

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 512 717**

51 Int. Cl.:

A61K 38/12 (2006.01)

A61K 38/06 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2010 E 10706875 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014 EP 2400977**

54 Título: **Compuestos cíclicos peptidomiméticos para el tratamiento de la retinitis pigmentosa**

30 Prioridad:

27.02.2009 US 208806 P

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

24.10.2014

73 Titular/es:

**MIMETOGEN PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
1000 De La Gauchetiere Street West Suite 900
Montreal, Québec H3B 5H4, CA**

72 Inventor/es:

**CUMBERLIDGE, GARTH;
SARAGОВI, H. URI y
MEEROVITCH, KAREN**

74 Agente/Representante:

ILLESCAS TABOADA, Manuel

ES 2 512 717 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

Compuestos cíclicos peptidomiméticos para el tratamiento de la retinitis pigmentosa

5 **Solicitud relacionada**

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud provisional US-61/2008.806, presentada el 27 de febrero de 2009.

10 **Antecedentes de la invención**

15 La retinitis pigmentosa es un grupo de trastornos hereditarios en los que anomalías de los fotorreceptores (bastones o conos) o del epitelio pigmentario retiniano de la retina conduce a la pérdida progresiva de la visión. Algunas formas de retinitis pigmentosa son dominantes, requiriéndose sólo un gen de cualquiera de los padres; otras están asociadas al cromosoma X, requiriéndose sólo un gen de la madre. En algunas personas, principalmente hombres, también se desarrolla una forma hereditaria de pérdida de la audición.

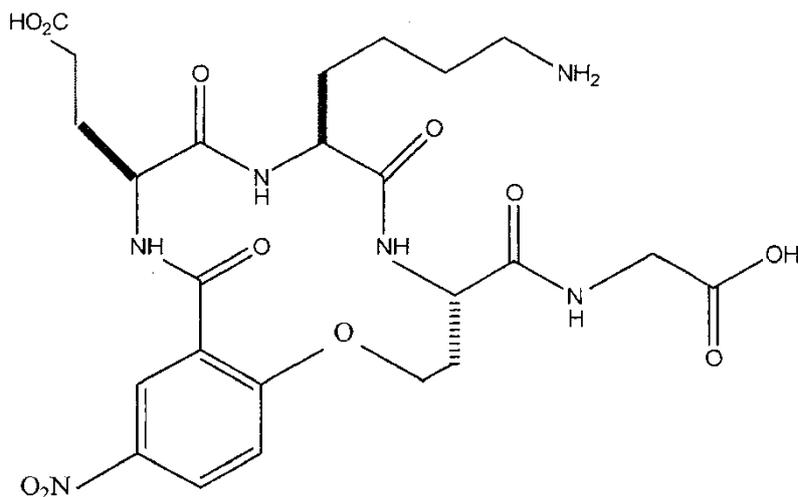
20 El epitelio pigmentario de la retina proporciona nutrientes y sostén a las células fotorreceptoras de la retina, en particular, inhibidores del estrés oxidativo y de la apoptosis. Por ejemplo, las neurotrofinas del epitelio pigmentario de la retina activan la liberación de factores anti-inflamatorios y anti-oxidantes.

25 En la retinitis pigmentosa se produce muerte crónica de las células fotorreceptoras (bastones y conos) de la retina. Estas células fotorreceptoras, que son responsables de la visión cuando la luz es de baja intensidad, degeneran gradualmente, de modo que la visión se vuelve deficiente en la oscuridad. Los primeros síntomas de la retinitis pigmentosa suelen comenzar en las primeras etapas de la infancia. Con el tiempo, se produce una pérdida progresiva de la visión periférica. En las últimas etapas de la enfermedad, la persona tiene una pequeña área de visión central y un poco de visión periférica restante (visión en túnel). Existe una necesidad en la técnica de métodos de tratamiento de la retinitis pigmentosa.

30 **Sumario de la invención**

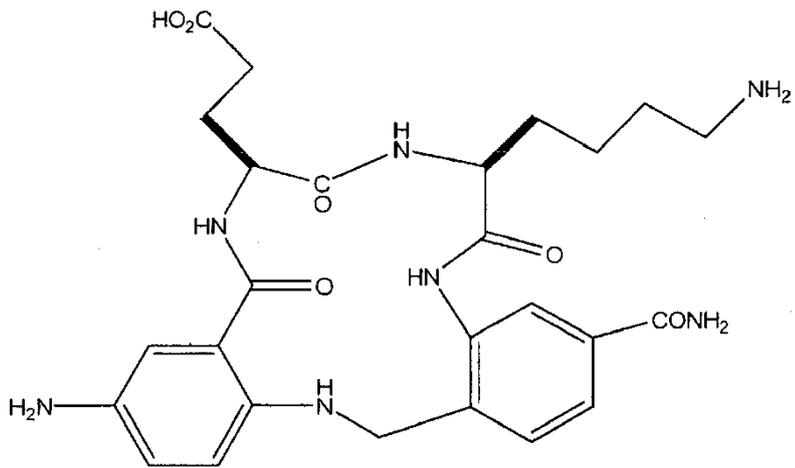
La invención proporciona un método de tratamiento de la retinitis pigmentosa en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto cíclico peptidomimético con giro β como se establece en las presentes reivindicaciones. El compuesto cíclico peptidomimético con giro β a su vez comprende un anillo macrocíclico de 13 a 17 átomos de carbono.

35 En una realización particular, el compuesto cíclico peptidomimético con giro β de Fórmula I está representado por la siguiente Fórmula:

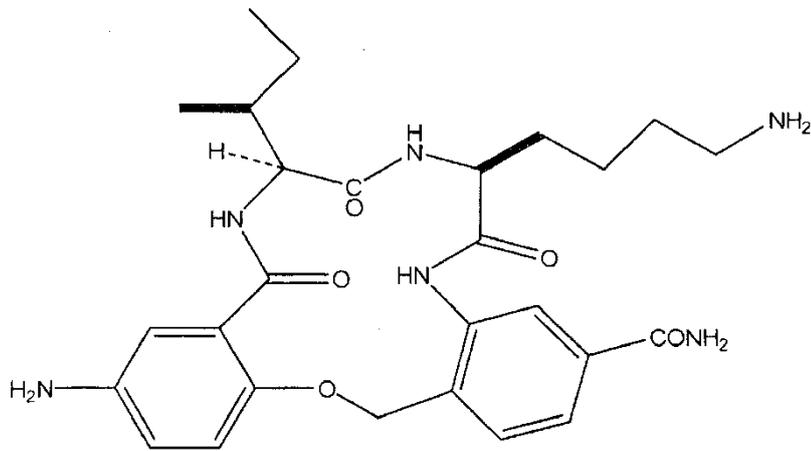


40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El compuesto se denomina en este documento D3. D3 se ha demostrado que posee actividad moduladora de Trk.

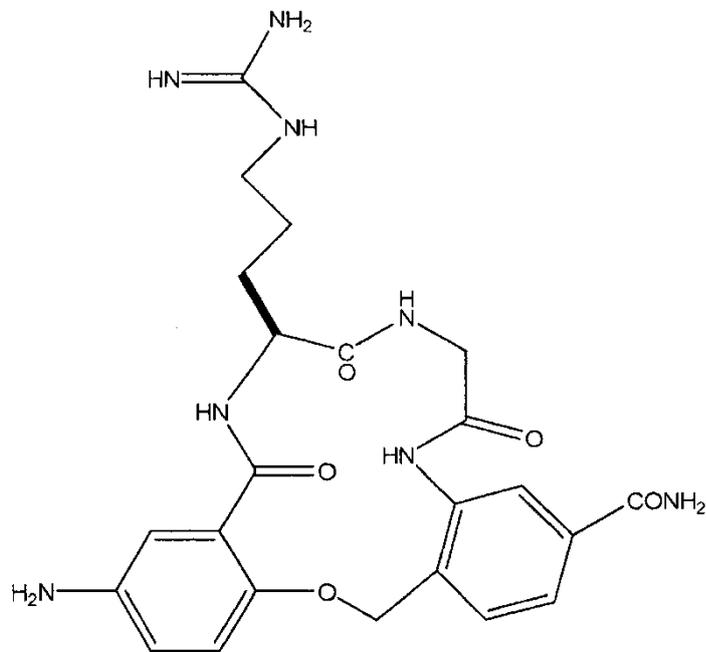
45 También se describen compuestos cíclicos con giro β , seleccionados de entre el grupo que consiste en



