

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 495 965**

51 Int. Cl.:

A61K 31/10 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/60 (2006.01)

A61K 31/618 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.08.2007 E 07802616 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013 EP 2056804**

54 Título: **Uso de derivados 2,5-dihidroxibencénicos para el tratamiento de enfermedades oculares**

30 Prioridad:

16.08.2006 ES 200602217

02.07.2007 ES 200701855

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

17.09.2014

73 Titular/es:

ACTION MEDICINES, S.L. (100.0%)

Costa Brava 14B, 7 A Portal 2

28034 Madrid, ES

72 Inventor/es:

CUEVAS SÁNCHEZ, PEDRO;

GIMÉNEZ GALLEGO, GUILLERMO;

SÁENZ DE TEJADA GORMAN, ÍÑIGO;

ANGULO FRUTOS, JAVIER;

LOZANO PUERTO, ROSA MARÍA;

ROMERO GARRIDO, ANTONIO y

VALVERDE LÓPEZ, SERAFÍN

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 495 965 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 de derivados 2,5-dihidroxibencénicos para el tratamiento de enfermedades oculares

SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud ES n.º: P200602217, presentada el 16 de agosto de 2006 y de la solicitud ES n.º: P200701855, presentada el 2 de julio de 2007.

CAMPO DE LA INVENCION

10 La invención se relaciona con el uso de compuestos 2,5-dihidroxibencénicos y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, así como isómeros de los mismos en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades oculares que se asocian o que incluyen, pero que no se limitan a, degeneración macular, neovascularización o angiogénesis corneal, neovascularización o angiogénesis del iris, o neovascularización o angiogénesis retiniana, retinopatía proliferativa diabética y retinopatía proliferativa no diabética, mediante la administración de un compuesto incluyendo al menos un compuesto 2,5-dihidroxibencénico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y opcionalmente, al menos un agente terapéutico adicional.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 La neo-vascularización corneal y la retiniana pueden provocar dificultades visuales y ceguera. La retinopatía diabética es la causa principal de ceguera a partir de los 20 años.

Se ha descrito el ácido gentísico para usar en el tratamiento de la retinopatía diabética en el documento WO 2004/067009 y para el tratamiento de retinopatía diabética, degeneración macular y neovascularización retiniana en el documento WO 2005/051356.

20 El documento JP 2000 256259 divulga el uso de derivado de ácido fenilpropenoico para el tratamiento de retinopatía.

El documento EP 1 535 915 A describe derivados de furano y tiofeno para el tratamiento de compuestos de retinopatía diabética para el tratamiento de retinopatía diabética.

25 El documento JP 2002 193800 divulga un antagonista del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular VEGF para terapia de enfermedades referentes a la vascularización y a la estenosis de permeabilidad vascular.

Los documentos US 4 513 007 y WO 2004/050074 divulga el uso de dobesilato y sales del mismo para el tratamiento de retinopatía y retinopatía diabética.

A pesar de los recientes avances científicos y del conocimiento sobre la etiología de muchas enfermedades descritas en esta invención, no hay tratamientos realmente efectivos para estas enfermedades.

30 SUMARIO DE LA INVENCION

35 Los autores de la invención han encontrado de manera sorprendente que derivados de 2,5-dihidroxibencénicos, sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, así como isómeros de los mismos son útiles en la elaboración de medicamentos para el tratamiento de enfermedades oculares que se asocian o que incluyen, pero no se limitan a, degeneración macular, neovascularización o angiogénesis corneal, neovascularización o angiogénesis del iris, neovascularización o angiogénesis retiniana, retinopatía proliferativa diabética o retinopatía proliferativa no diabética.

Así, un primer aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenosulfónico;

ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenosulfónico;

40 ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenosulfónico;

ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenohomosulfónico;

ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenohomosulfónico;

ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenohomosulfónico;

45 o una sal, solvato o isómero de los mismos en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de cualquiera de las enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en degeneración macular, neovascularización o angiogénesis corneal, neovascularización o angiogénesis del iris, neovascularización o angiogénesis retiniana, retinopatía proliferativa diabética o retinopatía proliferativa no diabética.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto seleccionado de:

ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenosulfónico;

ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenosulfónico;

ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenosulfónico;

5 ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenohomosulfónico;

ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenohomosulfónico;

ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenohomosulfónico;

10 y sales, solvatos, o isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, para usar en el tratamiento y/o profilaxis de cualquiera de las enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en degeneración macular, neovascularización o angiogénesis corneal, neovascularización o angiogénesis del iris, neovascularización o angiogénesis retiniana, retinopatía proliferativa diabética y retinopatía proliferativa no diabética.

Estos y otros aspectos de la presente invención se describen con detalle en el presente documento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Neovascularización corneal.

15 La aplicación de ácido 2,5-dihidroxibenzoico (ácido genticóico) durante 19 días resultó en una disminución apreciable del grado de vascularización corneal. Fotografías que muestran la presencia de neovascularización corneal en un paciente antes del tratamiento (A) y tras 19 días de aplicación tópica de una solución conteniendo un 5 % de 2,5 dihidroxibenzoato potásico (B). El tratamiento consistió en la aplicación tópica de 4 gotas diarias de dicha solución.

20 **Figura 2.** Inhibición de la mitogénesis inducida por el factor de crecimiento para fibroblastos-1 en cultivos quiescentes de fibroblastos Balb/c 3T3 por 2-acetoxi-5-hidroxibenceno sulfonato de calcio (2A-5HBS) y 2,5-dihidroxibenceno sulfonato potásico (DHBS).

Figura 3. Inhibición de la mitogénesis inducida por el factor de crecimiento para fibroblastos-1 en cultivos quiescentes de fibroblastos Balb/c 3T3 por 5-acetoxi-2-hidroxibenceno sulfonato potásico (5A-2HBS) y 2,5-dihidroxibenceno sulfonato potásico (DHBS).

25 **Figura 4.** Inhibición de la mitogénesis inducida por el factor de crecimiento para fibroblastos-1 en cultivos quiescentes de fibroblastos Balb/c 3T3 por 2,5-diacetoxibenceno sulfonato potásico (DABS) y 2,5-dihidroxibenceno sulfonato potásico (DHBS).

30 **Figura 5.** Muestra el efecto del tratamiento con el 5-acetoxi-2-hidroxibenceno sulfonato potásico (5A-2HBS) y el 2-acetoxi-5-hidroxibenceno sulfonato potásico (2A-5HBS) sobre la proliferación de células C6 de glioma de rata. 5A-2HBS y 2A-5HBS fueron administrados o no (control) tras sembrar las células C6 en placas de 24 pocillos (10^4 por pocillo) hasta que estas se fijaron a las 48 horas. Los datos se expresan como la media \pm EEM del porcentaje de la absorbancia a 595 nm obtenida en los cultivos control, que es proporcional al número de células teñidas con cristal violeta. Los datos se obtuvieron de 3 cultivos para cada tratamiento y 6 cultivos control. La barra blanca representa el valor de las células control, mientras que la barra negra muestra el valor en presencia de 5A-2HBS (500 μ M) y la barra rayada muestra el valor en presencia de 2A-5HBS (500 μ M). *** indica $p < 0,001$ respecto al control mediante un análisis de la varianza (ANOVA) de un factor seguido de un post-análisis Student-Newman-Keuls.

35 **Figura 6.** Ácido 2-acetoxi-5-hidroxibenceno sulfónico co-cristalizado con factor de crecimiento para fibroblastos-1. La densidad electrónica del compuesto, contorneada a 1σ (panel C), permite localizar y determinar la orientación del compuesto con respecto a la proteína (paneles A y B), así como afirmar que el compuesto conserva el grupo acetoxilo en posición 2 cuando se une a la proteína. El compuesto ocupa un sitio muy próximo al que se ha descrito que ocupa el ácido 2,5-dihidroxibenceno sulfónico, cuyo anillo aromático forma un enlace catión- π con el grupo N^{ϵ} de la lisina 132, que se marca en el panel A como referencia. En el panel B se representa, en forma de malla, el volumen de Van der Waals del ácido 2-acetoxi-5-hidroxibenceno sulfónico, superpuesto a su representación en forma de varillas. En los paneles A y B la superficie de la proteína se colorea de acuerdo con su potencial electrostático (gris claro, carga negativa, gris oscuro, carga positiva, blanco, ausencia de carga).

40 **Figura 7.** Ácido 5-acetoxi-2-hidroxibenceno sulfónico co-cristalizado con factor de crecimiento para fibroblastos-1. La densidad electrónica del compuesto, contorneada a 1σ (panel C), permite localizar y determinar la orientación del compuesto con respecto a la proteína (paneles A y B), así como afirmar que el compuesto conserva el grupo acetoxilo en posición 5 cuando se une a la proteína. El compuesto ocupa un sitio muy próximo al que se ha descrito que ocupa el ácido 2,5-dihidroxibenceno sulfónico, cuyo anillo aromático forma un enlace catión- π con el grupo N^{ϵ} de la lisina 132, que se marca en el panel A como referencia. En el panel B se representa, en forma de malla, el volumen de Van der Waals del ácido 2-acetoxi-5-hidroxibenceno sulfónico, superpuesto a su representación en

forma de varillas. En los paneles A y B la superficie de la proteína se colorea de acuerdo con su potencial electrostático (gris claro, carga negativa, gris oscuro, carga positiva, blanco, ausencia de carga).

Figura 8. Ácido 2,5-diacetoxibenceno sulfónico co-cristalizado con factor de crecimiento para fibroblastos-1. La densidad electrónica del compuesto, contorneada a 1σ (panel C), permite localizar y determinar la orientación del compuesto con respecto a la proteína (paneles A y B), así como afirmar que el compuesto conserva los grupos acetoxilos en las posiciones 2 y 5 cuando se une a la proteína. El compuesto ocupa un sitio muy próximo al que se ha descrito que ocupa el ácido 2,5-dihidroxibenceno sulfónico, cuyo anillo aromático forma un enlace catión- π con el grupo N^{ϵ} de la lisina 132, que se marca en el panel A como referencia. En el panel B se representa, en forma de malla, el volumen de Van der Waals del ácido 2,5-diacetoxibenceno sulfónico, superpuesto a su representación en forma de varillas. En los paneles A y B la superficie de la proteína se colorea de acuerdo con su potencial electrostático (gris claro, carga negativa, gris oscuro, carga positiva, blanco, ausencia de carga).

Figura 9 muestra el efecto del tratamiento con 2-acetoxi-5-hidroxibenceno sulfonato potásico (dobesilato 2-monoacetilado: 2A-5HBS) sobre la proliferación de las células retinianas endoteliales humanas (HREC). Se administró o no se administró (control) 2A-5HBS después de sembrar las HREC en placas de 24 pocillos ($7,5 \times 10^3$ por pocillo) hasta que se fijan después de 72 horas. Los datos se expresan como la media \pm EEM del porcentaje de la absorbancia a 595 nm obtenida en los cultivos control, que es proporcional al número de células teñidas con cristal violeta. Los datos se obtuvieron de 6 cultivos para cada tratamiento en dos experimentos separados. La barra blanca representa el valor de las células control, mientras que las barras grises muestran el valor en presencia de 2A-5HBS (500 y 1000 μ M). * indica $p < 0,05$, *** indica $p < 0,001$ respecto al control mediante un análisis de la varianza (ANOVA) de un factor seguido de un post-análisis Student-Newman-Keuls.

Figura 10 muestra el efecto del tratamiento con 5-acetoxi-2-hidroxibenceno sulfonato potásico (dobesilato 5-monoacetilado: 5A-2HBS) sobre la proliferación de las células retinianas endoteliales humanas (HREC). Se administró o no se administró (control) 5A-2HBS después de sembrar las HREC en placas de 24 pocillos ($7,5 \times 10^3$ por pocillo) hasta que se fijan después de 72 horas. Los datos se expresan como la media \pm EEM del porcentaje de la absorbancia a 595 nm obtenida en los cultivos control, que es proporcional al número de células teñidas con cristal violeta. Los datos se obtuvieron de 6 cultivos para cada tratamiento en dos experimentos separados. La barra blanca representa el valor de las células control, mientras que las barras rayadas muestran el valor en presencia de 5A-2HBS (500 y 1000 μ M). *** indica $p < 0,001$ respecto al control mediante un análisis de la varianza (ANOVA) de un factor seguido de un post-análisis Student-Newman-Keuls.

