis. Tal como se emplea en la presente, el término "angiogénesis" significa la generación de nuevos vasos sanguíneos hacia un tejido u órgano. Bajo condiciones fisiológicas normales, los seres humanos o los animales pueden presentar angiogénesis en situaciones muy específicas, tales como en la curación de heridas, el desarrollo fetal y embrionario, y la formación del cuerpo lúteo, el endometrio y la placenta. El control de la angiogénesis es un sistema muy regulado de estimuladores e inhibidores angiogénicos. Se ha descubierto que el control de la angiogénesis está alterado en ciertos estados de enfermedad y, en muchos casos, los daños patológicos asociados con la enfermedad están relacionados con la angiogénesis descontrolada.

20 Un ejemplo de una enfermedad mediada por la angiogénesis es la enfermedad neovascular ocular. Esta enfermedad se caracteriza por la invasión de nuevos vasos sanguíneos hacia las estructuras del ojo, tales como la retina o la córnea. Es la causa más común de ceguera y está implicada en aproximadamente veinte enfermedades oculares. En la degeneración macular relacionada con la edad avanzada, los problemas visuales asociados están provocados por un recrecimiento de capilares coroideos a través de defectos en la membrana de Bruch con la proliferación de tejido fibrovascular por debajo del epitelio del pigmento retiniano. Los daños angiogénicos también están asociados con la retinopatía diabética, la retinopatía de prematuridad, el rechazo de injertos de córnea, el glaucoma neovascular y la fibroplasia retrolental. Otras enfermedades asociadas con la neovascularización corneal incluyen, pero no se limitan a queratoconjuntivitis epidérmica, deficiencia en vitamina A, exceso de utilización de lentes de contacto, queratitis atópica, queratitis límbica superior, queratitis seca por pterigión, síndrome de Sjogren, acné rosácea, filectenulosis, sífilis, infecciones por micobacterias, degeneración de lípidos, quemaduras químicas, úlceras bacterianas, úlceras fúngicas, infecciones por herpes simplex, infecciones por herpes zóster, infecciones protozoarias, sarcoma de Kaposi, úlcera de Mooren, degeneración marginal de Terrien, queratolisis marginal, artritis reumatoide, lupus sistémico, poliarteritis, traumatismos, sarcoidosis de Wegener, escleritis, enfermedad de Stevens-Johnson, queratotomía radial perifigóide, y rechazo de injertos corneales.

35 Las enfermedades asociadas con la neovascularización retiniana/coroidea incluyen, pero no se limitan a retinopatía diabética, degeneración macular, anemia de células falciformes, sarcoidosis, sífilis, pseudoxantoma elástico, enfermedad de Paget, oclusión venosa, oclusión arterial, enfermedad obstructiva de la carótida, uveítis crónica/vitritis, infecciones por micobacterias, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico, retinopatía de prematuridad, enfermedad de Eales, enfermedad de Bechet, infecciones que provocan una retinitis o una coroiditis, histoplasmosis ocular probable, enfermedad de Best, miopía, fosetas ópticas, enfermedad de Stargart, planitis del disco ciliar, desprendimiento de retina crónica, síndromes de hiperviscosidad, toxoplasmosis, complicaciones por traumatismos y tras un tratamiento con láser. Otras enfermedades incluyen, pero no se limitan a enfermedades asociada con rubeosis (neovascularización del ángulo) y enfermedades provocadas por la proliferación anómala de tejido fibrovascular o fibroso, que incluyen todas las formas de vitreorretinopatía proliferativa.

45 Otra enfermedad en la que se cree que está implicada la angiogénesis es la artritis reumatoide. Los vasos sanguíneos en el revestimiento sinovial de las articulaciones sufren angiogénesis. Además de formar nuevas redes vasculares, las células endoteliales liberan factores y especies de oxígeno reactivas que conducen al crecimiento de pannus y la destrucción de cartilago. Los factores implicados en la angiogénesis pueden contribuir activamente y ayudar a mantener el estado crónicamente inflamado de la artritis reumatoide.

50 Los factores asociados con la angiogénesis también pueden desempeñar un papel en la osteoartritis. La activación de los condrocitos por factores relacionados con la angiogénesis contribuye a la destrucción de la articulación. En un estadio posterior, los factores angiogénicos estimulan la formación de hueso nuevo. Una intervención terapéutica que evite la destrucción del hueso puede detener el avance de la enfermedad y proporcionar alivio a las personas que padecen artritis.

