

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 916**

51 Int. Cl.:

A61K 31/13 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2010** **E 10772657 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2015** **EP 2427052**

54 Título: **Composiciones para usar en el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular**

30 Prioridad:

04.05.2009 US 175402 P

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

03.11.2015

73 Titular/es:

ACUCELA, INC. (100.0%)
1301 Second Avenue, Suite 1900
Seattle, WA 98101, US

72 Inventor/es:

MATA, NATHAN L.;
NARAYAN, SUJATHA y
TSIVKOVSKAIA, NATALIA

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 549 916 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

Composiciones para usar en el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular

Referencia cruzada

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de patente de los Estados Unidos Nº 61/175.402, presentada el 4 de Mayo de 2009.

Campo de la invención

Los métodos y composiciones descritos en el presente documento se dirigen al tratamiento de afecciones oftálmicas.

Antecedentes de la invención

El ojo humano es un importante órgano sensorial humano. Permite a los humanos la percepción consciente de la luz, la visión, que incluye la diferenciación del color, y la percepción de profundidad. Las enfermedades del ojo asociada con la angiogénesis y/o daños a los ganglios en última instancia pueden conducir a la ceguera en el individuo afectado.

Compendio de la invención

En este documento se presentan métodos, composiciones y formulaciones para el tratamiento de afecciones oftálmicas asociadas con al menos uno de las siguientes síntomas o patologías: (a) la destrucción o la interrupción de la integridad de la capa de células ganglionares en el ojo; (b) la acumulación de productos finales de glicación avanzada (AGEs) y sus receptores (RAGEs) en la retina; (c) la muerte celular mediada por p38 MAPK en el ojo; (d) la sobreexpresión o la acumulación de VEGF en el ojo; (e) el crecimiento y/o diferenciación de una microvasculatura retiniana; (f) la neovascularización de la córnea; (g) la expresión de AGEs/RAGEs en la retina; (h) la angiogénesis ocular; (i) la muerte de las células ganglionares; (j) el daño a los ganglios; o (k) la fuga vascular retiniana. En algunas realizaciones, las afecciones oftálmicas se asocian con al menos dos de los síntomas o patologías mencionados anteriormente.

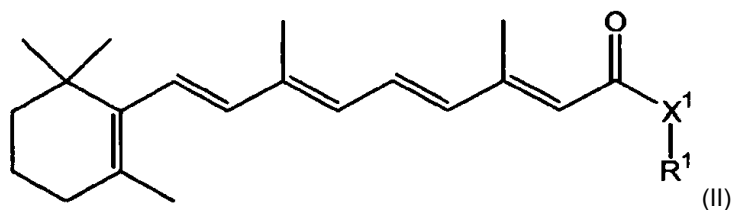
También se presentan en este documento métodos, composiciones y formulaciones para el tratamiento de afecciones oftálmicas asociadas con al menos uno de los siguientes síntomas o patologías: excesiva N-acetil glucosamina (GlcNAc) en las membranas de los pericitos; disminución de ceramida; disminución de GM3; y reducción en la proliferación de pericitos. En ciertas formas de realización, las composiciones descritas en este documento previenen la fuga vascular, incluyendo por medio de la preservación de pericitos; y/o la disminución de la expresión de AGE. En ciertas formas de realización, las composiciones descritas en este documento reducen la actividad de VEGF, incluyendo por aumento de la señalización de ceramida; aumento de GM3; modulación de la vía de los glucoesfingolípidos; y/o por aumento de la esfingosina-1-fosfato. En ciertas formas de realización, las composiciones de este documento regulan a la baja el promotor de VEGFR2.

También se presentan en este documento métodos, composiciones y formulaciones para el tratamiento de afecciones oftálmicas asociadas con la inflamación, incluyendo por medio de la disminución de la expresión de IL8, la inhibición de NFkB, una reducción de la MMP-9, una reducción de la ciclooxigenasa-2 y/o una reducción de VEGF.

También se presentan en este documento métodos, composiciones y formulaciones para el tratamiento de afecciones oftálmicas asociadas con la necesidad de neuroprotección, incluyendo la protección de las células ganglionares de la retina, la inhibición de NFkB, y/o la modulación de la vía PI3K/Akt.

Enfermedades relevantes incluyen el glaucoma, la hipertensión ocular o una combinación de las mismas.

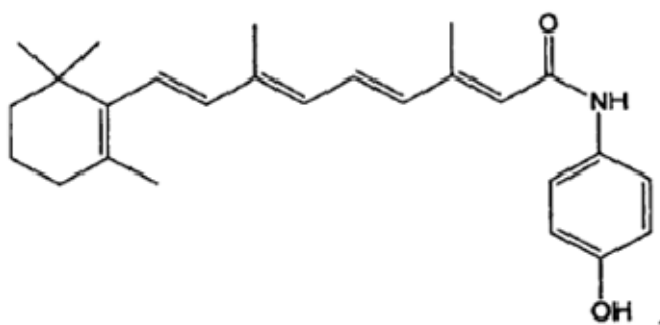
En una forma de realización, tales condiciones son tratadas por la administración (incluyendo la administración oral) de una cantidad eficaz de un primer compuesto que tiene la estructura de Fórmula (II):



en donde X^1 se selecciona entre el grupo que consiste en NR^2 , O, S, CHR^2 ; R^1 es $(CHR^2)_x-L^1-R^3$, en donde x es 0, 1, 2, o 3; L^1 es un enlace sencillo o $-C(O)-$; R^2 es un resto seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo(C_1-C_4), F, fluoroalquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), $-C(O)OH$, $-C(O)-NH_2$, -alquilamina(C_1-C_4), $-C(O)-$ alquilo(C_1-C_4), $-C(O)-$

fluoroalquilo(C₁-C₄), -C(O)-alquilamina(C₁-C₄), y -C(O)-alcoxi(C₁-C₄); y R³ es H o un resto, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente, del grupo que consiste en alqueno(C₂-C₇), alquino(C₂-C₇), arilo, cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalqueno(C₅-C₇), y un heterociclo, con la condición de que R³ no es H cuando x es 0 y L¹ un enlace sencillo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente hay formas de realización adicionales en las que (a) X¹ es NR², en donde R² es H o alquilo(C₁-C₄); (b) en donde x es 0; (c) x es 1 y L¹ es -C(O)-; (d) R³ es un arilo opcionalmente sustituido; (e) R³ es un heteroarilo opcionalmente sustituido; (f) X¹ es NH y R³ es un arilo opcionalmente sustituido, incluyendo otras realizaciones en las que (i) el grupo arilo tiene un sustituyente, (ii) el grupo arilo tiene un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, OH, O alquilo(C₁-C₄), NH alquilo(C₁-C₄), O fluoroalquilo(C₁-C₄), y N [alquilo(C₁-C₄)]₂, (iii) el grupo arilo tiene un sustituyente, que es OH, (v) el arilo es un fenilo, o (vi) el arilo es naftilo; (g) el compuesto es