Figura 11 muestra el efecto del tratamiento con éster metílico del ácido 2,5-hidroxocinámico (2,5-DHCME) y 2,5-dihidroxibencenosulfonato de calcio (DHBS) sobre la proliferación de las células retinianas endoteliales humanas (HREC). Se administró o no se administró (control) 2,5-DHCME después de sembrar las HREC en placas de 24 pocillos ($7,5 \times 10^3$ por pocillo) hasta que se fijan después de 72 horas. Los datos se expresan como la media \pm EEM del porcentaje de la absorbancia a 595 nm obtenida en los cultivos control, que es proporcional al número de células teñidas con cristal violeta. Los datos se obtuvieron de 6 cultivos para cada tratamiento en dos experimentos separados. La barra blanca representa el valor de las células control, mientras que la barra cuadrículada muestra el valor en presencia de DHBS (100 μ M) y las barras negras muestran el valor en presencia de 2,5-DHCME (50 y 100 μ M). *** indica $p < 0,001$ respecto al control mediante un análisis de la varianza (ANOVA) de un factor seguido de un post-análisis Student-Newman-Keuls.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Como se usa en la descripción, debe entenderse que los siguientes términos, a menos que se indique otra cosa, tienen los siguientes significados.

El término "paciente" se refiere a animales, preferiblemente mamíferos, más preferiblemente seres humanos, e incluye hombres y mujeres, niños y adultos.

La expresión "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto y/o composición que es eficaz para conseguir el propósito deseado.

Los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren al uso de los compuestos o composiciones de la presente invención de forma profiláctica para evitar los síntomas de la enfermedad o trastorno, o de forma terapéutica para mejorar una afección existente.

El término "agente terapéutico" incluye cualquier agente activo que se puede usar para tratar o evitar una enfermedad descrita en este documento. "Agentes terapéuticos" incluyen pero no se limitan a corticosteroides, antibióticos, analgésicos, bloqueantes alfa-adrenérgicos, agonistas beta-adrenérgicos, anti-colinérgicos, inhibidores de la 5-alfa-reductasa, anti-andrógenos, anticonceptivos orales, inmunomoduladores, inmunosupresores, anti-angiogénicos, broncodilatadores, modificadores de los leucotrienos, amino-salicilatos, anestésicos, anti-inflamatorios no esteroideos, antiparasitarios, anti-oxidantes, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H_2 , terapia del receptor solubilizado de la interleucina, oro intramuscular, citotóxicos, quimioterapéuticos y combinaciones de dos o más de los mismos.

Un agente terapéutico incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo, profármacos y derivados farmacéuticos del mismo.

5 El término “neo-vascularización corneal y retiniana” se refiere a la formación de nuevos vasos sanguíneos que invaden la córnea o aparecen en la retina y que pueden causar alteraciones visuales y ceguera. Por ejemplo la retinopatía diabética.

El término “tópico” se refiere al suministro de un compuesto por aplicación a la superficie corporal e incluye, pero sin limitación, administración transdérmica y administración a través de la mucosa.

El término “transdérmico” se refiere a la administración de un compuesto que pasa a través de la piel al torrente sanguíneo.

10 La expresión “a través de la mucosa” se refiere a la administración de un compuesto que pasa a través del tejido mucoso al torrente sanguíneo.

El término “parenteral” se refiere al suministro de un compuesto por inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, intratecal o intraesternal y también incluye técnicas de infusión local o sistémica.

15 La expresión “potenciación de la penetración” o “potenciación de la permeación” se refiere a un aumento en la permeabilidad de la piel o tejido mucoso a un compuesto farmacológicamente activo de modo que se aumenta la velocidad y/o la cantidad de dicho compuesto que penetra en, o atraviesa la piel o tejido mucoso.

20 Los “excipientes” o “vehículos” se refieren a materiales de vehículo adecuados para la administración de un compuesto e incluyen cualquiera de dichos materiales conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, cualquier líquido, gel, disolvente, diluyente líquido, solubilizante o similares, que sea no tóxico y que no interaccione con ningún componente de la composición de un modo nocivo.

25 La expresión “liberación sostenida” se refiere a la liberación de un compuesto activo y/o composición de modo que los niveles en sangre del compuesto activo se mantienen en un intervalo terapéutico deseable durante un período de tiempo. La formulación de liberación sostenida puede prepararse usando cualquier procedimiento convencional conocido por un experto en la técnica para obtener las características de liberación deseadas.

30 Los compuestos de la invención que tienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como enantiómeros ópticamente puros, diastereómeros puros, mezclas de enantiómeros, mezclas de diastereómeros, mezclas racémicas de enantiómeros, racematos diastereoméricos o mezclas de racematos diastereoméricos. Debe entenderse claramente que la invención contempla e incluye en su alcance todos estos isómeros y mezclas de los mismos.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenosulfónico;

ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenosulfónico;

35 ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenosulfónico;

ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenohomosulfónico;

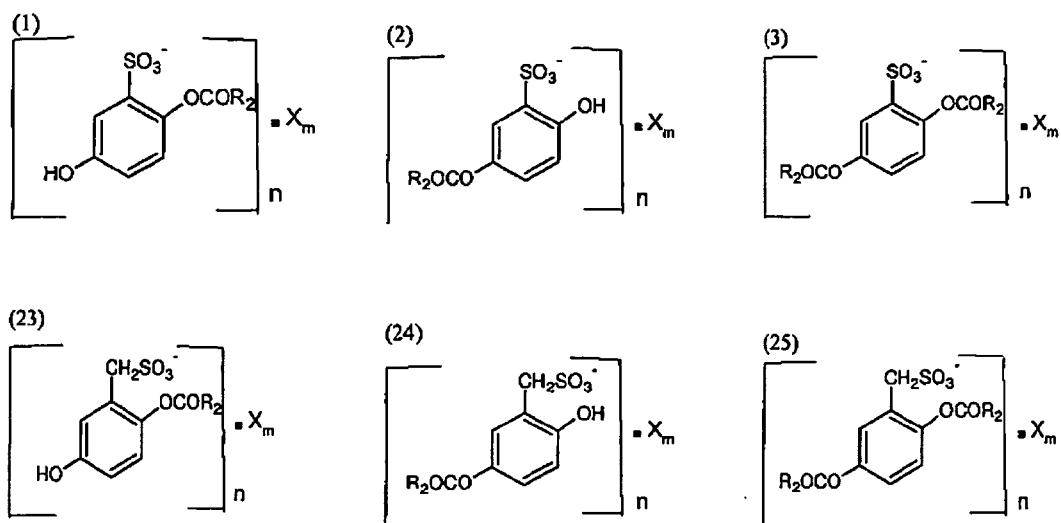
ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenohomosulfónico;

ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenohomosulfónico;

40 o una sal, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable de los mismos en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de cualquiera de las enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en degeneración macular, neovascularización o angiogénesis corneal, neovascularización o angiogénesis del iris, neovascularización o angiogénesis retiniana, retinopatía proliferativa diabética o retinopatía proliferativa no diabética.

En otras realizaciones de la invención, los compuestos definidos en la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son:

45



en las que:

n es un número entero seleccionado entre 1 y 2;

m es un número entero seleccionado entre 1 y 2; y

5 R₂ es metilo

el catión X⁺ en los compuestos puede ser cualquier catión fisiológicamente aceptable conocido por un experto en la técnica e incluye pero no se limita a aquellos descritos en P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (eds.), "Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selections and Use", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zürich, Suiza, Wiley-VHC, Weinheim, Alemania, 2002. El catión X⁺ está seleccionado de tal manera que la carga total de los compuestos es neutra.

En una realización de la invención, el catión inorgánico es sodio, potasio, litio, calcio o magnesio.

En otra realización de la invención, el catión orgánico es [NH_{4-p}R_p]⁺: en el que p está seleccionado en cada caso independientemente de un número entero de 0 a 4, ambos incluidos y R está en un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono tal como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo o n-pentilo.

15 En otra realización preferida de la invención, los cationes orgánicos son un grupo dietilamina [H₂N⁺(C₂H₅)₂], piperazina o piridina.

Los compuestos preferidos definidos en la invención son aquellos seleccionados de ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenosulfónico; ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenosulfónico y ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenosulfónico.

20 La invención proporciona composiciones que comprenden al menos un compuesto definido en la invención y al menos un agente terapéutico adicional que incluye pero no se limita a un agente quimioterapéutico, un corticosteroide, un antibiótico, un analgésico, un bloqueante alfa-adrenérgico, un agonista alfa-adrenérgico, un agonista beta-adrenérgico, un anti-angiogénico, un inhibidor de 5-alfa-reductasa, un andrógeno, un inmunomodulador, un inmunosupresor, un anticolinérgico tal como anti-VEGF, anti-FGF, anti-HGF y anti-EFG; un modificador leucotriénico, un aminosalicilato, un anestésico, un antiinflamatorio no esteroideo, un antiparasitario, una terapia del receptor de interleucina solubilizado, un citotóxico, un antioxidante y combinaciones de dos o más de los mismos.

30 Los compuestos definidos en la invención se pueden usar opcionalmente conjuntamente con uno o más agentes terapéuticos adicionales, tales como un agente quimioterapéutico, un corticosteroide, un antibiótico, un analgésico, un bloqueante alfa-adrenérgico, un agonista alfa-adrenérgico, un agonista beta-adrenérgico, un anticolinérgico, un inhibidor de 5-alfa-reductasa, un andrógeno, un inmunomodulador, un inmunosupresor, un anti-angiogénico tal como anti-VEGF, anti-FGF, anti-HGF y anti-EFG; un modificador leucotriénico, un aminosalicilato, un anestésico, un antiinflamatorio no esteroideo, un antiparasitario, una terapia del receptor de interleucina solubilizado, un citotóxico, un antioxidante y combinaciones de dos o más de los mismos.

35 Los compuestos definidos en la invención se pueden sintetizar por un experto en la técnica usando procedimientos convencionales o disponibles comercialmente. La síntesis de los compuestos definidos en la invención se revela, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N.º: 5.082.941; y "The Merck Index" 13ª edición, Merck & Co., R. Railway, NJ., EE.UU., 2001; Patentes de Estados Unidos N.ºs: 5.082.841, 4.814.110, 4.613.332 y 4.115.648. Los compuestos

también pueden estar en forma de solvatos, particularmente en forma de hidratos. La preparación de los compuestos definidos en la invención, así como los solvatos de los mismos puede llevarse a cabo por un experto en la técnica usando procedimientos convencionales y reactivos disponibles comercialmente.

5 El alcance de la presente invención comprende cualquier sal de los compuestos definidos en la invención, especialmente cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos. La frase "sales farmacéuticamente aceptables" incluye las sales metálicas o las sales de adición susceptibles de ser utilizadas en formas farmacéuticas. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en el presente documento pueden ser sales de adición de ácidos, sales de adición de bases o sales metálicas y se pueden sintetizar a partir de los compuestos parentales que contengan un residuo de base o de ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, esas sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de ácidos o de bases libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Los ejemplos de las sales de adición de ácidos incluyen sales de adición de ácidos minerales tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodohidrato, sulfato, nitrato, fosfato, sales de adición de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y *p*-toluenosulfonato. Los ejemplos de sales de adición de álcalis incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, sales de amonio y sales alcalinas orgánicas tales como, por ejemplo, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, trietanolamina, glutamina y sales de aminoácidos básicos. Los ejemplos de sales metálicas incluyen, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y litio.

10 El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones fisiológicamente tolerables que normalmente no producen una reacción alérgica o adversa similar, tal como malestar gástrico, mareos y similares, cuando se administran a un ser humano. Preferentemente, como se usa en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o listado en la farmacopea de los EE.UU. u otra farmacopea reconocida de manera general para su uso en animales y más particularmente, en seres humanos.

15 Para aquellos expertos en la técnica debe ser obvio que el alcance de la presente invención también engloba sales que no son farmacéuticamente aceptables como posibles medios para obtener sales farmacéuticamente aceptables.

20 Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se referirá a cualquier forma del compuesto activo según la invención que presente otra molécula (lo más probable, un disolvente polar) unida a ella mediante un enlace no covalente. Los ejemplos de solvatos incluyen hidratos y alcoholatos, preferentemente alcoholatos C₁-C₆, por ejemplo, metanolato.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos definidos en la invención pueden obtenerse a partir de ácidos o bases orgánicas o inorgánicas por procedimientos convencionales haciendo reaccionar el ácido o la base apropiada con el compuesto.

30 En una realización particular de la invención, los derivados 2,5-dihidroxibencénicos de la invención se pueden utilizar opcionalmente en combinaciones unos con otros. Dichas combinaciones pueden estar en la misma formulación o en formulaciones que se utilizarían secuencialmente

35 En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición que comprende ácido 2-acetiloxi-5-hidroxibenceno sulfónico, ácido 5-acetiloxi-2-hidroxibenceno sulfónico, o ácido 2,5-bis-acetiloxibenceno sulfónico. En algunas realizaciones, será deseable formular una composición de la invención con un principio activo tal como un derivado de éster dobesilato, por ejemplo, donde el éster demuestre mayor eficacia terapéutica que el compuesto original en el tratamiento o prevención de una condición descrita en el presente documento. En otras realizaciones, la invención incluye el uso de un derivado de éster dobesilato como un profármaco, por ejemplo, para tratar una afección descrita en el presente documento, en la que el éster se metaboliza al compuesto original en un paciente con el fin de alcanzar eficacia terapéutica en el paciente.