1Ad

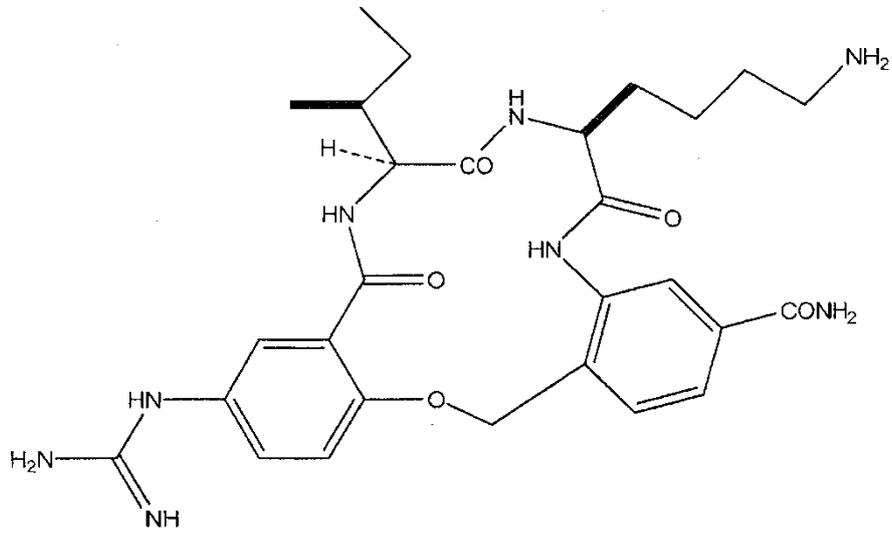


3Aa

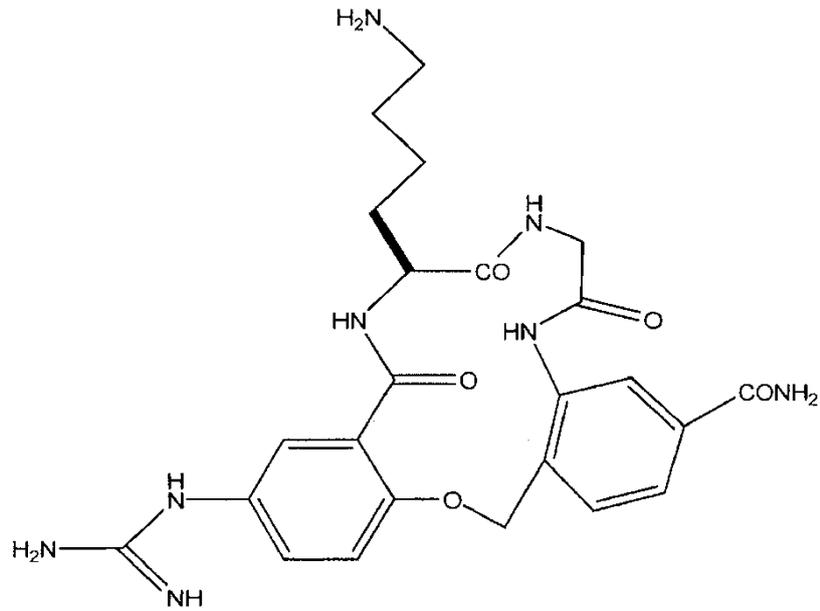


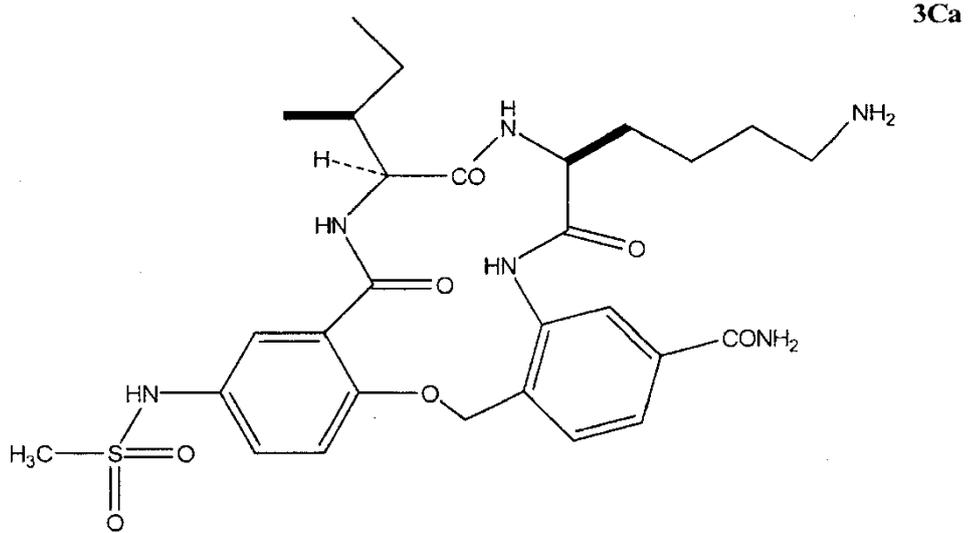
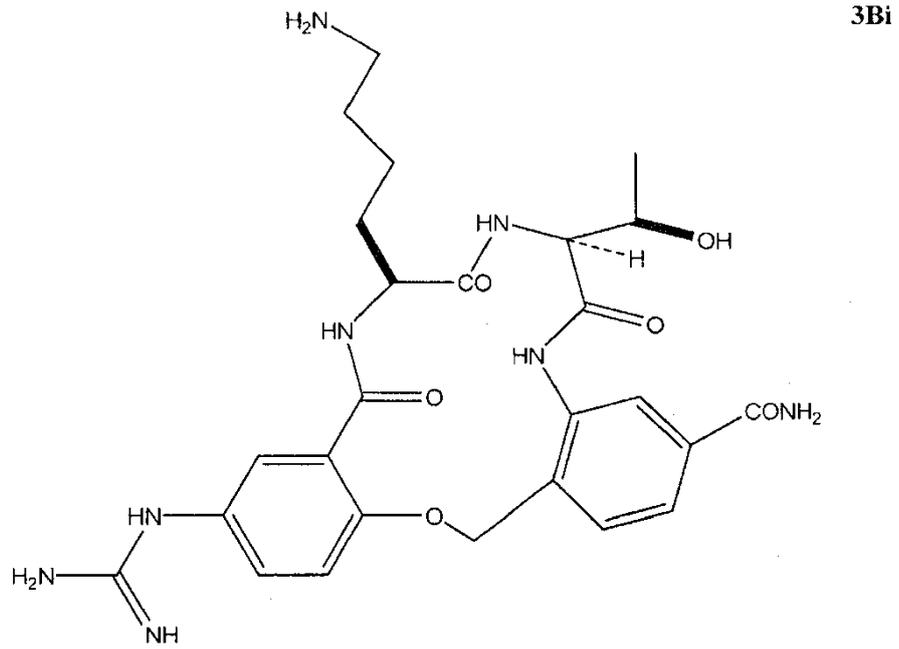
3Ak