- 15 o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (h) el compuesto es 4-hidroxifenilretinamida, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (i) el compuesto es 4-metoxifenilretinamida, o (j) 4-oxofenretinida, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- En otra forma de realización adicional del aspecto de composición farmacéutica, la composición farmacéutica comprende además una cantidad eficaz de al menos un agente adicional seleccionado del grupo que consiste en un inductor de la producción de óxido nítrico, un agente antiinflamatorio, un antioxidante fisiológicamente aceptable, un mineral fisiológicamente aceptable, un fosfolípido con carga negativa, un carotenoide, una estatina, un fármaco anti-angiogénico, un inhibidor de la metaloproteínasa de matriz, resveratrol y otros compuestos de trans-estilbeno, y un agente que inhibe, antagoniza o cortocircuita el ciclo visual en una etapa del ciclo visual que se produce fuera de un disco de una célula varilla fotorreceptora. En formas de realización adicionales, (a) el agente adicional es un antioxidante fisiológicamente aceptable; (b) el agente adicional es un inductor de producción de óxido nítrico; (c) el agente adicional es un agente antiinflamatorio; (d) el agente adicional es un mineral fisiológicamente aceptable; (e) el agente adicional es un fosfolípido con carga negativa; (f) el agente adicional es un carotenoide; (g) el agente adicional es una estatina; (h) el agente adicional es un agente antiangiogénico; (i) el agente adicional es un inhibidor de metaloproteinasas de matriz; (j) el agente adicional es un agente que inhibe, antagoniza o cortocircuita el ciclo visual en una etapa del ciclo visual que se produce fuera de un disco de una célula fotorreceptora de varilla; o (k) resveratrol y otros compuestos de trans-estilbeno.

- 30 Otros objetos, características y ventajas de los métodos y composiciones descritos en este documento serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Debe entenderse, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican formas de realización específicas, se dan a modo de ilustración solamente, ya que diversos cambios y modificaciones dentro del espíritu y alcance de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de esta descripción detallada

35 Breve descripción de las figuras

Figura 1. Un ejemplo ilustrativo que proporciona evidencia de que el tratamiento con HPR no altera la hiperglucemia en ratones *Ins2Akita*/+.

Figura 2. Un ejemplo ilustrativo que proporciona evidencia de que HPR preserva la integridad de la capa de células ganglionares.

- 40 Figura 3. Un ejemplo ilustrativo que proporciona evidencia de que HPR reduce la acumulación de productos finales de glicación avanzada en la retina.

Figura 4. Un ejemplo ilustrativo que proporciona evidencia de que el tratamiento con HPR atenúa la muerte celular mediada por p38 MAPK en el RPE.

Figura 5. Un ejemplo ilustrativo que proporciona evidencia de que HPR modula de forma potente la expresión del VEGF en ratones *Ins2Akita*/+.

Figura 6. Un ejemplo ilustrativo que proporciona evidencia de que HPR inhibe el crecimiento y la diferenciación de células primarias endoteliales microvasculares de la retina humana (HMRECs) en el ensayo de formación de tubo capilar *in vitro*.

Figura 7. Un ejemplo ilustrativo que proporciona evidencia de que la neovascularización de la córnea inducida por el factor de crecimiento se reduce drásticamente en los ratones tratados con HPR en el ensayo de la microbolsa de la córnea *in vivo*.

Figura 8. Un ejemplo ilustrativo que proporciona evidencia de que el tratamiento con HPR origina una reducción significativa en la magnitud de la fuga vascular de la retina en un modelo animal de neovascularización de la retina.

Descripción detallada de la invención

N-(4-hidroxifenil)retinamida (HPR) es un retinoide sintético que detiene la producción de fluoróforos tóxicos en la retina mediante la reducción del retinol sérico. HPR se encuentra actualmente en un ensayo clínico de fase II para el tratamiento de la atrofia geográfica. Aunque es bien tolerada y tiene un perfil de toxicidad favorable, el papel de HPR sobre la angiogénesis en el tejido ocular no se ha abordado. Se describen en este documento métodos y composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (II) (es decir, la N-(4-hidroxifenil)retinamida o N-(4-metoxifenil)retinamida) para la reducción de la patología y angiogénesis de la retina (por ejemplo, incluyendo la que se origina por el estrés hiperglucémico).

Degeneraciones y distrofias de la retina o maculares. La degeneración macular (también conocida como degeneración de la retina) es una enfermedad del ojo que implica el deterioro de la mácula, la parte central de la retina. Aproximadamente del 85% al 90% de los casos de degeneración macular son del tipo "seco" (atrófica o no neovascular). En la degeneración macular seca, el deterioro de la retina se asocia con la formación de pequeños depósitos amarillos, conocidos como drusas, debajo de la mácula; además, la acumulación de lipofuscina en el RPE conduce a la degeneración de los fotorreceptores y a la atrofia geográfica. Este fenómeno conduce a un adelgazamiento y desecación de la mácula. La ubicación y la cantidad de adelgazamiento de la retina causadas por la drusas se correlaciona directamente con la cantidad de pérdida de la visión central. La degeneración de la capa pigmentada de la retina y de los fotorreceptores suprayacentes a las drusas se convierte en atrófica y puede causar una pérdida lenta de la visión central. En última instancia, la pérdida de epitelio pigmentario de la retina y las células fotorreceptoras subyacentes origina la atrofia geográfica. La administración de al menos un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (II) a un mamífero reduce la formación de, o limita la propagación de, la degeneración de los fotorreceptores y/o atrofia geográfica en el ojo del mamífero. A modo de ejemplo únicamente, la administración de HPR y/o MPR a un mamífero, se utiliza para tratar la degeneración de los fotorreceptores y/o atrofia geográfica en el ojo del mamífero.

En la degeneración macular "húmeda" se forman nuevos vasos sanguíneos (es decir, hay neovascularización) para mejorar el suministro de sangre al tejido de la retina, específicamente debajo de la mácula, una parte de la retina que es responsable de nuestra visión central aguda. Los nuevos vasos se dañan fácilmente y a veces se rompen, causando sangrado y daño a los tejidos circundantes. Aunque la degeneración macular húmeda sólo se produce en aproximadamente el 10 por ciento de todos los casos de degeneración macular, representa aproximadamente el 90% de la ceguera relacionada con la degeneración macular. La neovascularización puede conducir a una rápida pérdida de la visión y la eventual cicatrización de los tejidos de la retina y el sangrado en el ojo. Este tejido de la cicatriz y la sangre produce una zona oscura, distorsionada en la visión, a menudo haciendo el ojo legalmente ciego. La degeneración macular húmeda por lo general comienza con una distorsión en el campo central de visión. Las líneas rectas aparecen onduladas. Muchas personas con degeneración macular también describen tener visión borrosa y espacios en blanco (escotoma) en su campo visual.