40 Los compuestos definidos en la invención también pueden estar en forma de solvatos, particularmente en forma de hidratos. La preparación de los compuestos definidos en la invención así como sus solvatos puede sintetizarse por un experto en la técnica usando procedimientos convencionales y reactivos disponibles comercialmente.

45 Los compuestos 2,5-dihidroxibencénicos definidos en la invención se formulan preferentemente en forma de sales potásica, cálcica, magnésica y de etilamina. El alcance de la presente invención abarca cualquier sal farmacéuticamente aceptable del compuesto. La frase "sales farmacéuticamente aceptables" incluye las sales metálicas o las sales de adición susceptibles de ser utilizadas en formas farmacéuticas. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos 2,5-dihidroxibencénicos definidos en la invención pueden obtenerse a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos o de bases orgánicas o inorgánicas por procedimientos convencionales mediante la reacción del ácido o la base apropiada con el compuesto.

50 Los compuestos definidos en la invención pueden ser usados en un nivel aproximadamente de 1mg/kg en peso a aproximadamente 200 mg/kg en peso sin toxicidad evidente.

Corticosteroides, incluyen, pero no se limitan a, tanto tópicos (en cremas, ungüentos, pomadas, o geles) como sistémicos, intra-articulares e inhalados, corticoides tópicos, tales como por ejemplo, acetato de triamcinolona y similares; corticoides sistémicos, tales como por ejemplo, prednisona y similares.

5 Inmuno-supresores y quimioterapéuticos, incluyen, pero no se limitan a, tópicos o sistémicos, tales como por ejemplo, ciclosporina, metotrexato, azatioprina, leflunomida y vincristina.

Inmunomoduladores, incluyendo, pero no se limitan a interferón alfa.

Modificadores de los leucotrienos, incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, montelukast, zafirlucast, zileutón, cromolina, nedocromilo.

10 Aminosalicilatos incluyen, pero no se limitan a, sulfasalacina, sulfapiridina, olsalazina, mesalamina, balsalazida; anti-histamínicos, tales como, difenhidramina, hidroxizina y similares.

Anti-angiogénicos como bevacizumab.

Sales de bismuto.

Inhibidores de la bomba de protones incluyen, pero no se limitan a, omeprazol, lansoprazol, pantoprazol.

Antagonistas de los receptores H₂ incluyen, pero no se limitan a, cimetidina, ranitidina.

15 Anti-parasitarios, tales como hidrocloroquina.

Analgésicos, tales como, codeína, dihidrocodeína, morfina, oxicodona.

Los compuestos antimicrobianos adecuados incluyen, pero no se limitan a, macrólidos, tales como, por ejemplo, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, milbemicina, troleandomicina y similares; monobactamas, tales como, por ejemplo, aztreonam y similares; tetraciclinas, tales como, por ejemplo, demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina y similares; aminoglucósidos, tales como, por ejemplo, amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, paromomicina, estreptomina, tobramicina y similares; carbacefemas, tales como, por ejemplo, loracarbef y similares; carbapenemas, tales como, por ejemplo, ertapenem, imipenem, meropenem y similares; penicilinas, tales como, por ejemplo, amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, nafcilina, penicilina, piperacilina, ticarcilina y similares; polipéptidos, tales como, por ejemplo, bacitracina, colistina, polimixina B y similares; inhibidores de la beta-lactamasa; cefalosporinas, tales como, por ejemplo, cefaclor, cefamandol, cefoxitina, cefprozilo, cefuroxima, cefixima, cefdinir, cefditoren, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, cefadroxil, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftirioxona, cefazolina, cefixima, cefalexina, cefepima y similares; quinolonas, tales como, por ejemplo, ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina y similares; estreptograminas; sulfonamidas, tales como, por ejemplo, mefanida, prontosil, sulfacetamida, sulfametizol, sulfanilamida, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprim, trimetoprim-sulfametoxazol y similares; y los fármacos de combinación tales como, por ejemplo, sulfametoxazol y trimetoprim y similares. Se describen compuestos antimicrobianos adecuados de la invención más completamente en la bibliografía, tal como en Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (9ª Edición), McGraw-Hill, (1996); Merck Index on CD-ROM, 13ª Edición; STN Express, file phar and file registry, cuyas descripciones se incorporan como referencia en este documento en su totalidad.

20
25
30
35

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetaminofeno, acemetacina, aceclofenaco, alminoprofeno, amfenaco, bendazac, benoxaprofeno, bromfenaco, ácido buclóxico, butibufeno, carprofeno, cinmetacina, clopirac, diclofenaco, etodolac, felbinac, ácido fenclóxico, fenbufeno, fenoprofeno, fentiazac, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, ibufenaco, ibuprofeno, indometacina, isofezolac, isoxepac, indoprofeno, ketoprofeno, lonazolaco, loxoprofeno, ácido metiazínico, mofezolac, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, pirozolac, piroprofeno, pranoprofeno, ácido protizínico, salicilamida, sulindac, suprofen, suxibuzona, ácido tiaprofénico, tolmetina, xenbucina, ximoprofeno, zaltoprofeno, zomepirac, aspirina, acemetacina, bumadizona, clidanaco, diflunisal, ácido enfenámico, fendosal, ácido flufenámico, flunixina, ácido gentísico, ketorolac, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, mesalamina, profármacos de los mismos y similares. Se describen AINE adecuados más completamente en la bibliografía, tal como en Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (9ª Edición), McGraw-Hill, 1995, págs. 617-657; the Merck Index on CD-ROM, (13ª Edición); y en las Patentes de Estados Unidos N.ºs: 6.057.347 y 6.297.260 cedidas a NitroMed Inc., cuyas descripciones se incorporan en este documento como referencia en su totalidad.

40
45

50 En algunas realizaciones, los AINE son acetaminofeno, diclofenaco, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, naproxeno o aspirina.

Anestésicos, tópicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, la lidocaína.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto seleccionado de:

ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenosulfónico;

ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenosulfónico;

ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenosulfónico;

ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenohomosulfónico;

5 ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenohomosulfónico;

ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenohomosulfónico;

y sales, solvatos, o isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, para usar en el tratamiento y/o profilaxis de cualquiera de las enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en degeneración macular, neovascularización o angiogénesis corneal, neovascularización o angiogénesis del iris, neovascularización o angiogénesis retiniana, retinopatía proliferativa diabética o retinopatía proliferativa no diabética.

En una realización particular puede administrarse al paciente una cantidad eficaz de, al menos, un compuesto 2,5-dihidroxibencénico definido en la invención y al menos un agente terapéutico adicional, incluyendo, pero no limitado a, un agente quimioterapéutico, un corticoesteroide, un antibiótico, un analgésico, un bloqueante alfa-adrenérgico, un agonista alfa-adrenérgico, un agonista beta-adrenérgico, un anticolinérgico, un inhibidor de 5-alfa-reductasa, un andrógeno, un inmunomodulador, un inmunosupresor, un antiangiogénico tal como anti-VEGF, anti-FGF, anti-HGF y anti-EFG; un modificador leucotriénico, un aminosalicilato, un anestésico, un antiinflamatorio no esteroideo, un antiparasitario, una terapia del receptor de interleucina solubilizado, un citotóxico, un antioxidante y combinaciones de dos o más de los mismos. Los compuestos 2,5-dihidroxibencénicos y/o los agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse por separado o como componentes de la misma composición en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Cuando se administran por separado, los compuestos 2,5-dihidroxibencénicos definidos en la invención pueden administrarse aproximadamente al mismo tiempo como parte del régimen de tratamiento global, es decir como una terapia de combinación. La expresión "aproximadamente al mismo tiempo" incluye administrar el compuesto 2,5-dihidroxibencénico, simultáneamente, secuencialmente, en el mismo momento, en momentos diferentes durante el mismo día, en días diferentes, mientras que se administra como parte de un régimen de tratamiento global, es decir, una terapia de combinación o un cóctel terapéutico.

Cuando se administran solos, los compuestos y composiciones de la invención pueden administrarse en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables y en dosificaciones descritas en el presente documento. Cuando los compuestos y composiciones de la invención se administran como una combinación de, al menos, un compuesto 2,5-dihidroxibencénico definido en la invención y/o al menos un agente terapéutico, también pueden usarse una combinación con uno o más compuestos adicionales que se sabe que son eficaces contra la patología específica establecida como objetivo para el tratamiento. Los agentes terapéuticos y/o los compuestos adicionales diferentes pueden administrarse simultáneamente con, después de, o antes de la administración del compuesto 2,5-dihidroxibencénico.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención pueden presentarse en cualquier forma de administración que se considere adecuada, por ejemplo, para administración sistémica, transdérmica, oral, bucal, parenteral, tópica, rectal, intravaginal o por inhalación; por lo tanto, incluirán los excipientes farmacéuticamente aceptables necesarios para formular la forma de administración deseada.

Las composiciones comprenden una cantidad efectiva de los compuestos 2,5-dihidroxibencénicos definidos en la invención, desde aproximadamente el 0,001 y aproximadamente el 30 %. La composición además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable. Generalmente, el vehículo es de naturaleza orgánica y capaz de contener disueltos o en dispersión los compuestos 2,5-dihidroxibencénicos definidos en la invención. Lociones, cremas, soluciones, geles y sólidos son formas físicas usuales de la composición.

El sujeto tratado con el fármaco de la invención es un animal, preferentemente un mamífero y más específicamente un ser humano. La finalidad principal de la presente invención puede ser usada para el tratamiento o prevención de las enfermedades descritas, principalmente en seres humanos. Secundariamente, la presente invención puede usarse para el tratamiento o prevención de dichas enfermedades en animales domésticos y animales de granja, no limitados a bovinos, equinos o porcinos.

El medicamento de la presente invención puede administrarse por cualesquiera de las vías usadas convencionalmente para la administración de fármacos. Tales vías incluyen, pero no se limitan a vía tópica, oral, intradérmica, parenteral, o intraocular para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en degeneración macular, neovascularización o angiogénesis corneal, neovascularización o angiogénesis del iris, neovascularización o angiogénesis retiniana, retinopatía proliferativa diabética o retinopatía proliferativa no diabética.

La vía de administración parenteral puede ser intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, perioral, subcutánea, intramuscular, etc.

5 Las composiciones de la invención pueden ser administradas en las formas de dosificación convencionales preparadas por combinación de "transportadores" farmacológicamente estandarizados. Dichas combinaciones implican procedimientos como mezclas, granulación, compresión y disolución en ingredientes apropiados. La forma y la naturaleza del transportador farmacológicamente aceptable está relacionada con el ingrediente activo con el que se mezcla y la vía de administración.

10 El término "transportador", como se usa en el presente documento, se refiere a los diluyentes y excipientes usados para preparar la composición farmacéutica. El término "farmacológicamente aceptable" se refiere a los requisitos descritos por los tratados de Farmacopea para la fabricación y uso de fármacos en animales y especialmente en seres humanos.

15 Los transportadores farmacológicamente aceptables pueden ser líquidos o sólidos. Las composiciones de la invención pueden administrarse oralmente. Para este propósito, la composición farmacéutica puede prepararse en forma líquida, tal como soluciones, jarabes o suspensiones o puede formularse como un producto para ser reconstituido con agua u otros vehículos antes de administración. Las formulaciones líquidas pueden ser preparadas usando medios convencionales con aditivos farmacológicamente aceptables como agentes de suspensión (sorbitol), vehículos no acuosos (aceite o éter), agentes emulsionantes (lecitina) y conservantes (ácido sórbico). La composición farmacéutica puede estar en forma de comprimidos, cápsulas o agregados preparados usando procedimientos convencionales con excipientes farmacológicamente aceptables como agentes de unión (polivinilo, pirrolidona o hidroxipropilcelulosa), expansores (lactosa o celulosa microcristalina), lubricantes (estearato de magnesio o talco); disgregantes (fécula de patata) o agentes humectantes (laurilsulfato sódico). Los comprimidos pueden estar revestidos por procedimientos farmacéuticamente aceptables.

20 Las composiciones para administración oral o bucal pueden formularse de tal forma que tengan una liberación controlada del compuesto activo. Dichas formulaciones pueden incluir uno o varios agentes de liberación continua tales como monoestearato de glicerol, diestearato de glicerol y cera.

25 Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo de la invención pueden también aplicarse tópicamente en el ojo. Las composiciones para usar en administración tópica incluyen preparaciones líquidas o en forma de gel, tales como gotas adecuadas para administrar al ojo. De acuerdo con la invención, las cremas, gotas, linimentos, lociones, pomadas y pastas son composiciones líquidas o semi-sólidas para aplicación externa. Estas formulaciones pueden prepararse mezclando el principio activo en forma de polvo, solo o en solución o suspensión en un fluido acuoso o no acuoso con una base grasa o no grasa. La base puede comprender carbohidratos complejos como glicerol, varias formas de parafina, cera de abeja; un mucílago, un aceite mineral o comestible o ácidos grasos; o un macrogel. Las formulaciones pueden comprender adicionalmente agentes emulsionantes adecuados como tensioactivos y agentes para suspensión como agar, gomas vegetales, derivados de celulosa y otros ingredientes como conservantes, antioxidantes, etc.