3Ba

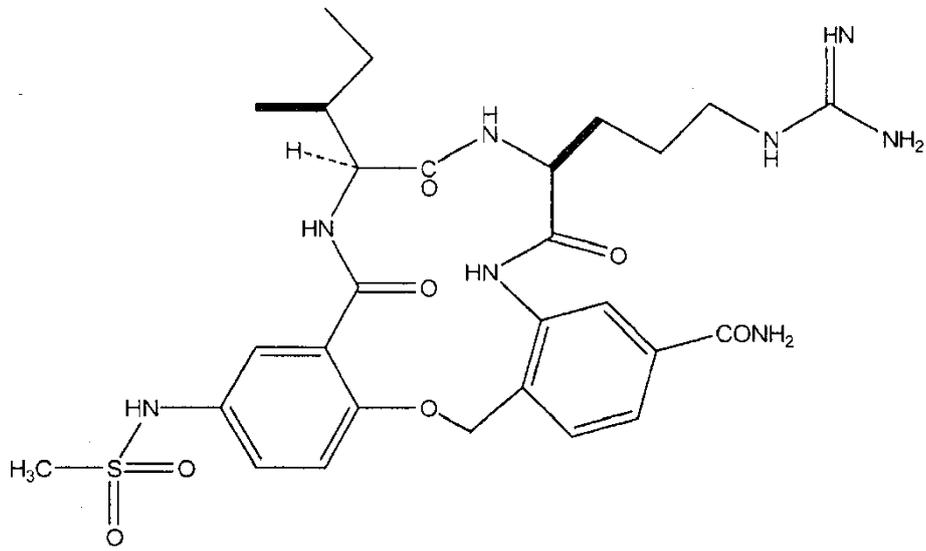


3Bg

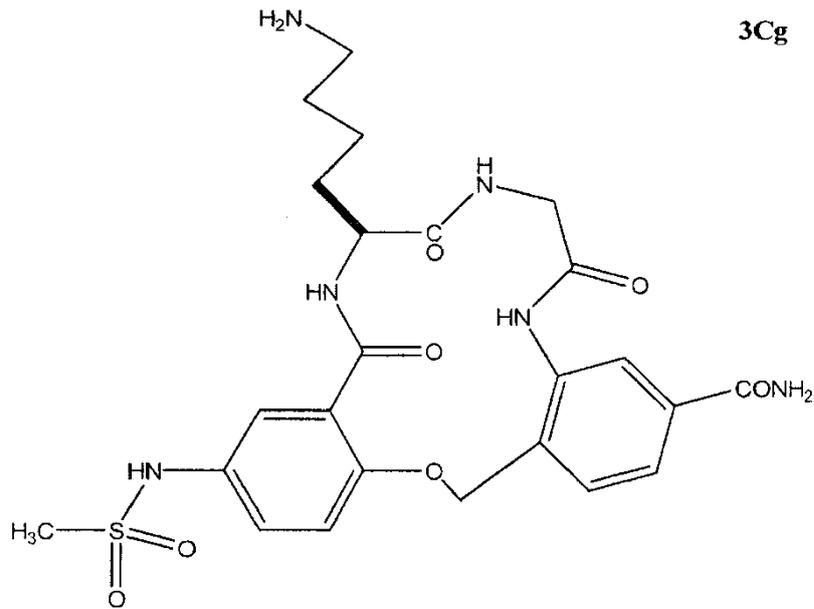




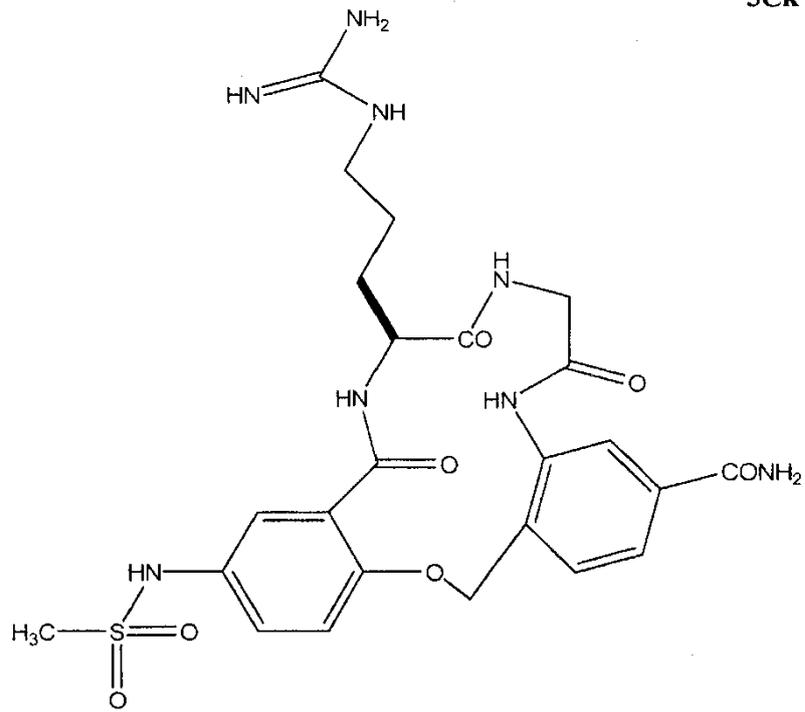
3Ce



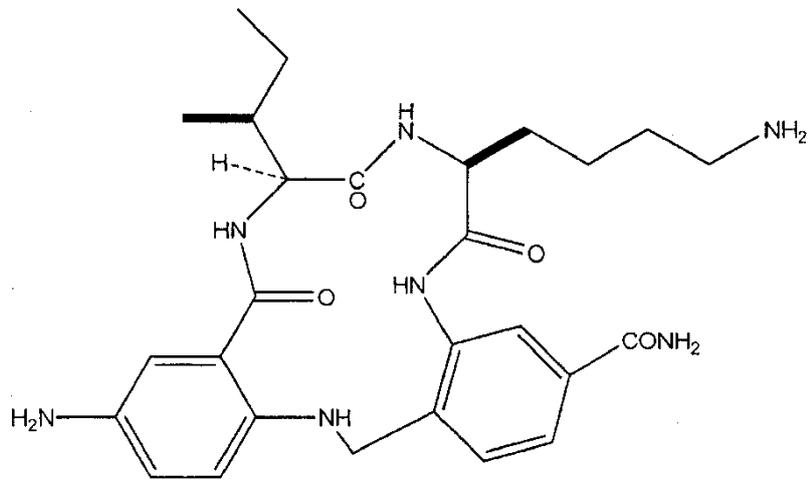
3Cg



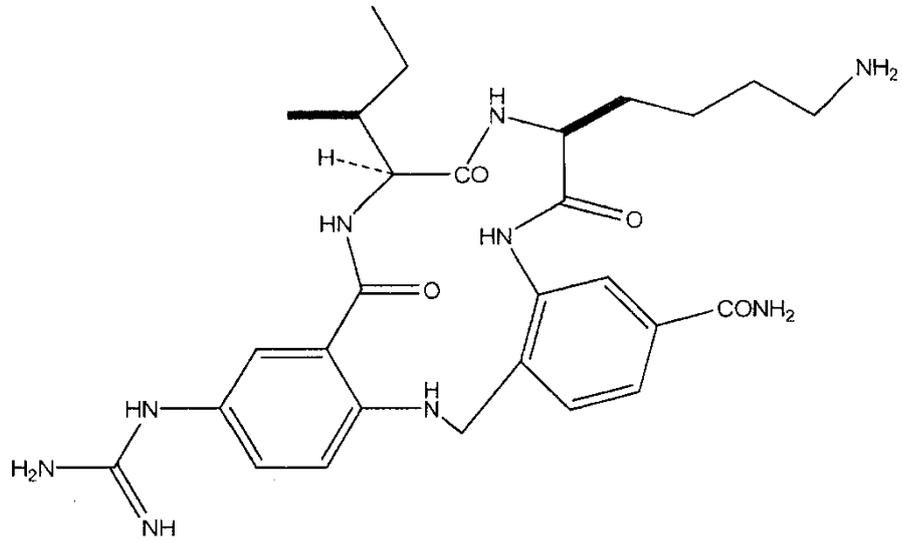
3Ck



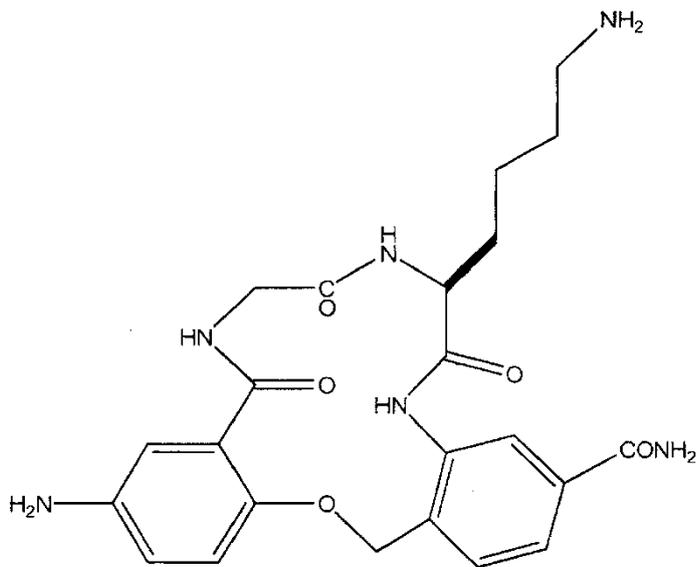
1Aa



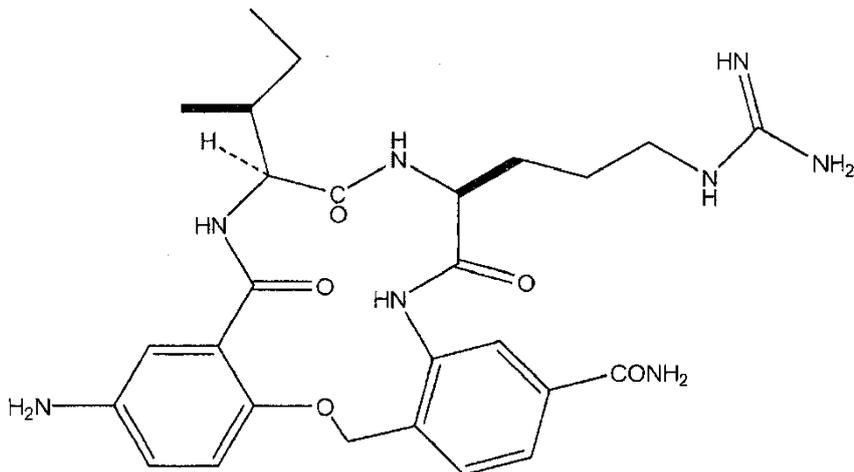
1Ba



3Ac

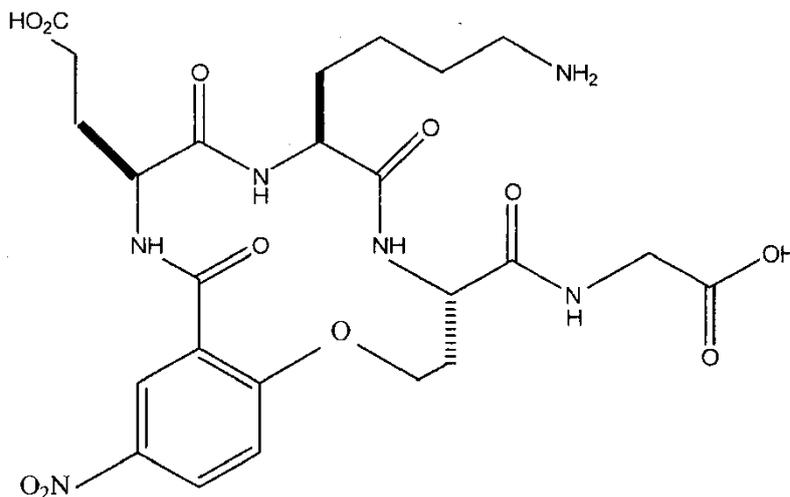


3Ae



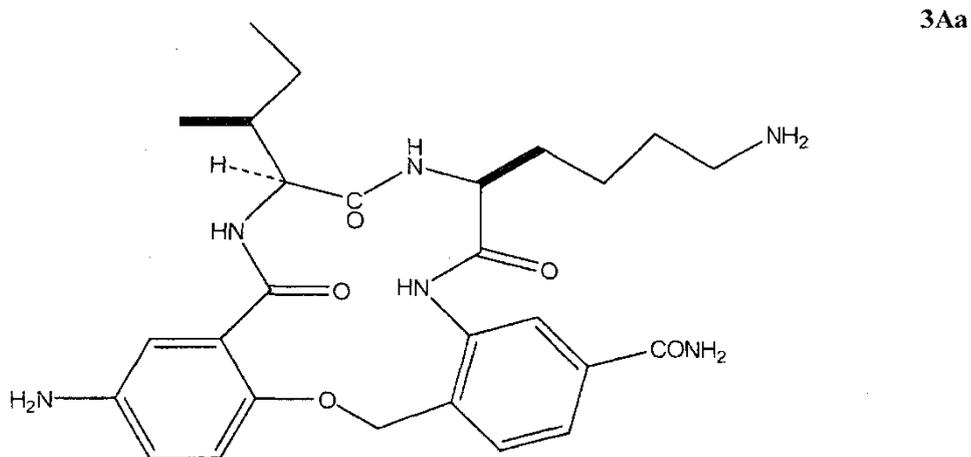
o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores. Estos compuestos pueden poseer actividad moduladora de Trk.

5 En una realización, la invención se refiere a un método de tratamiento de la retinitis pigmentosa en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto cíclico peptidomimético con giro β representado por la siguiente fórmula estructural (D3):



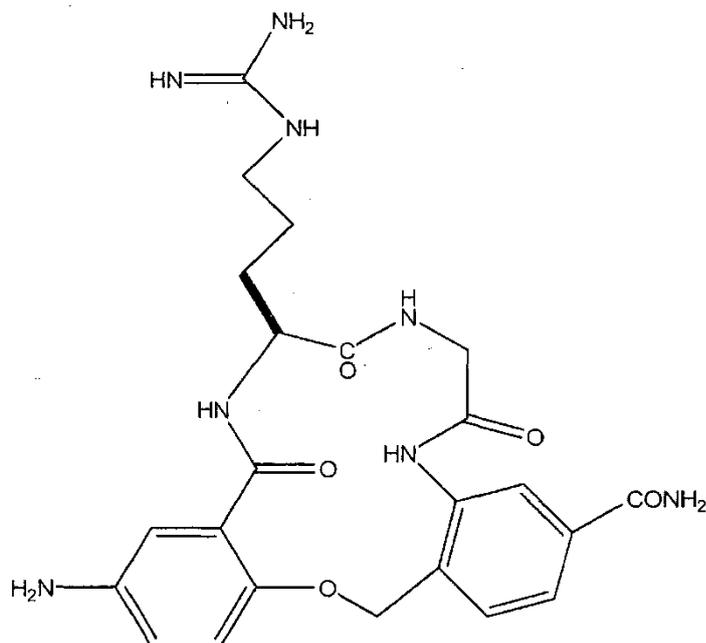
10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En otra realización, la invención se refiere a un método de tratamiento de la retinitis pigmentosa en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto cíclico peptidomimético con giro β representado por la Fórmula 3Aa:



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización más, la invención se refiere a un método de tratamiento de la retinitis pigmentosa en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto cíclico peptidomimético con giro β vez representado por la Fórmula 3Ak:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 La invención se refiere además al uso de un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto cíclico peptidomimético con giro β) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la retinitis pigmentosa en un sujeto en necesidad de tratamiento.

10 La invención se refiere además a una composición farmacéutica útil para el tratamiento de la retinitis pigmentosa en un sujeto en necesidad de tratamiento. La composición farmacéutica comprende un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto cíclico peptidomimético con giro β) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Breve descripción de los dibujos

Lo anterior será evidente a partir de la siguiente descripción más particular de realizaciones de ejemplo de la invención, como se ilustra en los dibujos adjuntos en los que caracteres de referencia similares se refieren a las mismas partes en todas las diferentes vistas. Los dibujos no están necesariamente a escala, haciéndose énfasis en su lugar en ilustrar realizaciones de la presente invención.