El glaucoma es una enfermedad del nervio óptico que implica la pérdida de las células ganglionares de la retina en un patrón característico de la neuropatía óptica. Es un trastorno asociado con la presión en el ojo y se caracteriza por el daño al nervio óptico con la consiguiente pérdida visual, inicialmente periférica, pero potencialmente cegadora. Aunque la presión intraocular elevada es un factor de riesgo importante para el desarrollo del glaucoma, no existe un umbral establecido para la presión intraocular que causa el glaucoma. La presión del ojo, perfusión del nervio óptico, factores mecánicos en y alrededor del nervio óptico, y factores bioquímicos también desempeñan un papel en la patogénesis del glaucoma. El glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) es el más común de todos los tipos de glaucoma. La conafección se diagnostica en presencia de un ángulo abierto, la evidencia de daño al nervio óptico y pérdida de la visión periférica consistente con glaucoma en una prueba de campo visual.

Los factores de riesgo para el glaucoma incluyen aumento de la presión intraocular, antecedentes familiares de glaucoma, edad avanzada, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, miopía, y presión arterial alta, para nombrar unos pocos. También se han encontrado daño oxidativo y la peroxidación de lípidos que también se ha encontrado que tienen un papel en la patogénesis de GPAA, como se mide por los niveles elevados de MDA en plasma en pacientes con GPAA. Yildirim O, *Eye* 19 (5): 580-3 (2005).

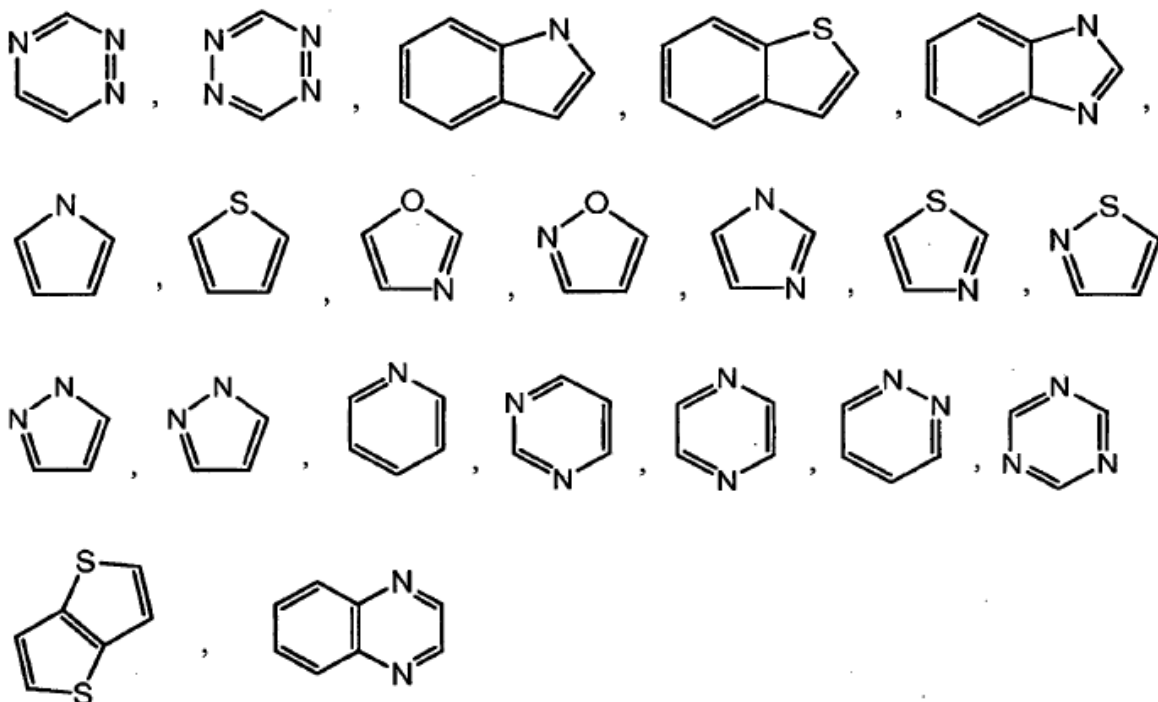
Otros factores que contribuyen a afecciones de los ojos causadas por el estrés oxidativo o daño pueden ser además causadas o exacerbadas por, por ejemplo, la diabetes, la hipertensión, la arteriosclerosis, drusas maculares, o fumado de tabaco.

- 5 El glaucoma sin tratar conduce a defectos graves en la estructura del ojo, en particular al daño de la cabeza del nervio óptico, lo que origina reducción del campo visual y atrofia óptica. En ciertos casos, la patología se relaciona con drenaje insuficiente del humor acuoso del ojo. Otros factores, incluyendo la producción de humor acuoso y la presión sobre las venas episclerales, también pueden contribuir al desarrollo de la afección.

Terminología química

- 10 El término "aromático" o "arilo" se refiere a un grupo aromático que tiene al menos un anillo que tiene un sistema de electrones pi conjugado e incluye tanto grupos arilo carbocíclicos (por ejemplo, fenilo) como grupos arilo heterocíclicos o grupos ("heteroarilo" o "heteroaromático") (por ejemplo, la piridina). El término incluye grupos monocíclicos o grupos policíclicos de anillos condensados (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono). El término "carbocíclico" se refiere a un compuesto que contiene una o más estructuras de anillo covalentemente cerrado, y donde los átomos que forman la cadena principal del anillo son todos átomos de carbono. Así, el término distingue anillos carbocíclicos de anillos heterocíclicos en los que el esqueleto del anillo contiene al menos un átomo que es diferente del carbono.

- 15 Los términos "heteroarilo" o, alternativamente, "heteroaromático" se refieren a un grupo arilo que incluye uno o más heteroátomos de anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Un resto que contiene un N-"heteroaromático" o "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático en el que al menos uno de los átomos del esqueleto del anillo es un átomo de nitrógeno. El grupo heteroarilo policíclico está opcionalmente fusionado o no fusionado. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen los siguientes restos:

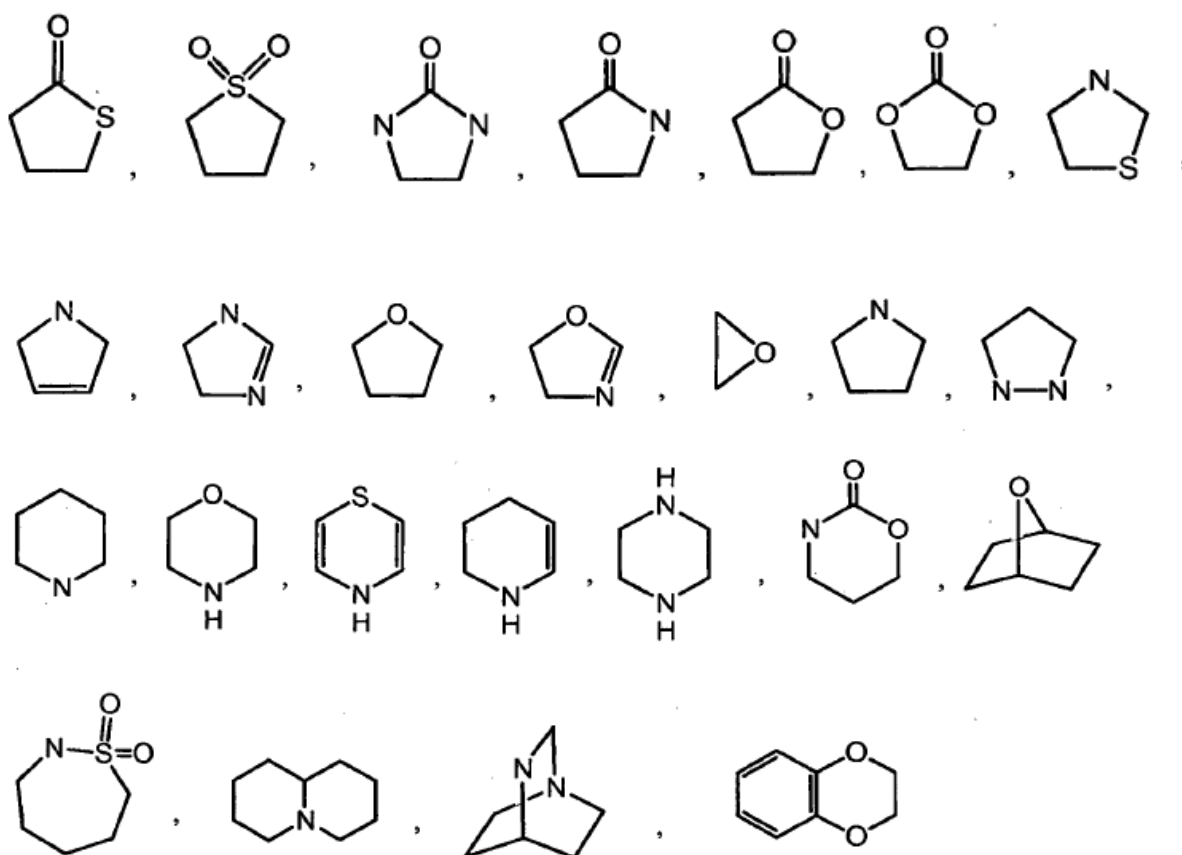


y similares.

- 25 El término "heterociclo" se refiere a grupos heteroaromáticos y heteroalíclicos que contienen de uno a cuatro heteroátomos, cada uno seleccionado de O, S y N, en donde cada grupo heterocíclico tiene de 4 a 10 átomos en su sistema de anillo, y con la condición de que el anillo de dicho grupo no contenga dos átomos de O o S adyacentes. Grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos que tienen sólo 4 átomos en su sistema de anillo, pero los grupos heterocíclicos aromáticos deben tener al menos 5 átomos en su sistema de anillo. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos benzocondensados. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 4 miembros es azetidino (derivado de azetidina). Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 5 miembros es el tiazolilo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 6 miembros es piridilo, y un ejemplo de un grupo heterocíclico de 10 miembros es quinolinilo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, dihydrofuranilo, tetrahydrotietinilo, tetrahydropiranilo, dihydropiranilo, tetrahydrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiopanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahydropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo,

5 ditianilo, ditiolanilo, dihidropirano, dihidrotieno, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, 3-azabicyclo[4.1.0]heptano, 3H-indolilo y quinolizinilo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y fuopiridinilo. Los grupos anteriores, como se deriva de los grupos mencionados anteriormente, están opcionalmente unidos a C o unidos a N cuando esto sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol incluye pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Además, un grupo derivado de imidazol incluye imidazol-1-ilo o imidazol-3-ilo (ambos unidos a N) o imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imidazol-5-ilo (todos unidos a C). Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos benzocondensados y sistemas de anillos sustituidos con uno o dos restos oxo (= O) tales como pirrolidin-2-ona.

15 Un grupo "heteroalíclico", se refiere a un grupo cicloalquilo que incluye al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los radicales están opcionalmente condensados con un arilo o heteroarilo. Los ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo incluyen:



y similares. El término heteroalíclico también incluye todas las formas de anillos de los carbohidratos, incluyendo pero no limitado a los monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos.

20 El término "resto" se refiere a un segmento específico o grupo funcional de una molécula. Restos químicos son entidades químicas incrustadas en o adjuntas a una molécula a menudo reconocidas.

El término "enlace" o "enlace sencillo" se refiere a un enlace químico entre dos átomos, o dos restos cuando los átomos unidos por el enlace son considerados como que son parte de una subestructura mayor.

25 El término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo al que se hace referencia está opcionalmente sustituido con uno o más grupo(s) adicional(es) individual e independientemente seleccionado(s) entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halo, carbonilo, tiocarbonilo, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, perhaloalquilo, perfluoroalquilo, sililo, y amino, incluyendo grupos amino mono- y disustituidos, y los derivados protegidos de los mismos a menos que se especifique particularmente.

Los compuestos presentados en este documento pueden poseer uno o más centros quirales y cada centro puede existir en la configuración R o S. Los compuestos presentados en el presente documento incluyen todas las formas diastereoisómeras, enantiómeras, y epiméricas así como las mezclas apropiadas de las mismas. Los estereoisómeros pueden obtenerse, si se desea, por ejemplo, mediante la separación de estereoisómeros por columnas cromatográficas quirales.

Los métodos y formulaciones descritos en el presente documento incluyen el uso de N-óxidos, formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), o sales farmacéuticamente aceptable de compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (II). A modo de ejemplo solamente, un metabolito de la fenretinida es la N-(4-metoxifenil)retinamida, también conocido como 4-MPR o MPR. Otro metabolito de fenretinida es la 4-oxo fenretinida. En algunas situaciones, los compuestos pueden existir como tautómeros. Todos los tautómeros están incluidos dentro del alcance de los compuestos presentados en el presente documento. Además, pueden existir los compuestos descritos en este documento en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como el agua, etanol, y similares. Las formas solvatadas de los compuestos presentados en este documento también se considera que se describen en este documento.

Composiciones farmacéuticas

Otro aspecto son las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (II) y un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de un compuesto de Fórmula (II) con otros componentes químicos, tales como vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, y/o excipientes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Múltiples técnicas de administración de un compuesto de Fórmula (II) incluyen, pero no se limitan a: intravenosa, oral, como un aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

El término "vehículo" se refiere a compuestos químicos o agentes relativamente no tóxicos que facilitan la incorporación de un compuesto a las células o tejidos.

El término "diluyente" se refiere a compuestos químicos que se utilizan para diluir el compuesto de interés antes de la dispensación. Los diluyentes se usan también opcionalmente para estabilizar los compuestos. Las sales disueltas en soluciones tamponadas (que también proporcionan un control de pH o mantenimiento) están opcionalmente utilizadas como diluyentes, incluyendo, pero no limitado a, una solución salina tamponada de fosfato.

El término "fisiológicamente aceptable" se refiere a un material, tal como un vehículo o diluyente, que no anula la actividad biológica o las propiedades del compuesto, y no es tóxico.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una formulación de un compuesto que no causa irritación significativa a un organismo al que es administrado y no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto. Las sales farmacéuticamente aceptables se obtienen opcionalmente por reacción de un compuesto de Fórmula (II) con ácidos tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables también se obtienen opcionalmente por reacción de un compuesto de Fórmula (II) con una base para formar una sal tal como una sal de amonio, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o una sal de potasio, una sal de metal alcalinotérreo, tales como una sal de calcio o una sal de magnesio, una sal de bases orgánicas tales como diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, y similares.