30 De acuerdo con la invención, las lociones y las gotas incluyen aquellas adecuadas para administrarse al ojo. Las lociones oculares y las gotas pueden formularse en solución acuosa estéril; las soluciones o suspensiones oleosas pueden prepararse diluyendo el principio activo en una solución acuosa apropiada. Tales soluciones pueden contener opcionalmente un bactericida, fungicida, conservante y tensioactivo adecuado. Las lociones y linimentos para aplicación sobre la piel pueden también contener agentes deshidratantes tales como alcohol y/o agentes humectantes tales como glicerol, un aceite o un ácido graso.

35 Los compuestos de la invención también pueden formularse para una liberación retardada. Tales formulaciones de acción prolongada pueden ser administradas por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

40 La duración del tratamiento dependerá típicamente de la afección particular, la gravedad, la condición del paciente y similares y de determinará fácilmente por un experto en la técnica. Cursos ilustrativos de terapia incluyen 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 3,5 meses, 4 meses, 4,5 meses, 5 meses, 6 meses, 9 meses, un año, o tanto como se necesite.

45 En tratar un sujeto que sufre de un trastorno descrito en el presente documento, el tratamiento debe continuarse hasta que se efectúa una mejora de al menos el 10 % en un síntoma asociado con la afección. En otras realizaciones, el tratamiento se continúa hasta que el sujeto en necesidad de tal tratamiento experimenta una mejora de al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 40 %, preferiblemente al menos aproximadamente el 50 %, preferiblemente al menos aproximadamente el 60 %, más preferiblemente al menos aproximadamente el 70 %, más preferiblemente al menos aproximadamente el 80 %, incluso más preferiblemente el 90 % o mayor en un síntoma asociado con un trastorno descrito en el presente

documento.

5 En una realización particular de la invención, un compuesto definido en la invención se administra al menos una vez por semana. En otras realizaciones, un compuesto definido en la invención se administra al menos una vez por día. En aún otras realizaciones, un compuesto definido en la invención se administra dos veces al día. En otra realización particular, un compuesto definido en la invención se administra durante un periodo de al menos aproximadamente una semana. En otras realizaciones, un compuesto definido en la invención se administra durante un periodo de al menos aproximadamente cuatro semanas.

Las cantidades terapéuticas se pueden determinar empíricamente y variarán con la afección particular que se esté tratando, con el sujeto, con los componentes de formulación particulares, la forma de dosificación y similares.

10 En una realización particular, un compuesto definido en la invención está presente en una composición farmacéutica en una cantidad de al menos aproximadamente el 1 % p/p. En otras realizaciones, un compuesto definido en la invención está presente en una composición farmacéutica en una cantidad de al menos aproximadamente el 2,5 % p/p, al menos aproximadamente el 5 % p/p, al menos aproximadamente al 10 % p/p, o al menos aproximadamente el 15 % p/p.

15 En una realización, los compuestos 2,5-dihidroxi-bencénicos definidos en la invención, pueden administrarse en una cantidad de aproximadamente 0,05 g al día a aproximadamente 50 g al día. En realizaciones particulares, los compuestos 2,5-dihidroxi-bencénicos definidos en la invención pueden administrarse en una cantidad de aproximadamente 0,10 g al día a aproximadamente 25 g al día. En realizaciones más particulares, los compuestos 2,5-dihidroxi-bencénicos definidos en la invención pueden administrarse en una cantidad de aproximadamente 0,25 g al día a aproximadamente 10 g al día. En una realización más particular, los compuestos 2,5-dihidroxi-bencénicos definidos en la invención pueden administrarse en una cantidad de aproximadamente 0,5 g al día a aproximadamente 5 g al día. En una realización aún más particular, los compuestos 2,5-dihidroxi-bencénicos definidos en la invención pueden administrarse en una cantidad de aproximadamente 0,75 g al día a aproximadamente 2,5 g al día. En otra realización particular, los compuestos 2,5-dihidroxi-bencénicos definidos en la invención pueden administrarse en una cantidad de aproximadamente 1 g al día a aproximadamente 1,5 g al día. Las cantidades particulares de los compuestos 2,5-dihidroxi-bencénicos en la invención pueden administrarse en forma de una dosis única una vez al día; o en múltiples dosis varias veces a lo largo de todo el día; o como una formulación oral de liberación sostenida. En una realización de la invención, los compuestos 2,5-dihidroxi-bencénicos en la invención se administran como aproximadamente 50 g, 25 g, 10 g, 5 g, 1 g, 0,75 g, 0,5 g, 0,25 g o 0,1 g una vez al día (q.d). En otra realización de la invención, los compuestos 2,5-dihidroxi-bencénicos en la invención se administran como aproximadamente 50 g, 25 g, 10 g, 5 g, 1 g, 0,75 g, 0,5 g, 0,25 g o 0,1 g dos veces al día (b.i.d). En otra realización de la invención, los compuestos 2,5-dihidroxi-bencénicos en la invención se administran como aproximadamente 50 g, 25 g, 10 g, 5 g, 1 g, 0,75 g, 0,5 g, 0,25 g o 0,1 g tres veces al día (t.i.d). En otra realización de la invención, los compuestos 2,5-dihidroxi-bencénicos en la invención se administran como aproximadamente 50 g, 25 g, 10 g, 5 g, 1 g, 0,75 g, 0,5 g, 0,25 g o 0,1 g cuatro veces al día.

En realizaciones particulares, los compuestos 2,5-dihidroxi-bencénicos en la invención pueden administrarse por vía tópica en una formulación que comprende una cantidad de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 30 % (p/p) de los compuestos 2,5-dihidroxi-bencénicos en la invención. En una realización más particular, los compuestos 2,5-dihidroxi-bencénicos en la invención pueden administrarse por vía tópica en una formulación que comprende una cantidad de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 20 % (p/p) de los compuestos 2,5-dihidroxi-bencénicos en la invención. En una realización aún más particular, los compuestos de 2,5-dihidroxi-benceno en la invención pueden administrarse por vía tópica en una formulación que comprende una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 15 % (p/p) de los compuestos 2,5-dihidroxi-bencénicos en la invención. En una realización incluso más particular, los compuestos 2,5-dihidroxi-bencénicos en la invención pueden administrarse por vía tópica en una formulación que comprende una cantidad de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 10 % (p/p) de los compuestos 2,5-dihidroxi-bencénicos en la invención. En otra realización particular, los compuestos 2,5-dihidroxi-bencénicos en la invención pueden administrarse por vía tópica en una formulación que comprende una cantidad de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 5 % (p/p) de los compuestos 2,5-dihidroxi-bencénicos definidos en la invención. En una realización incluso más particular, los compuestos 2,5-dihidroxi-bencénicos definidos en la invención pueden administrarse por vía tópica en una formulación que comprende una cantidad de aproximadamente el 2,5 % a aproximadamente el 4 % (p/p) de los compuestos 2,5-dihidroxi-bencénicos definidos en la invención. La formulación tópica que comprende los compuestos 2,5-dihidroxi-bencénicos de Fórmula (I) puede administrarse en forma de una dosis única una vez al día; o en múltiples dosis varias veces a lo largo de todo el día. En una realización de la invención, la formulación tópica que comprende aproximadamente el 30 %, 20 %, 15 %, 10 %, 5 %, 2,5 %, 1 %, 0,5 %, 0,1 % o 0,001 % de los compuestos 2,5-dihidroxi-bencénicos definidos en la invención se administra cuatro veces al día. En otra realización de la invención, la formulación tópica que comprende aproximadamente el 30 %, 20 %, 15 %, 10 %, 5 %, 2,5 %, 1 %, 0,5 %, 0,1 % o 0,001 % de los compuestos 2,5-dihidroxi-bencénicos definidos en la invención se administra tres veces al día (t.i.d). En otra realización más de la invención, la formulación tópica que comprende aproximadamente el 30 %, 20 %, 15 %, 10 %, 5 %, 2,5 %, 1 %, 0,5 %, 0,1 % o 0,001 % de los compuestos 2,5-dihidroxi-bencénicos definidos en la invención se administra dos veces al día (b.i.d). En otra realización de la invención, la formulación tópica que comprende aproximadamente el 30 %, 20 %, 15 %, 10 %, 5 %, 2,5 %, 1 %, 0,5 %, 0,1 % o 0,001 % de los

compuestos 2,5-dihidroxibencénicos definidos en la invención se administra una vez al día (q.d).

En aún otras realizaciones, la invención proporciona un kit o paquete que comprende un compuesto definido en la invención, en forma empaquetada, acompañado por instrucciones de uso. El compuesto definido en la invención puede empaquetarse en cualquier forma adecuada para la administración, mientras que el paquete, cuando se considera junto con las instrucciones para administración, indica la manera en la que el compuesto definido en la invención se administra.

Por ejemplo, un kit puede comprender un compuesto definido en la invención en forma de dosificación unitaria, junto con las instrucciones para su uso. Por ejemplo, tales instrucciones pueden indicar que la administración de un compuesto de la invención es útil en el tratamiento de una o más enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en degeneración macular, neovascularización o angiogénesis corneal, neovascularización o angiogénesis del iris, neovascularización o angiogénesis retiniana, retinopatía proliferativa diabética o retinopatía proliferativa no diabética. El compuesto definido en la invención puede empaquetarse de cualquier manera adecuada para administración. Por ejemplo, cuando el compuesto definido en la invención está en forma de dosificación oral, por ejemplo, está en la forma de un comprimido revestido, entonces el kit puede contener un recipiente sellado de comprimidos revestido, tiras de tipo blíster que contienen los comprimidos, o similares.

Pueden concebirse fácilmente diversas realizaciones de acuerdo con lo anterior y dependerían de la forma de dosificación particular, la dosificación recomendada, la población de pacientes deseada y similares. El paquete puede estar en cualquier forma empleada comúnmente para el empaquetado de productos farmacéuticos y puede utilizar cualquiera de un número de características tales como colores diferentes, envoltorio, empaquetado en embalaje de protección, envases de tipo blíster o tiras de tipo blíster y similares.

Los siguientes ejemplos no limitantes describen adicionalmente la presente invención y permiten a un experto en la técnica fabricar y usar la presente invención.

EJEMPLOS DE LA INVENCION

Ejemplo 1. Preparación de lociones.

Las lociones comprenden entre aproximadamente el 0.001 % y aproximadamente el 30 % de los compuestos de Fórmula I entre el 1 % y el 25 % de un emoliente y la cantidad de agua adecuada. Ejemplos de emolientes son:

I. Ceras y aceites hidrocarbonados. Como aceite mineral, petrolato, parafina, ceresina, cera microcristalina, polietileno y perhidroescualeno.

II. Aceites de silicona como dimetil polisiloxanos, metil-fenil polisiloxanos y co-polímeros de glicol-silicona solubles en agua y en alcohol.

III. Triglicéridos, como grasas y aceites animales y vegetales. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aceite de ricino, aceite de hígado de bacalao, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de almendras, aceite de palma, aceite de sésamo, aceite de algodón y aceite de soja.

IV. Esteres acetoglicéridos, como monoglicéridos acetilados.

V. Glicéridos etoxilados, como monoestearato de glicerol etoxilado.

VI. Alquil-ésteres de ácidos grasos con 10 a 20 átomos de carbono. Metil, isopropil y butil-ésteres de ácidos grasos son útiles en este caso. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, hexil-laurato, isohexil-laurato, isohexil-palmitato, isopropil-palmitato, decil-oleato, isodecil-oleato, hexadecil-estearato, decil-estearato, isopropil-isoestearato, di-isopropil-adipato, di-isohexil-adipato, di-hexil-decil-adipato, di-isopropil sebacato, lauril-lactato, miristoil-lactato y cetil-lactato.

VII. Esteres alquénicos de ácidos grasos con 10 a 20 átomos de carbono. Ejemplos de los mismos incluyen, pero no se limitan a, oleil-miristato, oleil-estearato y oleil-oleato.

VIII. Ácidos grasos con 10 a 20 átomos de carbono. Ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos pelargónico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, isoesteárico, hidroxiesteárico, oleico linoleico, ricinoleico, araquidónico, behénico y erúcido.

IX. Alcoholes grasos con 10 a 20 átomos de carbono. Lauril, miristoil, palmitoil, estearil, isoestearil, hidroxiestearil, oleil, ricinoleil, behenil, erucil y 2-octil dodecanol alcoholes son ejemplos apropiados de alcoholes grasos.

X. Eteres de alcoholes grasos. Alcoholes grasos etoxilados con 10 a 20 átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, lauril, cetil, estearil, isoestearil, oleil y colesterol alcoholes teniendo unidos de 1 a 50 grupos de óxido de etileno o de 1 a 50 grupos de óxido de propileno.