20 En la descripción de las Figuras y los experimentos de apoyo, las identificaciones del compuesto incluyen el prefijo MIM. Las identificaciones del compuesto con el prefijo son las mismas que las identificaciones del compuesto sin prefijo. Por ejemplo, MIM-D3 y D3 se refieren al mismo compuesto.

25 La FIG. 1A es el código para la estructura principal con giro β , con los números 1, 2 y 3, para los compuestos moduladores Trk.

La FIG. 1B es el código para los sustituyentes Z de la estructura principal, con las letras A, B, C y D, para los compuestos moduladores Trk.

30 La FIG. 1C es el código para los sustituyentes dipéptido R¹ y R² de la estructura principal para los compuestos moduladores Trk.

La FIG. 1D ilustra los códigos completos con letra para compuestos cíclicos peptidomiméticos con giro β incluyendo la estructura principal (1, 2 o 3), los sustituyentes X (A, B, C o D) y los aminoácidos dipéptido (R¹ y R²).

35 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a usos médicos para el tratamiento de la retinitis pigmentosa en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar a dicho sujeto un compuesto cíclico peptidomimético con giro β , como se establece en las presentes reivindicaciones. Como se usa en la presente memoria, un "compuesto cíclico peptidomimético con giro β " se refiere a compuestos cíclicos, que imitan la región de giro β de ligandos de receptores de neurotrofina (por ejemplo, NGF, NT-3, NT-4 y BDNF). El compuesto cíclico peptidomimético con giro β de la presente invención puede ser un modulador del receptor tirosina quinasa (Trk) de la neurotrofina. El compuesto cíclico peptidomimético con giro β puede ser un modulador del receptor p75. El compuesto cíclico peptidomimético

con giro β puede ser tanto un modulador del receptor p75 como un modulador del receptor Trk.

En una realización particular, el compuesto cíclico peptidomimético con giro β es un compuesto D3.

- 5 En otra realización, el compuesto cíclico peptidomimético con giro β puede ser un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: 3Aa, 3Ak y 3Ae.

10 Aunque el compuesto cíclico peptidomimético con giro β de la presente invención puede ser un compuesto modulador del receptor Trk o un modulador del receptor p75, la utilidad del compuesto cíclico peptidomimético con giro β en el tratamiento de la retinitis pigmentosa puede depender de otras actividades tales como la modulación del receptor TrkB o cualquier otro receptor cuya modulación es útil en el tratamiento de la retinitis pigmentosa.