Un "metabolito" de un compuesto descrito en el presente documento es un derivado de ese compuesto que se forma cuando el compuesto se metaboliza. El término "metabolito activo" se refiere a un derivado biológicamente activo de un compuesto que se forma cuando el compuesto se metaboliza. El término "metabolizado" se refiere a la suma de los procesos (incluyendo, pero no limitado a, las reacciones de hidrólisis y reacciones catalizadas por enzimas) mediante los cuales una sustancia particular es cambiada por un organismo. Por lo tanto, las enzimas pueden producir alteraciones estructurales específicas a un compuesto. Por ejemplo, el citocromo P450 cataliza una variedad de reacciones oxidativas y reductoras, mientras que glucuroniltransferasas uridina difosfato catalizan la transferencia de una molécula de ácido glucurónico activada a alcoholes aromáticos, alcoholes alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas y grupos sulfhidrido libres. Más información sobre el metabolismo puede ser obtenida de The Pharmacological Basis of Therapeutics, novena edición, McGraw-Hill (1996).

En algunas formas de realización, los metabolitos de los compuestos descritos en el presente documento se identifican ya sea por administración de compuestos a un huésped y análisis de muestras de tejido del huésped, o por incubación de compuestos con células hepáticas in vitro y análisis de los compuestos resultantes.

A modo de ejemplo únicamente, MPR es un metabolito de HPR, ambos de los cuales están contenidos dentro de la estructura de Fórmula (II). MPR se acumula sistémicamente en pacientes que han sido tratados crónicamente con HPR. Una de las razones por las que MPR se acumula sistémicamente es que MPR es solamente (si algo) metabolizada lentamente, mientras que HPR se metaboliza a MPR. Además, MPR puede sufrir aclaramiento relativamente lento. Por lo tanto, (a) la farmacocinética y la farmacodinámica de MPR se deben tomar en

consideración cuando se administre y se determine la biodisponibilidad de HPR, (b) MPR es más estable en cuanto a metabolismo que HPR, y (c) MPR puede ser más inmediatamente biodisponible que HPR después de la absorción. Otro metabolito de fenretinida es 4-oxo fenretinida.

MPR también se considera un metabolito activo. MPR (como HPR) se puede unir a la proteína de unión de retinol (RBP) y prevenir la unión de RBP a Transestirina (TTR). Como resultado, cuando cualquiera de HPR o MPR se administra a un paciente, una de las características que se espera que sucedan es que MPR se acumulará y se unirá a RBP e inhibirá la unión de retinol a RBP, así como la unión de RBP a TTR. En consecuencia, MPR puede (a) servir como un inhibidor de la unión de retinol a RBP, (b) servir como un inhibidor de RBP a TTR, (c) limitar el transporte de retinol a ciertos tejidos, incluidos los tejidos oftálmicos, y (d) ser transportado por RBP a ciertos tejidos, incluyendo tejidos oftálmicos. MPR parece unirse más débilmente a RBP que HPR, y es por tanto un inhibidor menos potente de la unión de retinol a RBP. Sin embargo, se espera que tanto MPR como HPR inhiban, aproximadamente de forma equivalente, la unión de RBP a TTR. MPR tiene, en estos aspectos, el mismo modo de acción que HPR y puede servir como un agente terapéutico en los métodos y composiciones descritos en el presente documento.

Un "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco original *in vivo*. Los profármacos son a menudo útiles porque, en algunas situaciones, son más fáciles de administrar que el fármaco original. Algunos profármacos son, por ejemplo, biodisponibles por administración oral, mientras que el fármaco original no lo es. Algunos profármacos tienen también mejor solubilidad en composiciones farmacéuticas que el fármaco original. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco es un compuesto de Fórmula (II) que se administra como un éster (el "profármaco") para facilitar la transmisión a través de una membrana celular donde la solubilidad en agua es perjudicial para la movilidad pero que después se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa, una vez dentro de la célula donde la solubilidad en agua es beneficioso. Un ejemplo adicional de un profármaco es un péptido corto (poliaminoácido) unido a un grupo ácido donde el péptido se metaboliza para liberar el resto activo.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se administran a un paciente humano per se, o en composiciones farmacéuticas donde se mezclan con otros ingredientes activos, como en terapia de combinación, o portador(es) adecuado(s) o excipiente(s). Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos de la presente solicitud se pueden encontrar en "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20ª edición (2000).

Vías de administración

Vías de administración adecuadas son, por ejemplo, oral, rectal, transmucosal, transdérmica, pulmonar, o administración intestinal; administración parenteral, incluyendo la inyección intramuscular, subcutánea, intravenosa, e inyecciones intramedulares, así como intratecales, intraventricular directa, intraperitoneal, o inyecciones intranasales. En algunas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento se administran oralmente

Composiciones/Formulación

Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (II) se fabrican opcionalmente de una forma que es en sí misma conocida, es decir, por medio de procesos de mezcla, disolución, granulación, formación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, entrapamiento o compresión.

Las composiciones farmacéuticas se formulan opcionalmente de una forma convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Las técnicas, soportes y excipientes descritos en la técnica también son adecuados; por ejemplo, en Pharmaceutical Sciences de Remington.

Los compuestos de Fórmula (II) se administran opcionalmente en una variedad de maneras, incluyendo sistémicamente, tales como por vía oral o por vía intravenosa.

En algunas formas de realización, una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I) ilustrativamente toma la forma de un líquido, donde los agentes están presentes en solución, en suspensión o ambas. Normalmente, cuando la composición se administra como una solución o suspensión, una primera porción del agente está presente en solución y una segunda porción del agente está presente en forma de partículas, en suspensión en una matriz líquida. En algunas formas de realización, una composición líquida comprende una formulación de gel. En otras formas de realización, la composición líquida es acuosa. En ciertas formas de realización, la composición toma la forma de un ungüento.

Suspensiones acuosas útiles también puede contener uno o más polímeros como agentes de suspensión. Polímeros útiles incluyen polímeros solubles en agua tales como polímeros celulósicos, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa y polímeros insolubles en agua tales como polímeros que contienen carboxilo reticulados. Las composiciones útiles también pueden comprender un polímero mucoadhesivo aceptable, seleccionado por ejemplo de

carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), poli (metacrilato de metilo), poliacrilamida, policarbofilo, ácido acrílico/copolímero de acrilato de butilo, alginato sódico y dextrano.

5 Las composiciones útiles también incluyen agentes solubilizantes para ayudar en la solubilidad de un compuesto de Fórmula (II). El término "agente solubilizante" generalmente incluye agentes que causan la formación de una solución micelar o una solución verdadera del agente. Ciertos tensioactivos no iónicos aceptables, por ejemplo polisorbato 80, pueden ser útiles como agentes solubilizantes, como pueden serlo glicoles aceptables, y poliglicoles, por ejemplo, polietilenglicol 400 y éteres de glicol.