XI. Eter-ésteres, tales como ésteres de ácidos grasos de alcoholes grasos etoxilados.

XII. Lanolina y derivados. Lanolina, aceite de lanolina, cera de lanolina, alcoholes de lanolina, ácidos grasos de lanolina, isopropil-lanolato, lanolina etoxilada, alcoholes de lanolina etoxilada, colesterol etoxilado, alcoholes de lanolina propoxilada, lanolina acetilada, alcoholes de lanolina acetilada, linoleatos de lanolin-alcoholes, ricinoleato de lanolin-alcoholes, acetato de ricinoleato de lanolin-alcoholes, hidrogenolisis de lanolina y bases de absorción de lanolina líquidas o semi-sólidas son ejemplos ilustrativos de emolientes derivados de lanolina.

XIII. Alcoholes polihídricos y derivados de poliéter. Propilen glicol, di-propilen glicol, poli-propilen glicol 2.000 y 4.000, poli-oxietilen poli-propilen glicoles, glicerol, glicerol etoxilado, glicerol propoxilado, sorbitol, sorbitol etoxilado, hidroxil-propil-sorbitol, polietilen glicol 200-6.000, metoxi-polietilen glicoles 350, 550, 750, 2.000, 5.000, poli(etilen-óxido) homopolímeros (100.000-5.000.000), poli-alquilen glicoles y derivados, hexilen glicol (2-metil-2,4-pentanodiol), 1,3-butilen glicol, 1,2,6-hexanotriol, etoexadiol USP (2-etil-1,3-hexanodiol) y derivados poli-oxipropropilénicos de trimetilol-propano son posibles ejemplos.

XIV. Esteres de alcoholes polihídricos. Mono- y di-acil ésteres de etilen glicol, mono- y di-acil ésteres de dietilen glicol, mono- y di-acil ésteres de polietilen glicol (200-6.000), mono- y di-acil ésteres de propilen glicol, mono-oleato de polipropilen glicol 2.000, mono-estearato de polipropilen glicol 2.000, mono-estearato de propilen glicol etoxilado, mono- y di-acil ésteres de glicerol, poli-acil ésteres de poli-glicerol, mono-estearato de glicerol etoxilado, mono-estearato de 1,3-butilen glicol, di-estearato de 1,3-butilen glicol, acil éster de poli-oxietilen poliol, acil ésteres de sorbitano y acil ésteres de poli-oxietilen sorbitano son ejemplos satisfactorios.

XV. Ceras como cera de abejas, espermaceti, miristato de miristoílo y estearato de estearilo.

XVI. Derivados de cera de abejas como cera de abejas de poli-oxietilen sorbitol. Estos son productos de la reacción de la cera de abejas con sorbitol etoxilado con contenido variable de óxido de etileno, formando una mezcla de éter-ésteres.

XVII. Ceras vegetales incluyendo cera de carnauba y candelilla.

XVIII. Fosfolípidos como lecitina y sus derivados

XIX. Esteroles. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, colesterol y acil ésteres de colesterol.

XX. Amidas como acil amidas, acil amidas etoxiladas y alcanolamidas de ácidos grasos sólidas.

Las lociones de la invención además comprenden entre un 1 % y un 10 % de un emulsionante. Los emulsionantes serían de clase aniónica, catiónica o no-iónica.

Ejemplos entre los emulsionantes no-iónicos son: alcoholes grasos de entre 10 y 20 átomos de carbono, alcoholes grasos de 10-20 carbonos condensados con 2 a 20 moles de óxido de etileno u óxido de propileno, fenoles alquílicos con 6 a 12 carbonos en la cadena alquílica condensados con 2 a 20 moles de óxido de etileno, mono- y di-acil ésteres de etilenglicol, en los que el ácido graso contiene de 10 a 20 carbonos, monoglicéridos en los que el ácido graso contiene de 10 a 20 carbonos, dietilen glicol, polietilen glicoles de peso molecular entre 200 y 6.000, polipropilen glicol de peso molecular entre 200 y 3.000, glicerol, sorbitol, sorbitano, polioxietilen sorbitol, polioxietilen sorbitano y ésteres de ceras hidrofílicos.

Emulsionantes aniónicos adecuados serían ácidos grasos saponificados (jabones) con potasio, sodio o trietanolamina, donde el ácido graso contiene de 10 a 20 carbonos. Otros emulsionantes aniónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, metales alcalinos, sulfato amónico o sulfato amónico con sustituciones alquílicas, aril-sulfonatos alquílicos y etoxi-éter sulfonatos alquílicos que tienen 10 a 30 carbonos en la cadena alquílica y de 1 a 50 unidades de óxido de etileno. Emulsionantes catiónicos satisfactorios incluyen amonios cuaternarios y compuestos de morfolinio y pridinio.

Algunos emolientes descritos también tienen capacidades emulsionantes. Cuando una loción incluya alguno de estos emolientes, la adición de un emulsionante no sería necesaria, aunque se pueden incluir en la formulación.

La composición se completa con agua. Las lociones se formulan simplemente mezclando todos los componentes juntos. Preferentemente, los compuestos definidos en la invención, se disuelven en el emoliente y la mezcla resultante se añade al agua. Componentes opcionales como el emulsionante o aditivos comunes se pueden incluir en la composición.

Un aditivo común es un agente espesante constituyendo de 1 % al 30 % en peso de la composición. Ejemplos de agentes espesantes adecuados son: polímeros entrecruzados de carboxi polimetileno, metil celulosa, polietilen glicoles, gomas y bentonita.

Ejemplo 2. Preparación de cremas.

Las composiciones de la presente invención también pueden ser formuladas en forma de una crema. Las cremas

5 contienen de aproximadamente el 0.001 % a aproximadamente el 30 % de los compuestos definidos en la invención, de 5 % a 50 % de un emoliente y la cantidad adecuada de agua. Los emolientes descritos previamente en el ejemplo 1 son también adecuados para la formulación de la crema. Opcionalmente, la crema puede contener un emulsionante en una proporción de entre el 3 % y el 50 %. Los emulsionantes descritos previamente en el ejemplo 1 también serían adecuados en este caso.

Ejemplo 3. Preparación de soluciones.

10 Las composiciones de la invención también pueden ser formuladas en forma de una solución. Las soluciones contienen aproximadamente el 0.001 % a aproximadamente el 30 % de los compuestos definidos en la invención y la cantidad adecuada de un solvente orgánico. Sustancias orgánicas susceptibles de actuar como solventes o formar parte del sistema solvente son: propileno glicol, polietileno glicol (200-600), polipropileno glicol (425-2025), glicerina, ésteres de sorbitol, 1,2,6-hexanotriol, etanol, isopropanol, dietil tartrato, butanodiol y mezclas de los mismos. Tales sistemas disolventes también pueden contener agua.

15 Estas composiciones se aplican sobre la piel en forma de solución, o las soluciones se formulan en forma de aerosol y se aplican sobre la piel como una pulverización. Las composiciones en forma de aerosol contienen adicionalmente entre un 25 % y un 80 % de un propelente adecuado. Ejemplos de propulsores son: hidrocarburos clorados, fluorados y fluoroclorados de bajo peso molecular. Oxido nitroso y dióxido de carbono también se usan como gases propulsores. Se emplean en cantidad suficiente para expeler los contenidos del cartucho.

Ejemplo 4. Preparación de geles.

20 La composición en forma de gel podría ser obtenida simplemente añadiendo un agente espesante adecuado a las composiciones en forma de solución descrita en el ejemplo 3. Los agentes espesantes adecuados ya se han descrito en el ejemplo 1.

Las formulaciones en gel contienen aproximadamente el 0.001 % a aproximadamente el 30 % de los compuestos definidos en la invención, 5 % al 75 % de un solvente orgánico apropiado, 0,5 % al 20 % de un agente espesante adecuado y la cantidad requerida de agua.

Ejemplo 5. Preparación de sólidos.

25 Las composiciones de la presente invención también pueden formularse en forma de sólido. Tales formas tienen formato de barra pensadas para la aplicación sobre los labios u otras partes del cuerpo. Estas composiciones contienen aproximadamente el 0.001 % a aproximadamente el 30 % de los compuestos definidos en la invención y de un 50 % a un 98 % de un emoliente como el descrito previamente. La composición puede contener adicionalmente entre un 1 % y un 20 % de un agente espesante adecuado, como los descritos en los ejemplos anteriores y opcionalmente, emulsionantes y agua.

Aditivos usualmente encontrados en composiciones tópicas, como conservantes (por ejemplo, metil y etil parabeno), tintes y perfumes se pueden incluir en cualquiera de las formulaciones descritas en los ejemplos 1-5.

35 La cantidad efectiva de 2,5-hidroxibenceno sulfónico usada de forma tópica variará en función de circunstancias particulares de aplicación, la duración de la exposición y consideraciones de este tipo. Generalmente, la cantidad fluctuará entre 0.01 microgramo y 50 microgramos de 2,5-dihidroxibenceno sulfónico (Dobesilato) por centímetro cuadrado de área epidérmica. La cantidad de composición tópica 2,5-dihidroxibenceno sulfónico (Dobesilato) y vehículo aplicada sobre la zona afectada se determina en función de la cantidad de 2,5-dihidroxibenceno sulfónico (Dobesilato) contenida.

Ejemplo 6. Composiciones administradas sistémicamente.

40 El 2,5-dihidroxibenceno sulfónico (Dobesilato) es también útil cuando se administra de forma sistémica, por vía oral o parenteral. La dosis requerida de 2,5-dihidroxibenceno sulfónico (Dobesilato) segura y efectiva variará en función de la condición a tratar en particular, la gravedad de esta condición, la duración del tratamiento y factores de este tipo con el conocimiento y experiencia específicos del paciente o del médico que lo atiende y sopesando la razonable proporción beneficio/riesgo relacionada con el uso de cualquier medicamento. Las dosis sistémicas y los rangos de dosis que se detallan están basados en la administración de 2,5-dihidroxibenceno sulfónico (Dobesilato) a un ser humano de 70 kg y pueden ser ajustados para proporcionar dosis equivalentes para pacientes de diferentes pesos. Las dosis orales pueden abarcar desde alrededor de 0,05 g hasta alrededor de 50 g al día, usualmente y preferiblemente en dosis fraccionadas.

50 La administración por vía parenteral puede combinarse con un vehículo aceptable como agua estéril apirógena, en dosis de entre 0.5 mg y 200 mg de 2,5-dihidroxibenceno sulfónico (Dobesilato). La administración parenteral de entre 0.5 mg y 200 mg de 2,5-dihidroxibenceno sulfónico (Dobesilato) puede ser subcutánea, intradérmica, intramuscular, intraarticular o intravenosa.

Para la administración oral, el 2,5-dihidroxibenceno sulfónico (Dobesilato) puede formularse en forma de dosis

unitarias como píldoras, cápsulas, comprimidos, granulados, soluciones, elixires, gomas de mascar, comprimidos masticables y similares. Supositorios fabricados por los procedimientos habituales pueden contener 2,5-dihidroxibenceno sulfónico (Dobesilato). Las formas de dosis unitarias orales incluyen 2,5-dihidroxibenceno sulfónico (Dobesilato) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Cada forma unitaria contendría entre alrededor de 15 mg hasta alrededor de 2 g de 2,5-dihidroxibenceno sulfónico (Dobesilato) y un vehículo farmacéutico. Un vehículo farmacéuticamente aceptable se refiere a un excipiente sólido o líquido, un diluyente o una sustancia encapsulante. Ejemplos de substancias que pueden servir como vehículos farmacéuticos del 2,5-dihidroxibenceno sulfónico (Dobesilato) son: azúcares como lactosa, glucosa y sacarosa, almidones como almidón de maíz o de patata, celulosa y sus derivados, como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa, polvo de tragacanto, malta, gelatina, talco, estearato magnésico, ácido esteárico, sulfato cálcico, aceites vegetales como aceite de cacahuete, aceite de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de teobroma, polioles como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol, agar, ácido algínico, agua apirogénica, salino isotónico, soluciones de tampón fosfato, manteca de cacao (base para supositorios), así como otras substancias no tóxicas, compatibles típicamente usadas en formulaciones farmacéuticas. También pueden estar presentes agentes humectantes y lubricantes como el lauril sulfato sódico, así como agentes colorantes, condimentos y conservantes. Agentes bien conocidos en la técnica para la preparación de cubiertas entéricas también pueden emplearse en la formulación oral del 2,5-dihidroxibenceno sulfónico (Dobesilato), de tal forma que este sea liberado por el medio ácido del estómago y absorbido por la pared intestinal.

El vehículo farmacéutico empleado junto con el 2,5-dihidroxibenceno sulfónico (Dobesilato), se dispondrá a una concentración suficiente para procurar una adecuada relación entre el tamaño y la dosis. Preferentemente, el vehículo constituirá entre el 0,1 % y el 99 % del peso total de la composición.