15 Tal como se usa en la presente memoria un "compuesto modulador del receptor Trk" es un agonista del receptor TrkA, un agonista del receptor TrkC o un compuesto que es tanto un agonista del receptor TrkA como un agonista del receptor TrkC.

Como se usa en la presente memoria "modulación" o "modulador" se refiere a agonizar o antagonizar un receptor.

20 Como se usa en la presente memoria un "modulador del receptor p75" es un agonista o antagonista del receptor p75.

NEUROTROFINAS Y RECEPTORES DE NEUROTROFINA

25 Las neurotrofinas (NTF) son una familia de proteínas diméricas que regulan la proliferación, supervivencia y diferenciación de las neuronas en todas las especies de vertebrados. Las NTF incluyen el Factor de Crecimiento Nervioso (NGF), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), la neurotrofina-3 (NT-3) y la neurotrofina 4 (NT-4). Estas NTF se unen a dos receptores transmembrana, los receptores de la familia tirosina quinasa (Trk) de alta afinidad (Trk A, Trk B y Trk C) ($K_d = 10 - 100$ pM) y al receptor p75 ($K_d = 1$ nM). Los ligandos de receptores de la familia Trk son bastante selectivos (por ej., NGF se une a TrkA, BDNF se une a TrkB y NT-3 se une principalmente a TrkC).

30 Las neurotrofinas y sus receptores se han identificado en las células caliciformes conjuntivales (CGC) (Ríos, J.D., et al, "Role of Neurotrophins and Neurotrophin Receptors in Rat Conjunctival Goblet Cell Secretion and Proliferation, Ophthalmology & Visual Science, 48: 1543-1551 (2007)). Las CGC son la principal fuente de mucinas solubles de gran tamaño en la película lagrimal. Estas mucinas proporcionan una barrera física y química que protege la córnea y la conjuntiva de los agentes exógenos (bacterianos o químicos) y facilita la aparición de una superficie lisa de refracción necesaria para una visión clara.

COMPUESTOS CÍCLICOS PEPTIDOMIMÉTICOS CON GIRO β

40 En una realización particular, el compuesto cíclico peptidomimético con giro β es D3 (véase Maliartchouk et al, Mol Pharmacol 57 (2):385-391, 2000 y el documento US-6.881.719.

45 En otra realización, el compuesto cíclico peptidomimético con giro β se selecciona del grupo que consiste en: 3Aa, 3Ak y 3Ae.

50 El compuesto de la presente invención está presente en una cantidad eficaz. Tal como se usa en la presente memoria, el término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que, cuando se administra en un régimen de administración adecuado, es suficiente para tratar (terapéuticamente o profilácticamente) el trastorno objetivo. Por ejemplo, la cantidad eficaz es suficiente para reducir o mejorar la gravedad, duración o progresión de la enfermedad a tratar, prevenir el avance de la enfermedad que se está tratando, causar la regresión de la enfermedad que se está tratando, o aumentar o mejorar el efecto(s) del tratamiento profiláctico o terapéutico de otro tratamiento.

55 Como se usa en la presente memoria, "retinitis pigmentosa" es un concepto amplio que se pretende incluir, pero no se limita a, el síndrome de Usher, amaurosis congénita de Leber, enfermedad de conos y bastones, síndrome de Bardet-Biedl, enfermedad de Refsum, enfermedad de Stargardt, coroideremia, atrofia girada, síndrome de Laurence-Moon, síndrome Wardenburg, síndrome de Alport, síndrome de Kearns-Sayre, abetalipoproteinemia, síndrome de Hurler, síndrome de Scheie, síndrome de Sanfilippo, lipofuscinosis ceroida neuronal, síndrome de Kufs, enfermedad de Jansky-Bielschowsky, enfermedad de Vogt-Spielmeyer-Batten y distrofia muscular.

60 El sujeto, como se usa en la presente memoria, se refiere a animales como los mamíferos, incluyendo, pero sin limitarse a, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, cerdos, perros, gatos, conejos, cobayas, ratas, ratones u otras especies bovina, ovina, equina, canina, felina, roedores o murinos. En una realización, el sujeto es un ser humano.

65

El término "tratar" incluye tanto el tratamiento terapéutico como el tratamiento profiláctico (reduciendo la probabilidad de desarrollo). El término implica reducir, suprimir, atenuar, disminuir, detener o estabilizar el desarrollo o progresión de una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad o trastorno mencionado en este documento), disminuir la gravedad de la enfermedad o mejorar los síntomas asociados con la enfermedad.

Como se usa en la presente memoria, el término sal farmacéuticamente aceptable se refiere a una sal de los compuestos administrados preparada a partir de ácidos farmacéuticamente aceptables no tóxicos que incluyen ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos de los mismos. Ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico y fosfórico. Ácidos orgánicos apropiados pueden seleccionarse de las clases de ácidos orgánicos, por ejemplo, alifáticos, aromáticos, carboxílicos y sulfónicos, ejemplos de los cuales son ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, canforsulfónico, cítrico, fumárico, glucónico, isetiónico, láctico, málico, mícico, tartárico, para-toluenosulfónico, glicólico, glucurónico, maleico, furoico, glutámico, benzoico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, pantoténico, benzenosulfónico (besilato), esteárico, sulfanílico, alginico, galacturónico y similares.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento de la retinitis pigmentosa en un sujeto en necesidad de tratamiento. La composición farmacéutica comprende uno o más compuestos cíclicos peptidomiméticos con giro β de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden contener también ingredientes inertes que no interactúan con las sustancias reguladoras/principios activos de las composiciones. Se pueden emplear técnicas de formulación farmacéutica estándar, tales como las descritas en Remington Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. Los vehículos farmacéuticos adecuados para administración parenteral incluyen, por ejemplo, agua estéril, solución salina fisiológica, solución salina bacteriostática (solución salina que contiene aproximadamente 0,9% mg/ml de alcohol bencílico), solución salina tamponada con fosfato, solución de Hank, lactato Ringer, dextrosa, etanol, tensioactivos tales como glicerol, o excipientes.

En una realización adicional, la composición farmacéutica comprende además un (es decir, uno o más) agente terapéutico adicional. Un agente terapéutico adicional adecuado para su uso en los métodos y composiciones farmacéuticas descritas en este documento, puede ser, pero no se limita a, por ejemplo, vitamina A (por ejemplo, palmitato de vitamina A), bendazac, NT-501 (Neurotech) y células de cordón umbilical posparto humanas.

MODOS DE ADMINISTRACIÓN

La composición puede formularse para aplicación oftálmica tópica, por ejemplo, en la forma de soluciones, ungüentos, cremas, lociones, pomadas oftálmicas y, más preferiblemente, gotas oftálmicas o geles oftálmicos y pueden contener los aditivos convencionales apropiados, incluyendo, por ejemplo, conservantes, disolventes para ayudar a la penetración del fármaco y emolientes en pomadas y cremas. Tales formulaciones tópicas pueden contener vehículos convencionales compatibles, por ejemplo, bases de crema o pomada, y etanol o alcohol oleílico para lociones.

Alternativamente, los compuestos activos se pueden aplicar en el ojo mediante liposomas. Además, los compuestos activos pueden ser infundidos en la película lagrimal a través de un sistema de bomba-catéter. Otra realización de la presente invención implica el compuesto activo contenido dentro de un dispositivo de liberación continua o selectiva, por ejemplo, membranas tales como, pero sin limitarse a, las empleadas en la pilocarpina (Ocuser™) System (Alza Corp., Palo Alto, California). Como una forma de realización adicional, los compuestos activos pueden estar contenidos dentro, vehiculados por, o asociados a las lentes de contacto que se colocan en el ojo. Otra realización de la presente invención implica el compuesto activo contenido dentro de una torunda o esponja que se puede aplicar a la superficie oftálmica. Otra realización de la presente invención implica el compuesto activo contenido en un spray de líquido que puede aplicarse a la superficie oftálmica. Otra realización de la presente invención implica una inyección del compuesto activo directamente en el ojo.

Cuando se utiliza la composición farmacéutica de la presente invención para el tratamiento de la retinitis pigmentosa como una solución oftálmica, esta se proporciona en cualquier forma farmacéutica que se utiliza para solución oftálmica, por ejemplo, una gota oftálmica acuosa tal como una solución oftálmica acuosa, solución oftálmica suspendida acuosa, solución oftálmica viscosa y solución oftálmica solubilizada o una solución oftálmica no acuosa, tal como solución oftálmica no acuosa y solución oftálmica suspendida no acuosa. Entre estas, la solución oftálmica acuosa es preferible.