10 Las composiciones útiles también incluyen uno o más agentes de ajuste del pH o agentes tampón, incluyendo ácidos tales como el ácido acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico y clorhídrico; bases tales como el hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, lactato de sodio y tris-hidroximetilaminometano; y tampones tales como citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio y cloruro de amonio. Tales ácidos, bases y tampones se incluyen en una cantidad requerida para mantener el pH de la composición en un intervalo aceptable.

15 Las composiciones útiles también incluyen una o más sales aceptables en una cantidad requerida para llevar la osmolaridad de la composición a un intervalo aceptable. Tales sales incluyen aquellas que tienen cationes de sodio, potasio o amonio y aniones de cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito; sales adecuadas incluyen el cloruro de sodio, cloruro de potasio, tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio y sulfato de amonio.

20 Otras composiciones útiles también incluyen uno o más conservantes aceptables para inhibir la actividad microbiana. Conservantes adecuados incluyen sustancias que contienen mercurio tales como Merfen y tiomersal; dióxido de cloro estabilizado; y compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio y cloruro de cetilpiridinio.

25 Aún otras composiciones útiles también incluyen uno o más agentes tensioactivos aceptables para mejorar la estabilidad física o para otros fines. Tensioactivos no iónicos adecuados incluyen glicéridos de ácido graso de polioxietileno y aceites vegetales, por ejemplo, polioxietileno (60) aceite de ricino hidrogenado; y alquiléteres de polioxietileno y alquilfeniléteres, por ejemplo, octoxinol 10, y octoxinol 40.

Aún otras composiciones útiles incluyen uno o más antioxidantes para mejorar la estabilidad química cuando sea necesario. Antioxidantes adecuados incluyen, a modo de ejemplo solamente, el ácido ascórbico y el metabisulfito de sodio.

30 Las composiciones acuosas de suspensión pueden envasarse en recipientes de dosis única que no pueden volver a cerrarse. Alternativamente, pueden usarse recipientes de dosis múltiples que se pueden volver a cerrar, en cuyo caso es típico incluir un conservante en la composición.

35 Una formulación útil para solubilizar mayores cantidades de los compuestos de Fórmula (II) son, a modo de ejemplo solamente, sistemas de fosfolípidos, o agregados de sal biliar/lípido mixtos de fosfatidilcolina, cargados de manera positiva, negativa o neutra tales como los descritos en Li, CY, et al., *Pharm. Res.* 13: 907-913 (1996). En algunas formas de realización, una formulación adicional que se utiliza para el mismo propósito con compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (II) implica el uso de un disolvente que comprende un alcohol, tal como etanol, en combinación con un aceite de ricino alcoxilado. Véase, por ejemplo, el documento de patente de Estados Unidos número de publicación 2002/0183394. O, alternativamente, una formulación que comprende un compuesto de

40 Fórmula (II) es una emulsión compuesta de un lipóide dispersado en una fase acuosa, una cantidad estabilizante de un tensioactivo no iónico, opcionalmente un disolvente, y opcionalmente un agente isotónico. Véase la misma referencia. Todavía otra formulación que comprende un compuesto de Fórmula (II) incluye aceite de maíz y un agente tensioactivo no iónico. Véase el documento de patente de Estados Unidos número 4.665.098. Todavía otra formulación que comprende un compuesto de Fórmula (II) incluye lisofosfatidilcolina, un monoglicérido y un ácido

45 graso. Véase el documento de patente de Estados Unidos número 4.874.795. Todavía otra formulación que comprende un compuesto de Fórmula (II) incluye harina, un edulcorante, y un humectante. Véase el documento de patente internacional número WO 2004/069203. Y todavía otra formulación que comprende un compuesto de Fórmula (II) incluye dimiristoil fosfatidilcolina, aceite de soja, alcohol t-butílico y agua. Véase la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos N° US 2002/0143062.

50 Para la administración oral, los compuestos de Fórmula (II) se formulan opcionalmente mediante la combinación de los compuestos activos con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables reconocidos en la técnica. Tales vehículos permiten que los compuestos descritos en el presente documento sean formulados como comprimidos, polvos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, elixires, pastas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por un paciente a tratar. En algunas formas de realización, las preparaciones farmacéuticas para uso

55 oral se obtienen mezclando uno o más excipientes sólidos con uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, obteniéndose comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, los rellenos tales como los azúcares, incluyendo la lactosa, sacarosa, manitol o

sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, el almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio; u otros tales como polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato de calcio. Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes, tales como la croscarmelosa de sodio reticulada, polivinilpirrolidona, agar, o ácido algínico o una sal del mismo tal como el alginato de sodio.

Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este propósito, en algunas formas de realización, se usan soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. En algunas formas de realización, se añaden colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de las grageas para su identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

En algunas formas de realización, las preparaciones farmacéuticas que se utilizan por vía oral incluyen cápsulas de ajuste por presión hechas de gelatina, incluyendo a modo de ejemplo solamente, cápsulas blandas, cápsulas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol; o cápsulas duras de gelatina o comprimidos. En ciertas formas de realización, las cápsulas de ajuste por presión contienen los ingredientes activos en mezcla con un relleno tal como la lactosa, aglutinantes tales como los almidones y/o lubricantes tales como el talco o estearato magnésico y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden estar disueltos o suspendidos en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosis adecuadas para tal administración.

Para la administración bucal o sublingual, en algunas formas de realización, las composiciones toman la forma de comprimidos, pastillas, o geles formulados de manera convencional.

En algunas realizaciones, el ingrediente activo está en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

Un vehículo farmacéutico para los compuestos hidrófobos de Fórmula (II) es un sistema de disolvente conjunto que comprende alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible en agua, y una fase acuosa. En algunas formas de realización, el sistema de disolvente conjunto es un 10% de etanol, 10% de polietilenglicol 300, 10% de aceite de ricino-polietilenglicol 40 (aceite de ricino PEG-40) con solución acuosa de 70%. Este sistema de disolvente conjunto disuelve bien los compuestos hidrófobos, y produce por sí mismo baja toxicidad tras la administración sistémica. Naturalmente, las proporciones de un sistema de disolvente conjunto pueden variarse considerablemente sin destruir sus características de solubilidad y toxicidad. Además, la identidad de los componentes del disolvente conjunto puede ser variada: por ejemplo, pueden usarse otros tensioactivos no polares de baja toxicidad en lugar de aceite de ricino PEG-40, y el tamaño de la fracción de polietilenglicol 300 puede ser variado; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar al polietilenglicol, por ejemplo, polivinilpirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos pueden ser incluidos en la solución acuosa.