55 La inflamación crónica también puede implicar una angiogénesis patológica. Los estados de enfermedad, tales como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, muestran cambios histológicos con el recrecimiento de nuevos vasos sanguíneos hacia los tejidos inflamados. La bartonelosis, una infección bacteriana que aparece en Sudamérica, puede ocasionar un estadio crónico que se caracteriza por la proliferación de células endoteliales vasculares. Otro

papel patológico asociado con la angiogénesis se encuentra en la aterosclerosis. Las placas formadas dentro del lumen de vasos sanguíneos han demostrado poseer actividad estimuladora angiogénica.

Así, son necesarios nuevos métodos y composiciones que sean capaces de inhibir la angiogénesis y tratar enfermedades dependientes de la angiogénesis.

- 5 El orotato de carboxiamidotriazol o 5-amino-1,2,3-triazol (orotato de CAI) está en desarrollo en la actualidad para un uso clínico como agente antitumoral basándose en sus efectos antiangiogénicos, antiproliferativos y antimetastásicos (Kohn *et al.*, Cancer Res., 52:3208-3212 (1992); Bauer *et al.*, J. Pharm. Exp. Ther., 292:31-37 (2000); y Purow *et al.*, Cancer Investigation, 22, 577-587 (2004)). La patente de EEUU n.º 5.861.406, presentada el 19 de enero, 1999, y la patente de EEUU n.º 5.912.346, presentada el 15 de julio, 1999, describen el tratamiento y la
- 10 prevención de neoplasmas con sales de aminoimidazolcarboxamida y CAI-triazol. Específicamente, se descubrió que una sal orotato de CAI, comparada con CAI, tiene un efecto antitumoral mejorado en el modelo de ratas de Dunning para el cáncer de próstata. El mecanismo de acción para la potenciación de la actividad antitumoral del orotato de CAI no se describe, pero se sugiere que implica una alteración en la actividad de nucleótidos cíclicos en el hígado.
- 15 Franklin *et al.* (Invest. Opth. & Vis. Sci., vol. 45, n.º 10, 2004, pp. 3756-3766) descubrieron que CAI es un inhibidor de la neovascularización inducida por isquemia, y que imparte neuroprotección retiniana en un modelo de ratón.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere al inhibidor de la angiogénesis, orotato de carboxiamidotriazol o 5-amino-1,2,3-triazol (orotato de CAI), y su uso. En particular, una terapia con el inhibidor por administración oral muestra una

20 fuerte actividad anti-degeneración macular.

La presente invención proporciona composiciones para tratar enfermedades y procesos mediados por una angiogénesis no deseada y descontrolada mediante la administración a un ser humano o a un animal con la angiogénesis no deseada de una composición que comprende orotato de carboxiamidotriazol o 5-amino-1,2,3-triazol (orotato de CAI), en una dosificación suficiente para inhibir la angiogénesis, en particular, para tratar o reprimir la

25 degeneración macular mediante administración oral.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 ilustra los resultados del ensayo de proliferación para células endoteliales (HUVEC).

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere al orotato de carboxiamidotriazol o 5-amino-1,2,3-triazol (orotato de CAI) y su capacidad para inhibir la proliferación endotelial cuando se añade a células endoteliales en proliferación *in vitro*. El orotato de CAI de la invención es útil para tratar enfermedades relacionadas con la angiogénesis, en particular la

30 degeneración macular, y las enfermedades dependientes de la angiogénesis.

Las enfermedades relacionadas con la angiogénesis pueden diagnosticarse y tratarse utilizando los compuestos que inhiben la proliferación de células endoteliales descritos en la presente. Las enfermedades relacionadas con la angiogénesis incluyen, pero no se limitan a enfermedades angiogénicas oculares, por ejemplo, retinopatía diabética,

35 retinopatía de prematuridad, degeneración macular, rechazo de injertos corneales, glaucoma neovascular, fibroplasia retrolental, rubeosis.