Cuando la composición farmacéutica de la presente invención se prepara para el tratamiento de la retinitis pigmentosa en una solución oftálmica acuosa, están convenientemente contenidos en la misma diversos aditivos normalmente utilizados en la solución oftálmica acuosa, siempre y cuando el objeto de la presente invención no se vea afectado negativamente. Ejemplos de tales aditivos incluyen tampones, agentes isotónicos, conservantes, solubilizantes (estabilizadores), agentes de ajuste del pH, espesantes y agentes quelantes.

Los tampones pueden seleccionarse de, pero sin limitarse a, el grupo que comprende un tampón fosfato, un tampón borato, un tampón citrato, un tampón tartrato, un tampón de acetato (por ejemplo, acetato de sodio) y un

aminoácido.

5 Los agentes isotónicos pueden seleccionarse de, pero sin limitarse, al grupo que consiste en azúcares tales como sorbitol, glucosa y manitol, alcoholes polihídricos tales como glicerina, polietilenglicol y propilenglicol y sales tales como cloruro de sodio.

10 Los conservantes se pueden seleccionar de, pero sin limitarse al grupo que comprende cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, paraoxibenzoatos de alquilo tales como paraoxibenzoato de metilo y paraoxibenzoato de etilo, alcohol bencílico, alcohol fenetilo, ácido sórbico y sus sales, timerosal y clorobutanol.

15 Los solubilizantes (estabilizadores) se pueden seleccionar de, pero sin limitarse al grupo que comprende ciclodextrina y derivados de la misma, polímeros solubles en agua tales como poli(vinilpirrolidona), y tensioactivos tales como polisorbato 80 (nombre comercial: Tween 80).

20 Los agentes de ajuste del pH se pueden seleccionar de, pero sin limitarse al grupo que comprende ácido clorhídrico, ácido acético, ácido fosfórico, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de amonio.

25 Los espesantes pueden seleccionarse de, pero sin limitarse al grupo que comprende hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa y sus sales.

30 Los agentes quelantes se pueden seleccionar de, pero sin limitarse al grupo que comprende edetato de sodio, citrato de sodio y fosfato condensado de sodio.

35 Cuando la composición farmacéutica de la presente invención para el tratamiento de la retinitis pigmentosa se prepara en una pomada oftálmica, debe estar presente un compuesto base. La base de la pomada oftálmica puede seleccionarse de, pero sin limitarse al grupo que comprende lanolina purificada, VASELINE[®], plastibase, parafina líquida y polietilenglicol.

40 Alternativamente, la composición de la invención puede formularse para la administración oral utilizando excipientes farmacéuticamente aceptables que incluyen lactosa, celulosa microcristalina, almidón de maíz, ácido esteárico, o similar. La administración oral también puede comprender una composición líquida formulada en agua, glicoles, aceites, alcoholes o similares.

COADMINISTRACIÓN

35 Cuando los métodos de la invención incluyen la coadministración, la coadministración se refiere a la administración de una primera cantidad de un compuesto cíclico peptidomimético con giro β o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una segunda cantidad de al menos un agente seleccionado del grupo que consiste en vitamina A (por ej., palmitato de vitamina A), bendazac, NT-501 (Neurotech) y células de cordón umbilical posparto humanas, en el

40 que las primera y segunda cantidades juntas comprenden una cantidad eficaz para tratar la retinitis pigmentosa en un sujeto en necesidad de tratamiento. La coadministración incluye la administración de la primera y segunda cantidades de la coadministración de una manera esencialmente simultánea, tal como en una composición farmacéutica única, o en múltiples composiciones farmacéuticas. Además, tal coadministración también abarca el uso de cada compuesto en una manera secuencial en cualquier orden. Cuando la administración conjunta implica la

45 administración separada de la primera cantidad del compuesto cíclico peptidomimético con giro β o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una segunda cantidad de al menos un agente seleccionado del grupo que consiste en vitamina A (por ej., palmitato de vitamina A), bendazac, NT-501 (Neurotech) y células del cordón umbilical posparto humanas, los agentes se administran lo suficientemente cerca en el tiempo para tener el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, el período de tiempo entre cada administración que puede resultar en el efecto

50 terapéutico deseado, puede variar desde minutos a horas y se puede determinar teniendo en cuenta las propiedades de cada componente de la coadministración, tales como potencia, solubilidad, biodisponibilidad, semivida plasmática y perfil cinético.

ADMINISTRACIÓN

55 Una cantidad eficaz de un compuesto cíclico peptidomimético con giro β dependerá de la edad, sexo y peso del paciente, el estado médico actual del paciente y la naturaleza de la retinitis pigmentosa que se está tratando. El experto en la técnica será capaz de determinar las dosis apropiadas dependiendo de estos y otros factores. Por ejemplo, cuando se utiliza la composición farmacéutica de la presente invención como una solución oftálmica para el

60 tratamiento de la retinitis pigmentosa en un sujeto en necesidad del mismo, es deseable que una gota de la solución oftálmica acuosa contenga un principio activo de un compuesto de la presente invención en una cantidad de aproximadamente 0,001 a 2,5% (p/v)%, tal como 0,02 a 2,0% (p/v), por ejemplo de aproximadamente 0,03 a 1,5% (p/v), por ejemplo de aproximadamente 0,05 a 1,0% (p/v). Como se usa en la presente memoria, peso/volumen (p/v) significa masa específica de soluto en un volumen final específico (por ej., g/ml). Cuando se administran, los

65 compuestos y composiciones de esta invención pueden administrarse una vez al día o con múltiples dosis diarias, tales como dos veces al día, tres veces por día y cuatro veces al día. En una realización particularmente preferida, el

compuesto y las composiciones de la presente invención se pueden administrar en una dosis de uno a cinco gotas, por ejemplo, una gota, dos gotas, tres gotas, cuatro gotas o cinco gotas.

5 Cuando se utiliza la composición farmacéutica de la presente invención como una pomada oftálmica, es deseable que una pomada oftálmica contenga un principio activo de un compuesto de la presente invención en una cantidad de aproximadamente 0,001 a 2,5% (p/v), tal como 0,02 a 2,0% (p/v), por ejemplo de aproximadamente 0,03 a 1,5% (p/v), por ejemplo de aproximadamente 0,05 a 1,0% (p/v). Tal como se usa en la presente memoria, peso/peso (p/p) significa peso de soluto en peso final de la solución, por ej., g/g. Cuando se administran, los compuestos y composiciones de esta invención se pueden administrar una vez al día o en múltiples dosis diarias, tales como dos veces al día, tres veces al día y cuatro veces al día.

A continuación se presenta una descripción de las realizaciones ilustrativas de la invención.

15 Las enseñanzas de todas las patentes, solicitudes publicadas y las referencias citadas en la presente memoria se incorporan por referencia en su totalidad.

Aunque esta invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencia a realizaciones ilustrativas de la misma, los expertos en la técnica entenderán que se pueden hacer diversos cambios en forma y detalles sin apartarse del alcance de la invención abarcado por las reivindicaciones adjuntas.

20 EJEMPLIFICACIÓN

25 PROTECCIÓN NEUOTRÓFICA DE CÉLULAS EPITELIALES PIGMENTADAS DE LA RETINA DE LA DEGENERACIÓN DEBIDA AL ESTRÉS OXIDATIVO

El propósito de este estudio fue investigar el concepto farmacológico de la prevención neurotrófica de la degeneración inducida por estrés oxidativo de las células epiteliales pigmentadas de la retina (RPE). El objetivo de este estudio fue validar compuestos específicos como tratamiento para la retinitis pigmentosa.

30 MÉTODOS

Se cultivaron células APRE19 en medio completo, seguido de ocho horas de privación de suero. A continuación se indujo la apoptosis por exposición a estrés oxidativo (TNF α y H₂O₂) en presencia o ausencia de compuestos de ensayo o controles durante dieciséis horas. La apoptosis se cuantificó como el porcentaje de células muertas respecto al total de células vivas + células muertas, contando los núcleos teñidos con el reactivo de Hoechst.

Los agentes de ensayo incluyeron el factor de crecimiento nervioso (un agonista de TrkA y de receptores p75), neurotrofina-3 (un agonista de los receptores TrkC y p75) y los compuestos D3, 3Ak, 3Ae y 3Aa.

40 RESULTADOS

Las células no sometidas a estrés son totalmente viables, sin embargo, el estrés oxidativo tiene como resultado la muerte apoptótica de 94% de las células APRE19. Se ha publicado la protección de las células APRE19 sometidas a estrés por neurotrofinas NGF o NT-3.