Ejemplo 7. Efecto del ácido 2,5-dihidroxibenzoico (ácido gentísico) en la angiogénesis corneal humana.

El 2,5-dihidroxibenzoato potásico se formuló en una solución al 5 % conteniendo como parte inactiva: alcohol polivinílico (14 mg/ml), cloruro de benzalconio (0.05 mg/ml), cloruro sódico, fosfato monosódico, fosfato disódico, edetato sódico y agua purificada. Se aplicaron tópicamente 4 gotas al día en un paciente que presentaba un proceso de neovascularización corneal refractaria a cualquier tipo de tratamiento anterior.

La aplicación de 2,5-dihidroxibenzoato durante 19 días resultó en una disminución apreciable del grado de vascularización corneal, como puede observarse en la figura 19.

Los ésteres del 2,5-dihidroxibenceno sulfonato descritos en la presente invención no son meros pro-fármacos para administrar finalmente el 2,5-dihidroxibenceno sulfonato. Los siguientes ejemplos ilustran que, de forma completamente inesperada, estos compuestos ejercen acciones farmacológicas de interés en la presente invención por sí mismos, sin la necesidad de convertirse en 2,5-dihidroxibenceno sulfonato.

Ejemplo 8: Inhibición de la mitogénesis de fibroblastos inducida por el factor de crecimiento para fibroblastos-1 (FGF-1).

Se observó la inhibición de la mitogénesis inducida por el FGF-1 en cultivos quiescentes de fibroblastos Balb/c 3T3 por 5-hidroxi-2-acetoxibencenosulfonato (Figura 20), 2-hidroxi-5-acetoxibenceno sulfonato (Figura 21) y 2,5-diacetoxibenceno sulfonato (Figura 22). Los compuestos evaluados se utilizaron en forma de sal potásica, salvo en el primer caso que se utilizó la sal cálcica. Los experimentos se llevaron a cabo tal como se describe en Fernández-Tornero C et al. *J Biol Chem*, 2003.

Ejemplo 9: Efecto de los monoésteres del 2,5-dihidroxibenceno sulfonato sobre la proliferación de células C6 de glioma de rata.

El siguiente ejemplo muestra la eficacia de los monoésteres del 2,5-dihidroxibenceno sulfónico, 2-acetoxi-5-hidroxibenceno sulfonato potásico (2A-5HBS) y 5-acetoxi-2-hidroxibenceno sulfonato potásico (5A-2HBS) disminuyendo la capacidad proliferativa de las células de glioma y apoya el uso del compuesto en el tratamiento de los gliomas.

La línea celular empleada fue la de células C6 y el experimento se desarrolló como se describe en los ejemplos 2 y 3. Una vez adheridas, las células se trataron o no (controles) con (5A-2HBS) (500 μ M) o (2A-5HBS) (500 μ M) y se les permitió proliferar durante 48 h. Después de este tiempo la proliferación de las células de glioma se evaluó mediante la tinción con cristal violeta de las células fijadas. El número de células es proporcional a la cantidad de colorante retenido, que se determinó espectrofotométricamente midiendo la absorbancia a 595 nm una vez extraído el colorante de las células.

Ambos monoésteres del 2,5-dihidroxibenceno sulfonato, (5A-2HBS) y (2A-5HBS) causaron una inhibición de proliferación de las células gliómicas de rata (Figura 23).

Ejemplo 10: Análisis de la interacción estructural de los ésteres del 2,5-dihidroxibenceno sulfonato con el factor de crecimiento para fibroblastos-1 (FGF-1).

En base a la difracción de los cristales de los complejos FGF-1:ácido 2-acetoxi-5-hidroxibenceno sulfónico, FGF-1:ácido 5-acetoxi-2-hidroxibenceno sulfónico y FGF-1:ácido 2,5-diacetoxibenceno sulfónico, se calcularon y representaron las estructuras de los complejos. Las figuras 24, 25 y 26, que representan la superficie de la proteína coloreada de acuerdo con su potencial electrostático (gris claro, carga negativa, gris oscuro, carga positiva, blanco, regiones sin carga) muestran la forma en la que interacciona el ácido 2-acetoxi-5-hidroxibenceno sulfónico, el ácido 5-acetoxi-2-hidroxibenceno sulfónico y el ácido 2,5-diacetoxibenceno sulfónico, respectivamente, con el FGF-1. La densidad electrónica del compuesto, contorneada a 1σ (figuras 24-26, paneles C), permitió localizar y determinar las orientaciones de los compuestos con respecto a la proteína (figuras 24-26, paneles A y B), así como confirmar que los compuestos conservan los grupos acetoxilos en las posiciones 2, 5 y 2 y 5, respectivamente, cuando se unen a la proteína. Los compuestos ocupan un sitio muy próximo al que se ha descrito que ocupa el ácido 2,5-dihidroxibenceno sulfónico, cuyo anillo aromático forma un enlace catión- π con el grupo N^{ϵ} de la lisina 132, que está marcado en las figuras 24-26, paneles A, como una referencia.

Ejemplo 11. Efecto de monoésteres de 2,5-dihidroxibencenosulfonato en la proliferación de células endoteliales retinianas humanas.

La proliferación endotelial se requiere para angiogénesis. El ejemplo siguiente muestra la eficacia de los monoésteres de 2,5-dihidroxibencenosulfónico, 2-acetoxi-5-hidroxibencenosulfonato de calcio (2A-5HBS) y 5-acetoxi-2-hidroxibencenosulfonato de potasio (5A-2HBS) para reducir la capacidad de proliferación de células endoteliales retinianas humanas y apoya el uso de los compuestos en el tratamiento de neovascularizaciones oculares.

Se usaron los cultivos primarios de células endoteliales retinianas humanas (HREC). Las células se obtuvieron de Cell Systems (Virginia, EE.UU.) y se subcultivaron con medio completo CSC (Cell Systems). A los 2 a 5 pasos las células se sembraron en placas de 24 pocillos a densidad de 7500 células/pocillo y, una vez unidas, las células se trataron o no se trataron (controles) con 2A-5HBS (500 y 1000 μ M) o con 5A-2HBS (500 y 1000 μ M) y se dejaron proliferar durante 72 horas, con cambios de medio diarios. Después de eso, la proliferación de HREC se evaluó tiñendo las células fijadas con cristal violeta. El número de células es proporcional a la cantidad de tinción retenida, que se determinó espectrofotométricamente midiendo absorbancia a 595 nm después de eliminar la tinción de las células. Los datos se expresaron como el porcentaje de absorbancia a 595 nm obtenido en condiciones control. Los datos se obtuvieron a partir de dos experimentos diferentes llevados a cabo por triplicado.

Ambos monoésteres de 2,5-dihidroxibencenosulfonato causaron la inhibición de la proliferación de HREC. El compuesto esterificado en posición 2 (2A-5HBS), causa inhibición significativa de proliferación de HREC a concentraciones de 500 y de 1000 μ M, mientras que el efecto inhibitor del compuesto esterificado en posición 5 (5A-2HBS) muestra efectos significativos a concentración de 1000 μ M (figuras 27 y 28).

Ejemplo 12. Efecto de éster metílico del ácido 2,5-dihidroxicinámico y de 2,5-dihidroxibencenosulfonato en la proliferación de células endoteliales retinianas humanas.

La proliferación endotelial se requiere para angiogénesis. El ejemplo siguiente muestra la eficacia de éster metílico del ácido 2,5-dihidroxicinámico (2,5-DHCME) para reducir la capacidad de proliferación de células endoteliales retinianas humanas y respalda el uso de los compuestos en el tratamiento de neovascularizaciones oculares.

Se usaron los cultivos primarios de células endoteliales retinianas humanas (HREC). Las células se obtuvieron de Cell Systems (Virginia, EE.UU.) y se subcultivaron con medio completo CSC (Cell Systems). A los 2 a 5 pasos las células se sembraron en placas de 24 pocillos a densidad de 7500 células/pocillo y, una vez unidas, las células se trataron o no se trataron (controles) con 2,5-DHCME (50 y 100 μ M) y se dejaron proliferar durante 72 horas, con cambios de medio diarios. En las mismas condiciones, otros cultivos se trataron con 2,5-dihidroxibencenosulfonato de calcio (DHBS; 100 μ M) para comparación. Después de eso, la proliferación de HREC se evaluó tiñendo las células fijadas con cristal violeta. El número de células es proporcional a la cantidad de tinción retenida, que se determinó espectrofotométricamente midiendo absorbancia a 595 nm después de eliminar la tinción de las células. Los datos se expresaron como el porcentaje de absorbancia a 595 nm obtenido en condiciones control. Los datos se obtuvieron a partir de dos experimentos diferentes llevados a cabo por triplicado.

2,5-DHCME causa inhibición significativa de proliferación de HREC a concentraciones de 50 y de 100 μ M, mientras que DHBS falla en afectar significativamente proliferación de HREC a concentración de 100 μ M (figura 29).

Aunque se han discutido realizaciones específicas de la invención sujeto, la memoria descriptiva anterior es ilustrativa y no restrictiva. El alcance total de la invención debe determinarse mediante referencia a las reivindicaciones, junto con el alcance total de equivalentes, y la memoria descriptiva, junto con tales variaciones.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenosulfónico;

ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenosulfónico;

5 ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenosulfónico;

ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenohomosulfónico;

ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenohomosulfónico;

ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenohomosulfónico;

10 y sales, solvatos o isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de cualquiera de las enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en degeneración macular, neovascularización o angiogénesis corneal, neovascularización o angiogénesis del iris, neovascularización o angiogénesis retiniana, retinopatía proliferativa diabética o retinopatía proliferativa no diabética.

2. Uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto está seleccionado de: ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenosulfónico, ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenosulfónico y ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenosulfónico.

15 3. Uso según cualquier reivindicación precedente en el que el medicamento se administra tópicamente, oralmente, intradérmicamente, parenteralmente o intraocularmente.

4. Uso según cualquier reivindicación precedente en el que el medicamento comprende al menos un agente terapéutico adicional.

20 5. Uso según la reivindicación 4, en el que el al menos un agente terapéutico está seleccionado del grupo que consiste en un agente quimioterapéutico, un corticosteroide, un antibiótico, un analgésico, un bloqueante alfa-adrenérgico, un agonista alfa-adrenérgico, un agonista beta-adrenérgico, un anti-colinérgico, un inhibidor de la 5-alfa-reductasa, un andrógeno, un inmunomodulador, un inmunosupresor, un anti-angiogénico tal como anti VEGF, anti FGF, anti HGF y anti EFG; un modificador de los leucotrienos, un amino-salicilato, un anestésico, un anti-inflamatorio no esteroideo, un antiparasitario, una terapia del receptor solubilizado de la interleucina, un citotóxico, un anti-oxidante y combinaciones de dos o más de los mismos.

6. Un compuesto seleccionado de:

ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenosulfónico;

ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenosulfónico;

ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenosulfónico;

30 ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenohomosulfónico;

ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenohomosulfónico;

ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenohomosulfónico;

35 y sal, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, para usar en el tratamiento y/o profilaxis de cualquiera de las enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en degeneración macular, neovascularización o angiogénesis corneal, neovascularización o angiogénesis del iris, neovascularización o angiogénesis retiniana, retinopatía proliferativa diabética o retinopatía proliferativa no diabética.

40 7. Un compuesto según la reivindicación 6, que está seleccionado de: ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenosulfónico, ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenosulfónico y ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenosulfónico, para usar en el tratamiento y/o profilaxis de cualquiera de las enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en degeneración macular, neovascularización o angiogénesis corneal, neovascularización o angiogénesis del iris, neovascularización o angiogénesis retiniana, retinopatía proliferativa diabética o retinopatía proliferativa no diabética.