En algunas formas de realización, se emplean otros sistemas de administración de compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos de vehículos de administración o de portadores para fármacos hidrófobos. En algunas formas de realización, se emplean disolventes orgánicos tales como N-metilpirrolidona, aunque usualmente a costa de una mayor toxicidad. En otras formas de realización, los compuestos se suministran usando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. En algunas formas de realización, las cápsulas de liberación sostenida, dependiendo de su naturaleza química, liberan los compuestos durante de unas pocas semanas hasta más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, pueden emplearse estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

Se ha utilizado una formulación para la administración de compuestos que tienen la estructura de Fórmula (II) con fenretinida en el tratamiento de neuroblastoma, y el cáncer de próstata y de ovario, y está comercializada por Avanti Polar Lipids, Inc. (Alabaster, Alabama) bajo el nombre Lym-X-Sorb™. Esta formulación, que comprende una matriz lipídica organizada que incluye lisofosfatidilcolina, un monoglicérido y un ácido graso, está diseñada para mejorar la disponibilidad oral de la fenretinida. Tal formulación, es decir, una formulación oral que incluye lisofosfatidilcolina, un monoglicérido y un ácido graso, se propone para proporcionar también una biodisponibilidad mejorada de compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (II) para el tratamiento de enfermedades y afecciones oftálmicas y oculares, incluyendo, pero no limitado a las degeneraciones maculares y a las distrofias. En algunas formas de realización, esta formulación se utiliza en una gama de composiciones administradas por vía oral, incluyendo a modo de ejemplo solamente, una cápsula y un polvo que se suspende en agua para formar una composición bebible.

En algunas formas de realización, todas las formulaciones descritas en este documento se benefician de antioxidantes, agentes quelantes de metales, compuestos que contienen tiol y otros agentes estabilizantes generales. Ejemplos de tales agentes estabilizantes, incluyen, pero no se limitan a: (a) aproximadamente de 0,5% a aproximadamente 2% p/v de glicerol, (b) aproximadamente de 0,1% a aproximadamente 1% p/v de metionina, (c)

aproximadamente de 0,1% a aproximadamente 2% p/v de monotioglicerol, (d) aproximadamente de 1 mM a aproximadamente 10 mM de EDTA, (e) aproximadamente de 0,01% a aproximadamente 2% p/v de ácido ascórbico, (f) de 0,003% a aproximadamente 0,02% p/v de polisorbato 80, (g) de 0,001% a aproximadamente 0,05% p/v de polisorbato 20, (h) arginina, (i) heparina, (j) sulfato de dextrano, (k) ciclodextrinas, (l) polisulfato de pentosano y otros heparinoides, (m) cationes divalentes tales como magnesio y zinc; o (n) combinaciones de los mismos.

En algunas formas de realización, muchos de los compuestos de Fórmula (II) se proporcionan como sales con contra iones farmacéuticamente compatibles. En una forma de realización, las sales farmacéuticamente compatibles se forman con muchos ácidos, incluyendo pero no limitados al ácido clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en disolventes acuosos u otros disolventes protónicos que son las correspondientes formas de ácido o base libre.

Métodos de tratamiento, dosis y terapias de combinación

El término "mamífero" se refiere a todos los mamíferos, incluyendo los seres humanos. Los mamíferos incluyen, a modo de ejemplo solamente, seres humanos, primates no humanos, vacas, perros, gatos, cabras, ovejas, cerdos, ratas, ratones y conejos.

El término "cantidad eficaz" como se usa en el presente documento, se refiere a aquella cantidad del compuesto que se administra que aliviará en cierto grado uno o más de los síntomas de la enfermedad, afección o trastorno que está siendo tratado.

En algunas formas de realización, las composiciones que contienen el(los) compuesto(s) descrito(s) en el presente documento se administran para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. El término "tratar" se usa para referirse a tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que ya padece una enfermedad, afección o trastorno, en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad, trastorno o condición. Las cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad y curso de la enfermedad, trastorno o afección, la terapia previa, el estado de salud del paciente y la respuesta a los fármacos, y el juicio del médico tratante.

En aplicaciones profilácticas, las composiciones que contienen los compuestos descritos en este documento se administran a un paciente susceptible o de otra manera en riesgo de una enfermedad, trastorno o afección en particular. Tal cantidad se define como una "cantidad o dosis profilácticamente eficaz". En este uso, las cantidades precisas dependen también del estado de salud del paciente, peso, y similares.

Los términos "mejorar" o "mejorando" significan aumentar o prolongar tanto en potencia como en duración un efecto deseado. Así, en lo que respecta a mejorar el efecto de agentes terapéuticos, el término "mejorar" se refiere a la capacidad de aumentar o prolongar, ya sea en potencia o duración, el efecto de otros agentes terapéuticos en un sistema. Una "cantidad efectiva mejorada", como se usa en este documento, se refiere a una cantidad adecuada para mejorar el efecto de otro agente terapéutico en el sistema deseado. Cuando se usa en un paciente, las cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad y curso de la enfermedad, trastorno o afección, la terapia previa, el estado de salud del paciente y la respuesta a los fármacos, y el juicio del médico tratante.

En el caso en el que la afección del paciente no mejore, en algunas formas de realización, a la discreción del médico, la administración de los compuestos se vuelve crónica, es decir, durante un período prolongado de tiempo, incluyendo toda la duración de la vida del paciente, con el fin de mejorar o de otro modo controlar o limitar los síntomas de la enfermedad o la afección del paciente.

En el caso en el que el estado del paciente no mejora, en algunas formas de realización, a la discreción del médico, la administración de los compuestos es continua o temporalmente suspendida durante un cierto período de tiempo (es decir, un "descanso de los medicamentos").

Una vez se ha producido la mejora de las condiciones del paciente, se administra una dosis de mantenimiento si es necesario. Posteriormente, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse, en función de los síntomas, a un nivel en el que se retiene la mejoría en la enfermedad, trastorno o afección. Los pacientes pueden, sin embargo, requerir un tratamiento intermitente a largo plazo con cualquier recurrencia de los síntomas.

La cantidad de un agente dado que corresponderá a tal cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, estado de enfermedad y su gravedad, y la identidad (por ejemplo, peso) del sujeto o huésped en necesidad de tratamiento, pero puede, sin embargo, ser determinada de una manera según las circunstancias particulares que rodean el caso, incluyendo, por ejemplo, el agente específico que se administra, la vía de administración, la afección a tratar, y el sujeto o huésped que se está tratando. En general, sin embargo, las dosis empleadas para el tratamiento humano adulto estarán típicamente en el intervalo de 0,02 a 5.000 mg por día, preferiblemente 1 a 1.500 mg por día. En algunas formas de realización, las dosis empleadas para el tratamiento humano adulto estarán típicamente en el intervalo de 50-500 mg por día. En algunas formas de realización, las dosis empleadas para el tratamiento humano adulto serán aproximadamente 100 mg por día, aproximadamente 200 mg por día, aproximadamente 300 mg por día, aproximadamente 400 mg por día, o aproximadamente 500 mg por día. En algunas formas de realización, la dosis deseada se presenta convenientemente como una dosis única o como

dosis divididas administradas simultáneamente (o durante un corto período de tiempo) o a intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres, cuatro o más sub-dosis por día.