45 Los compuestos D3, 3Ak y 3Ae consiguen una protección cuantitativa y significativa de la apoptosis, de una manera dependiente de la dosis. El tratamiento con compuestos D3, 3Ak y 3Ae tienen como resultado un porcentaje menor de muerte de células APRE19 (29%, 24% y 16%, respectivamente, en dosis de 25 mM).

50 El compuesto 3Aa ofrece una protección cuantitativa y significativa de la apoptosis. Sin embargo, la protección no depende de la dosis y es inferior a la observada con compuestos D3, 3Ak y 3Ae. El tratamiento con el compuesto 3Aa, en dosis de 25 μ M, es parcialmente protector y tiene como resultado un 50% de muerte celular de las células APRE19.

55 Los compuestos D3, 3Ak, 3Ae y 3Aa pueden proteger a las células EPR de la muerte celular. El tratamiento con los compuestos D3, 3Ak y 3Ae tuvo como resultado menos del 30% de muerte celular, mientras que 3Aa tuvo como resultado aproximadamente 50% de muerte celular. Estos compuestos son tratamientos potenciales para la retinitis pigmentosa.

60 Se llevaron a cabo experimentos adicionales en un modelo en ratón de degeneración de la retina. Se administró el compuesto 3Aa y se observó ERG (escotópica y fotópica) y el número de filas de capa nuclear externa tanto para los animales tratados control como para los animales tratados con el fármaco. Aunque los resultados no mostraron un efecto del fármaco estadísticamente significativo diferente del control, en los datos se observaron tendencias positivas.

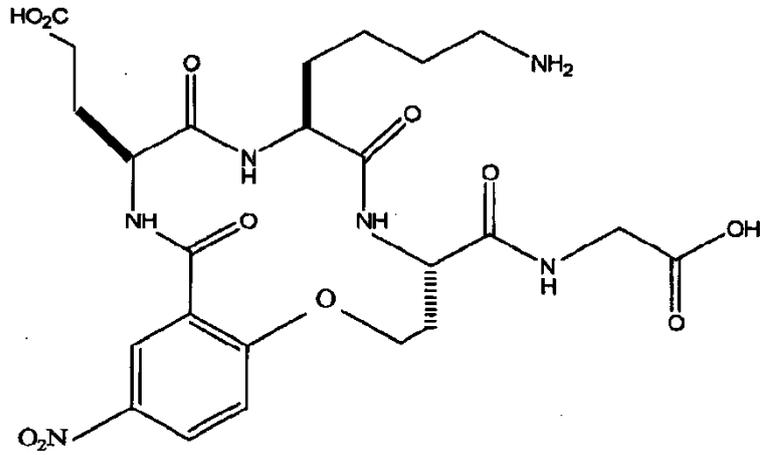
65

Aunque esta invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencias a realizaciones de ejemplo de la misma, los expertos en la técnica entenderán que se pueden hacer diversos cambios en la forma y detalles sin apartarse del alcance de la invención abarcado por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto modulador del receptor Trk que consiste en un compuesto cíclico peptidomimético con giro β representado por la Fórmula D3:

5

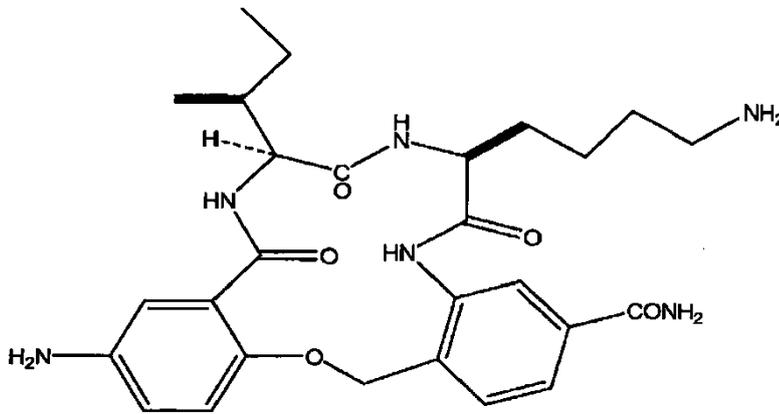


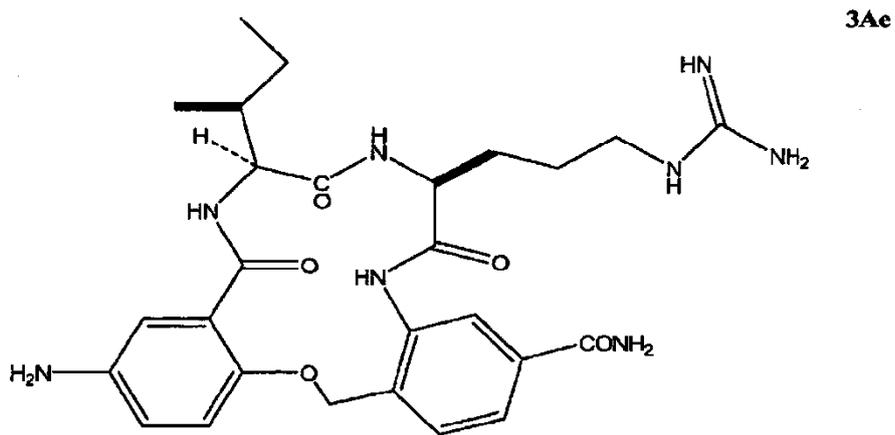
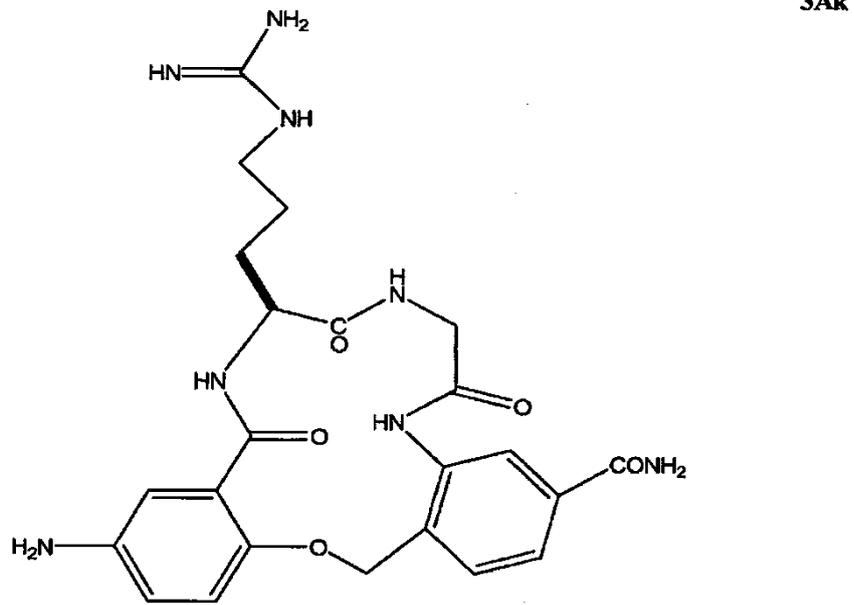
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de la retinitis pigmentosa en un sujeto en necesidad del mismo.

10

2. Un compuesto modulador del receptor Trk que consiste en un compuesto cíclico peptidomimético con giro β seleccionado del grupo que consiste en:

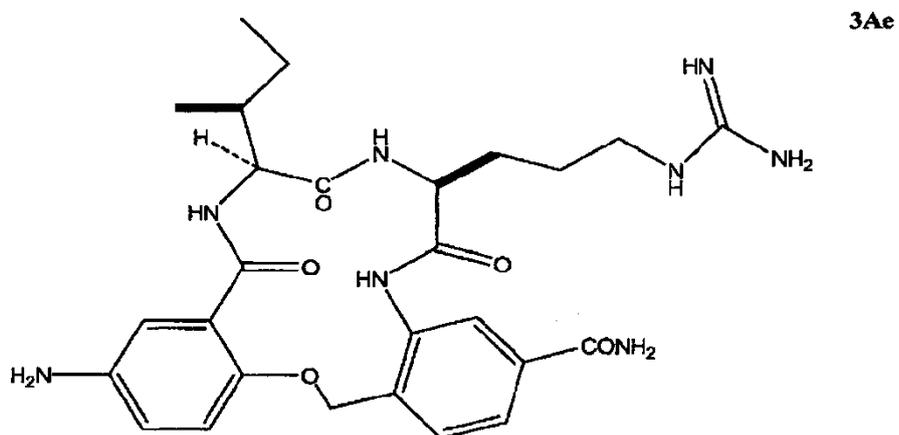
3Aa





5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de la retinitis pigmentosa en un sujeto en necesidad del mismo.