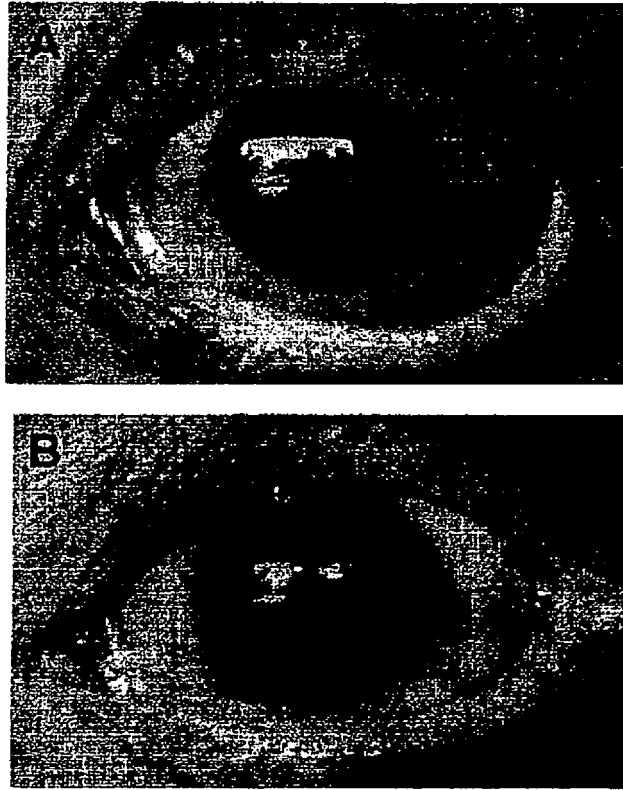


Figura 1

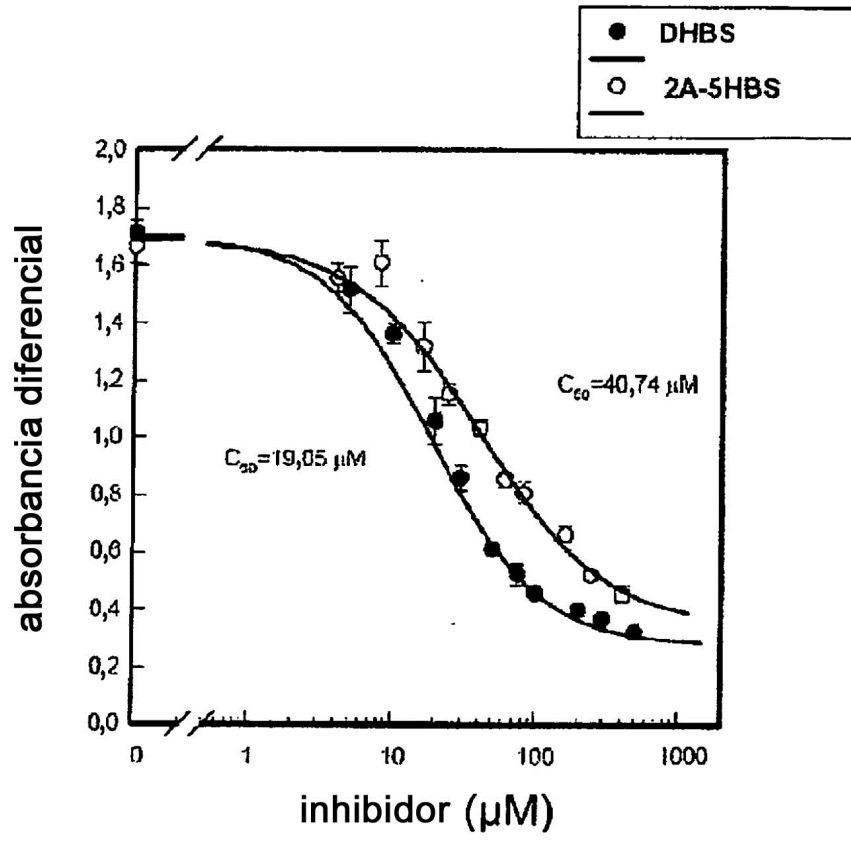


Figura 2

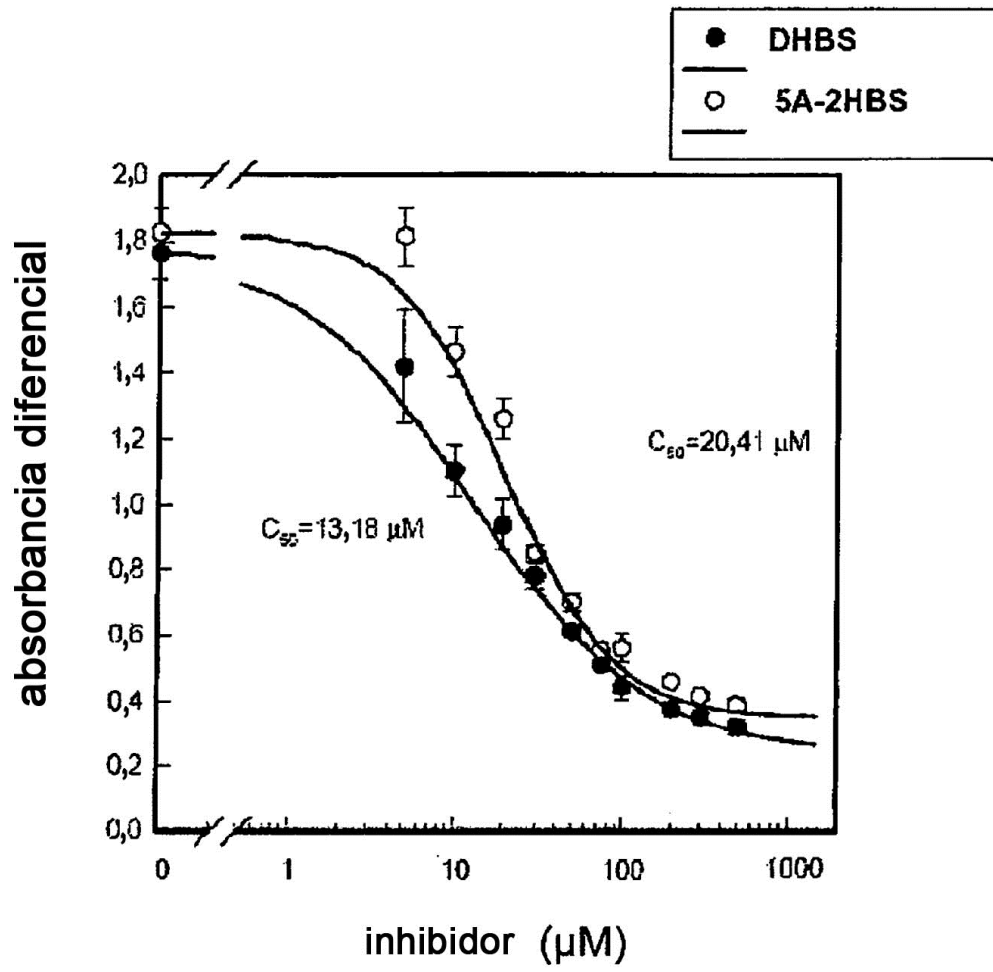


Figura 3

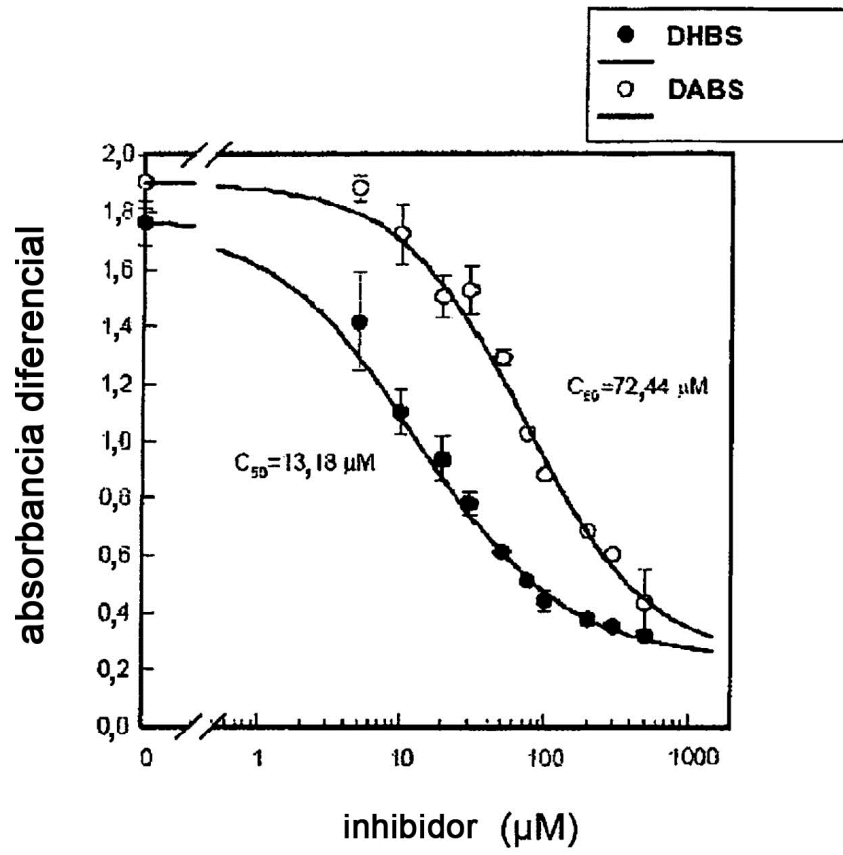


Figura 4

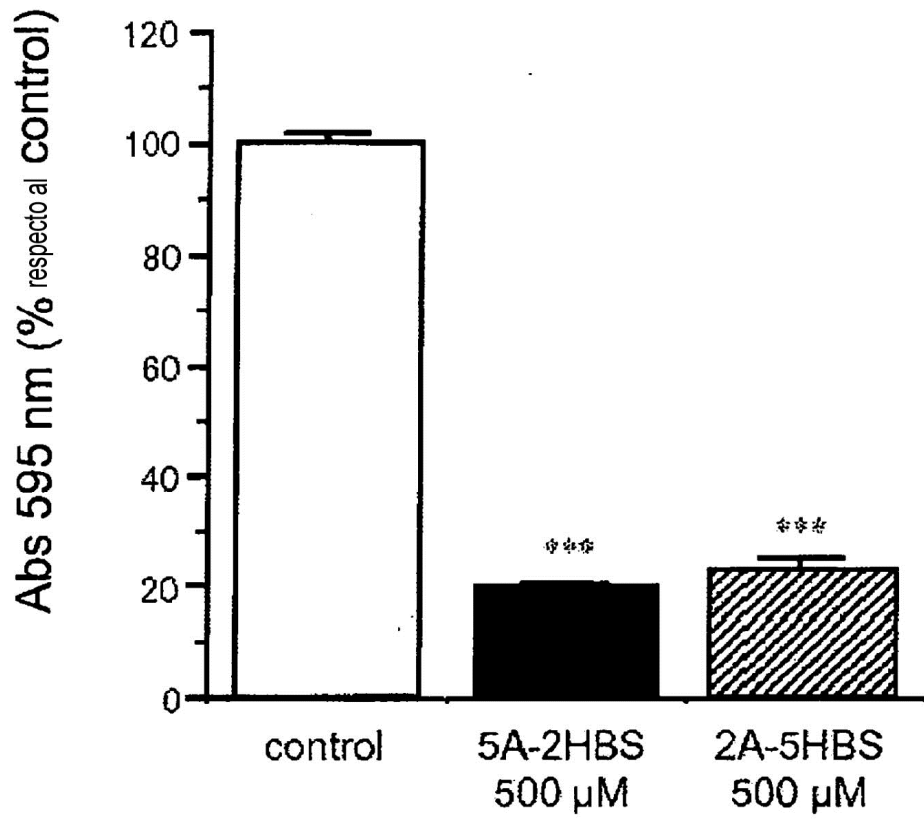


Figura 5

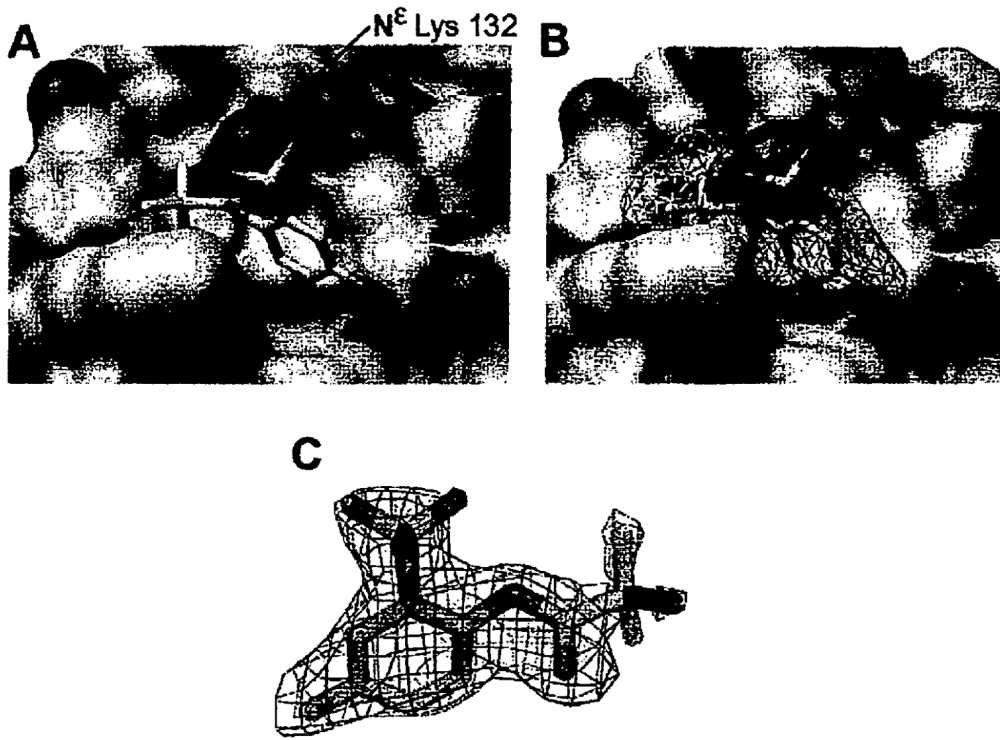