Ejemplos

Ejemplo 1

40 Se preparó la sal orotato de carboxiamidotriazol o 5-amino-1,2,3-triazol (orotato de CAI) utilizando el procedimiento descrito en la patente de EEUU n.º 5.861.406. El peso molecular del orotato de CAI es 581.

Ejemplo 2: Inhibición de la angiogénesis con orotato de carboxiamidotriazol

Se trataron células de endoteliales de vena umbilical humanas (HUVEC) con tres concentraciones diferentes de orotato de carboxiamidotriazol o 5-amino-1,2,3-triazol (orotato de CAI) durante 3 días. Se contó el número de células

45 en cada cultivo bajo diferentes condiciones de tratamiento. Los ensayos se realizaron por triplicado y los datos se expresan como la media +/- desviación estándar. El orotato de carboxiamidotriazol o 5-amino-1,2,3-triazol (orotato de CAI) inhibe la angiogénesis de una manera dependiente de la dosis (figura 1).

REIVINDICACIONES

- 1.- El orotato de 5-amino-1,2,3-carboxiamidotriazol para su uso para tratar la degeneración macular, en el que el orotato de 5-amino-1,2,3-carboxiamidotriazol se administra por vía oral.
- 5 2.- El orotato de 5-amino-1,2,3-carboxiamidotriazol para su uso para inhibir la angiogénesis en la terapia de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedades angiogénicas oculares, retinopatía diabética, retinopatía de prematuridad, rechazo de injertos corneales, glaucoma neovascular, fibroplasias retrolentales, y rubeosis, en el que el orotato de 5-amino-1,2,3-carboxiamidotriazol se administra por vía oral.

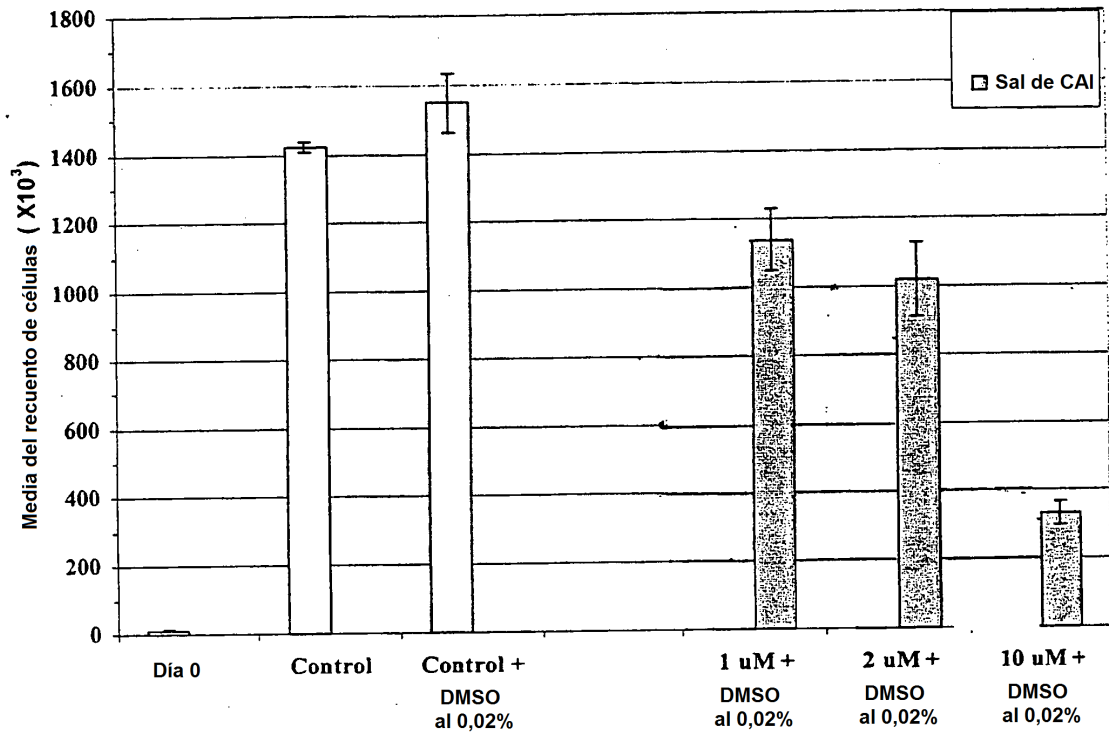


Figura 1