3. Un modulador del receptor Trk para uso de acuerdo con la reivindicación 2 representado por la Fórmula 3Ae:

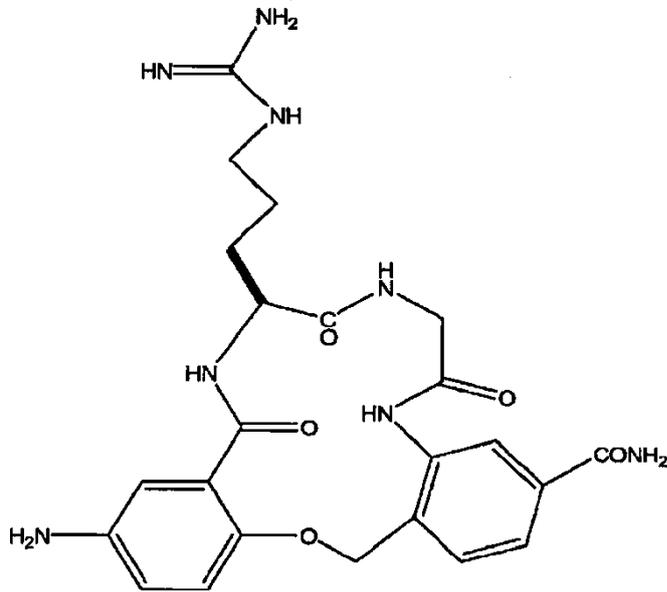


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto modulador de receptor Trk para uso de acuerdo con la reivindicación 2, el compuesto representado por la Fórmula 3Ak:

5

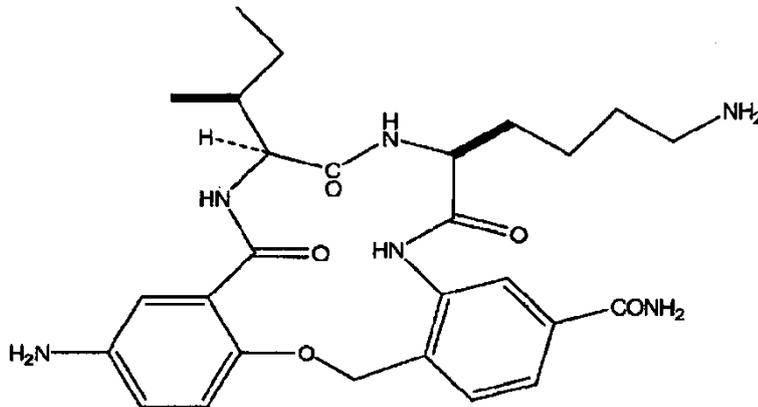
3Ak



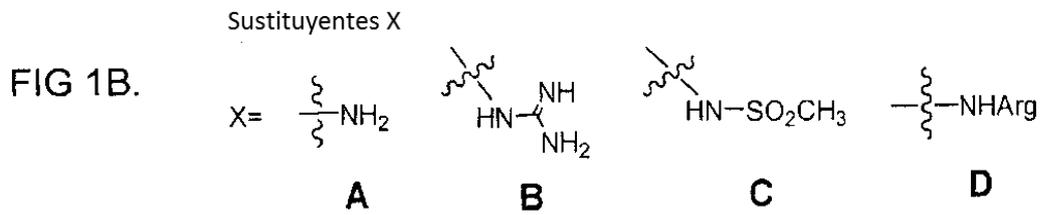
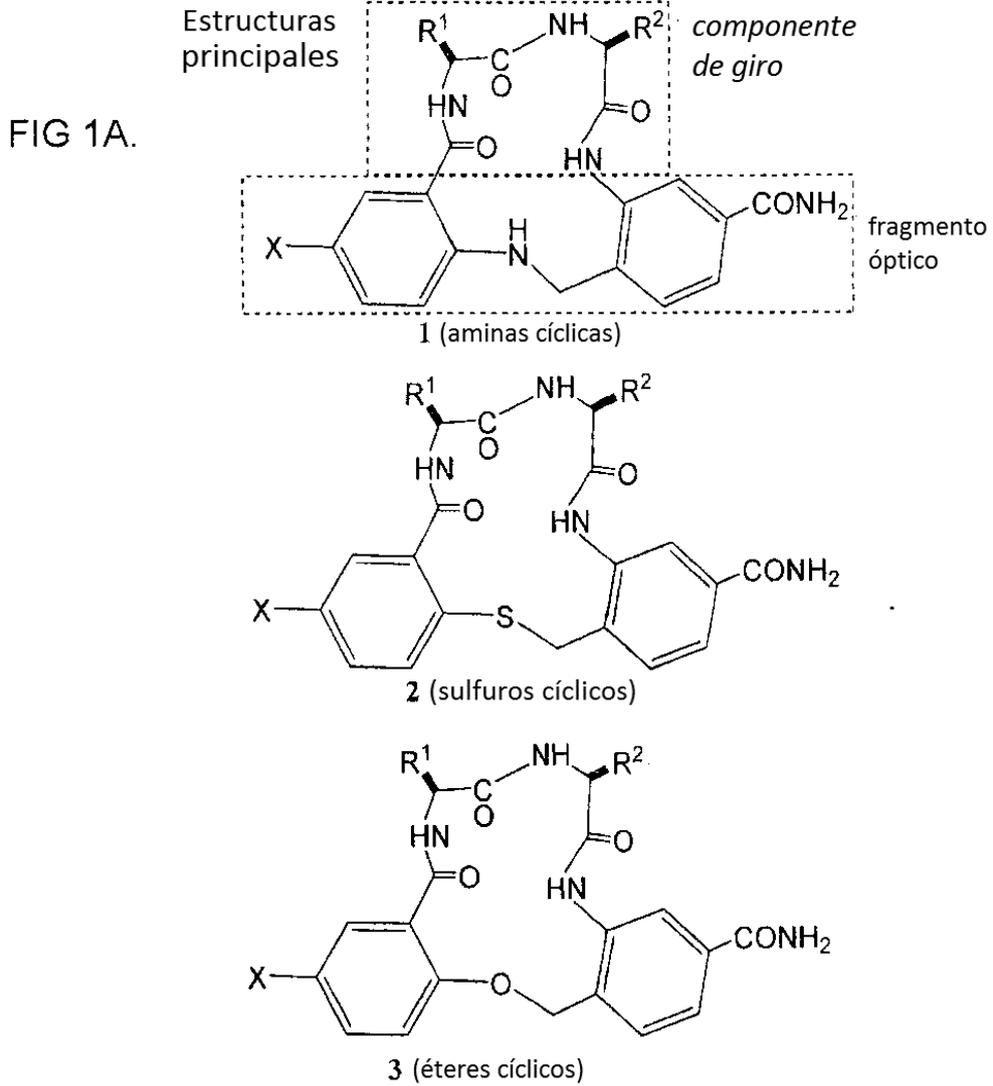
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 5. Un compuesto modulador del receptor Trk para uso de acuerdo con la reivindicación 2, el compuesto representado por la Fórmula 3Aa:

3Aa



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



Fragmentos de dipéptidos

FIG 1C.

IK	NN	GK	EK	IR	TG
a	b	c	d	e	f
KG	IN	KT	EN	RG	
g	h	i	j	k	

D.

Código	aa	Estructura	X
1Aa	IK	amina	amina
1Ad	EK	amina	amina
1Ba	IK	amina	guanidina
3Aa	IK	éter	amina
3Ac	GK	éter	amina
3Ae	IR	éter	amina
3Ak	RG	éter	amina
3Ba	IK	éter	guanidina
3Bg	KG	éter	guanidina
3Bi	KT	éter	guanidina
3Ca	IK	éter	metilsulfonamida
3Ce	IR	éter	metilsulfonamida
3Cg	KG	éter	metilsulfonamida
3Ck	RG	éter	metilsulfonamida

Compuesto cíclico peptidomimético con giro β

FIG. 1D

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 La lista de referencias citadas por el solicitante es, únicamente, para conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente europea. Si bien se ha tenido gran cuidado al compilar las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP declina toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patente citados en la descripción

- US 61208806 A [0001]
- US 6881719 B [0024]

10

Literatura no patente citada en la descripción

- **RIOS, J. D. et al.** Role of Neurotrophins and Neurotrophin Receptors in Rat Conjunctival Goblet Cell Secretion and Proliferation. *Ophthalmology & Visual Science*, 2007, vol. 48, 1543-1551 [0023]
- **MALIARTCHOUK et al.** *Mol Pharmacol*, 2000, vol. 57 (2), 385-391 [0024]
- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Company [0031]