Figura 6

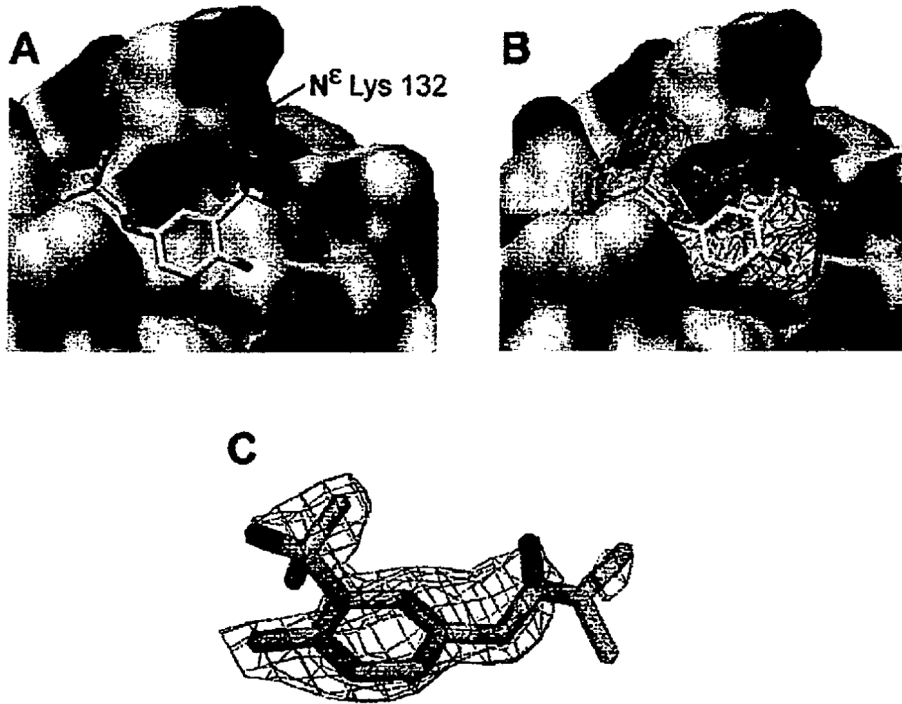


Figura 7

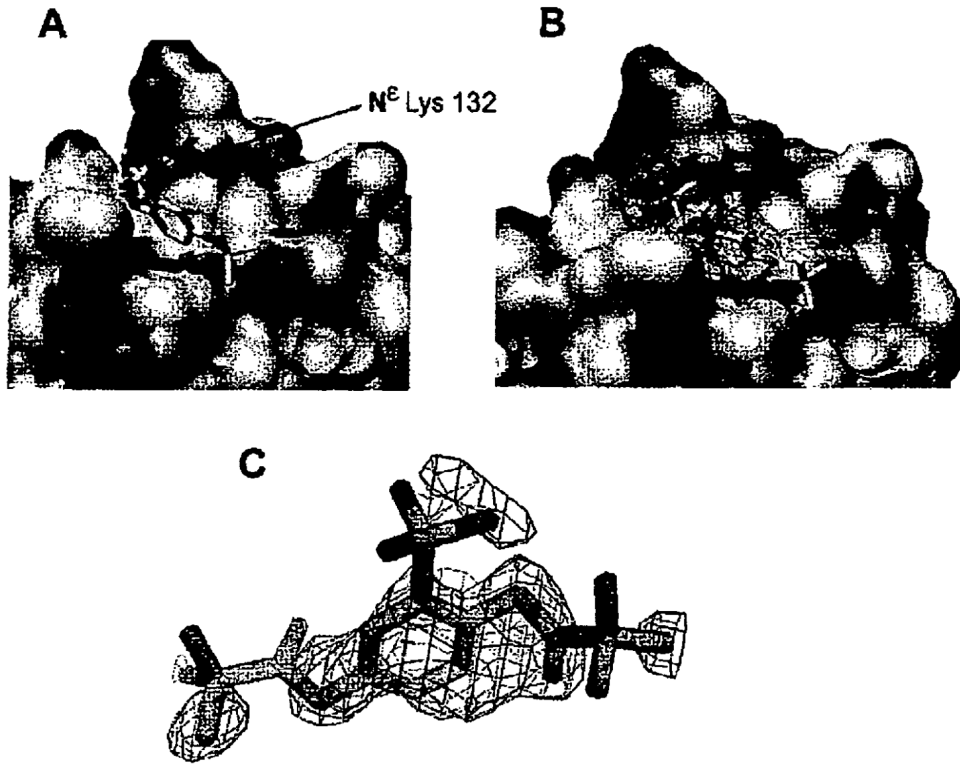


Figura 8

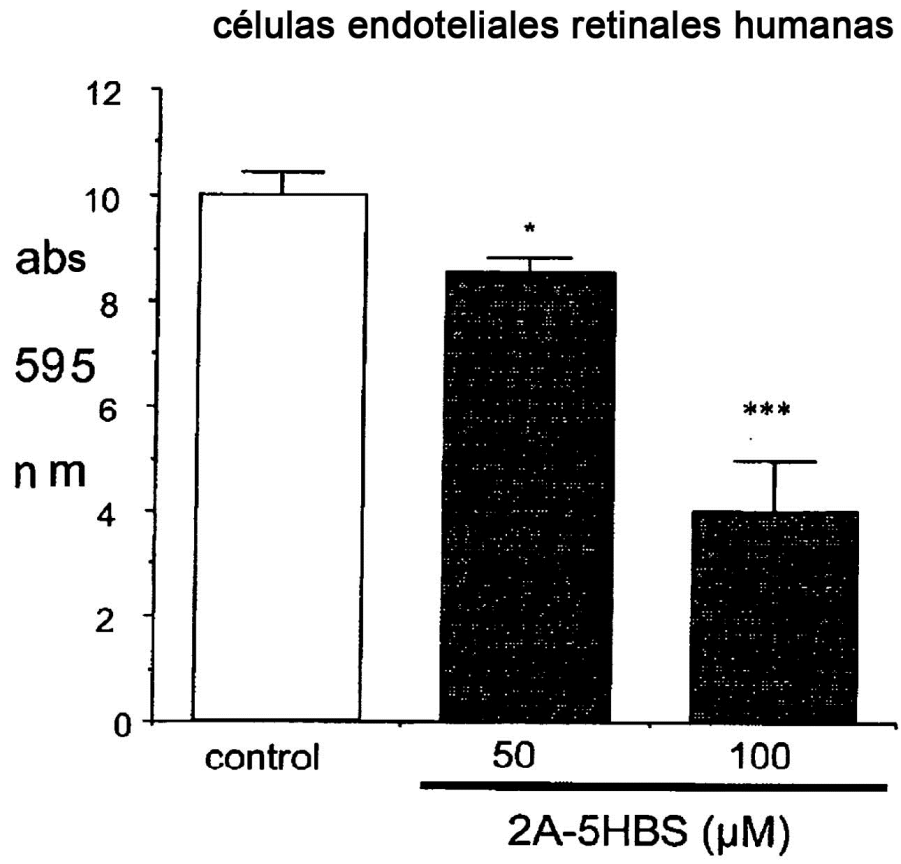


Figura 9

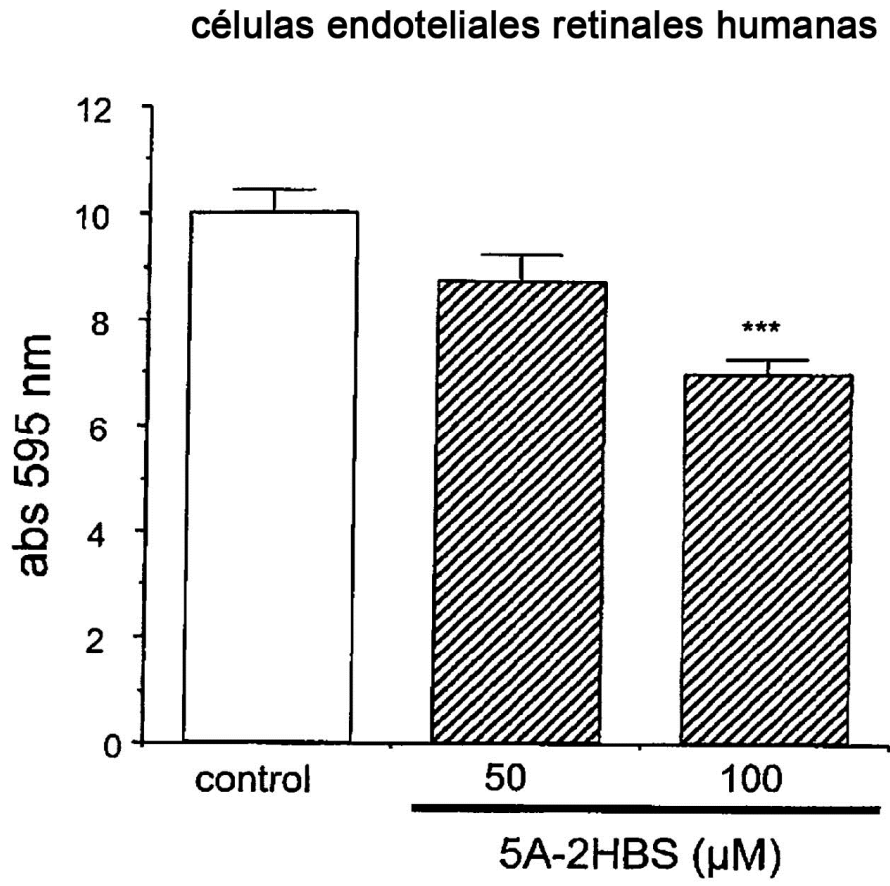


Figura 10

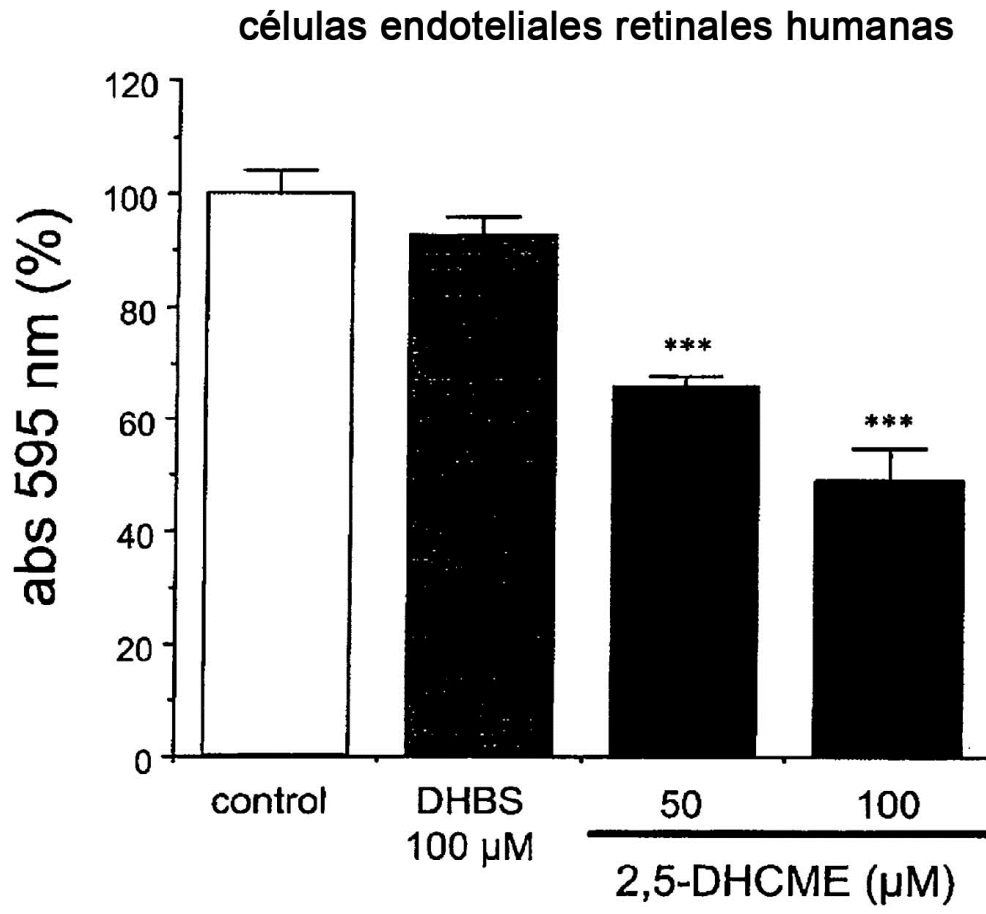


Figura 11