En ciertos casos, es apropiado administrar al menos uno de los compuestos descritos en el presente documento (o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, profármaco, o solvato) en combinación con otro agente terapéutico. A modo de ejemplo solamente, en algunas formas de realización, si uno de los efectos secundarios experimentados por un paciente al recibir uno de los compuestos del presente documento es la inflamación, entonces es apropiado administrar un agente antiinflamatorio en combinación con el agente terapéutico inicial. O bien, a modo de ejemplo solamente, en algunas formas de realización, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en este documento se ve reforzada por la administración de un adyuvante (es decir, por sí mismo el adyuvante solamente puede tener un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, el beneficio terapéutico global del paciente se mejora). O, a modo de ejemplo solamente, en algunas formas de realización, el beneficio experimentado por un paciente se incrementa mediante la administración de uno de los compuestos descritos en este documento con otro agente terapéutico (lo que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene beneficio terapéutico. A modo de ejemplo solamente, en algunas formas de realización, en un tratamiento para la degeneración macular que implica la administración de uno de los compuestos descritos en el presente documento, se origina un beneficio terapéutico mayor proporcionando al paciente otros agentes terapéuticos o terapias para la degeneración macular. En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que se trate, el beneficio global experimentado por el paciente puede ser simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.

Ejemplos específicos, no limitativos de posibles terapias de combinación incluyen el uso de al menos un compuesto de fórmula (II) con los inductores del óxido nítrico (NO), estatinas, fosfolípidos cargados negativamente, antioxidantes, minerales, agentes anti-inflamatorios, agentes anti-angiogénicos, inhibidores de las metaloproteinasas de matriz, y carotenoides. En ciertas formas de realización, en varios casos, los agentes de combinación adecuados caen dentro de varias categorías (a modo de ejemplo solamente, la luteína es un anti-oxidante y un carotenoide). Además, en ciertas formas de realización, los compuestos de Fórmula (II) se administran también con agentes adicionales que proporcionan beneficios para el paciente, incluyendo, a modo de ejemplo solamente la ciclosporina A.

Además, en algunas formas de realización, los compuestos de Fórmula (II) también se utilizan en combinación con procedimientos que proporcionan un beneficio adicional o sinérgico al paciente, incluyendo, a modo de ejemplo solamente, el uso de reoféresis extracorpórea (también conocida como filtración diferencial de membrana), el uso de telescopios en miniatura implantables, la fotocoagulación con láser de drusas, y la terapia de microestimulación.

Se ha mostrado que el uso de antioxidantes beneficia a los pacientes con degeneraciones maculares y distrofias. Véase, por ejemplo, *Arch. Ophthalmol.*, 119: 1417-1436 (2001); Sparrow, et al., *J. Biol. Chem.*, 278:18 207-13 (2003). Ejemplos de antioxidantes adecuados que podrían ser utilizados en combinación con al menos un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (II) incluyen la vitamina C, vitamina E, beta-caroteno y otros carotenoides, coenzima Q, 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-N-óxido (también conocido como Tempol), luteína, hidroxitolueno butilado, resveratrol, un análogo de Trolox (PNU-83836-E), y extracto de arándanos.

También se ha mostrado que el uso de ciertos minerales beneficia a los pacientes con degeneraciones maculares y distrofias. Véase, por ejemplo, *Arch. Ophthalmol.*, 119: 1417-1436 (2001). Los ejemplos de minerales adecuados que podrían ser utilizados en combinación con al menos un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II) incluyen minerales que contienen cobre, tales como el óxido cúprico (a modo de ejemplo solamente); minerales que contienen zinc, tales como el óxido de zinc (a modo de ejemplo solamente); y compuestos que contienen selenio.

El uso de ciertos fosfolípidos cargados negativamente también se ha mostrado que beneficia a los pacientes con degeneraciones maculares y distrofias. Véase, por ejemplo, Shaban y Richter, *Biol. Chem.*, 383: 537-45 (2002); Shaban, et al., *Exp. Eye Res.*, 75: 99-108 (2002). Ejemplos de fosfolípidos cargados negativamente adecuados que podrían ser utilizados en combinación con al menos un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II) incluyen cardiolipina y fosfatidilglicerol. En ciertas formas de realización, fosfolípidos cargados positivamente y/o neutros también proporcionan beneficios a los pacientes con degeneraciones y distrofias maculares cuando se utilizan en combinación con compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (II).

El uso de ciertos carotenoides se ha correlacionado con el mantenimiento de la fotoprotección necesaria en las células fotorreceptoras. Los carotenoides son pigmentos de origen natural de amarillo a rojos del grupo terpenoide que se pueden encontrar en las plantas, algas, bacterias y ciertos animales, tales como las aves y los mariscos. Los carotenoides son una gran clase de moléculas en los que se han identificado más de 600 carotenoides naturales. Los carotenoides incluyen hidrocarburos (carotenos) y sus derivados oxigenados, alcohólicos (xantofilas). Incluyen actinoeritrol, astaxantina, cantaxantina, capsantina, capsorrubina, β -8'-apo-carotenal (apo-carotenal), β -12'-apo-carotenal, α -caroteno, β -caroteno, "caroteno" (una mezcla de α - y β -carotenos), γ -carotenos, β -criptoxantina, luteína, licopeno, violeritrina, zeaxantina, y ésteres de sus miembros que contienen grupos hidroxilo o carboxilo. Muchos de los carotenoides existen en la naturaleza como isómeros de las formas *cis* y *trans*, mientras que los compuestos sintéticos con frecuencia son mezclas racémicas.

En los seres humanos, la retina acumula selectivamente dos carotenoides: zeaxantina y luteína. Se cree que estos dos carotenoides ayudan en la protección de la retina, ya que son antioxidantes poderosos y absorben la luz azul. Los estudios con codornices establecen que los grupos criados con dietas deficientes en carotenoides tuvieron retinas con bajas concentraciones de zeaxantina y sufrieron daño de la luz grave, como lo demuestra un número muy elevado de células fotorreceptoras de apoptosis, mientras que el grupo con altas concentraciones de zeaxantina tuvo daños mínimos. Ejemplos de carotenoides adecuados para la combinación con al menos un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II) incluyen luteína y zeaxantina, así como cualquiera de los carotenoides mencionados anteriormente.

Los inductores de óxido nítrico adecuados incluyen compuestos que estimulan NO endógeno o elevan los niveles del factor de relajación endógeno derivado del endotelio (EDRF) in vivo o son sustratos para la sintasa del óxido nítrico. Tales compuestos incluyen, por ejemplo, L-arginina, L-homoarginina, y N-hidroxi-L-arginina, incluyendo sus análogos nitrosados y nitrosilados (por ejemplo, L-arginina nitrosada, L-arginina nitrosilada, N-hidroxi-L-arginina nitrosada, N-hidroxi-L-arginina nitrosilada, L-homoarginina nitrosada y L-homoarginina nitrosilada), los precursores de L-arginina y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos, incluyendo, por ejemplo, citrulina, ornitina, glutamina, lisina, polipéptidos que comprenden al menos uno de estos aminoácidos, inhibidores de la enzima arginasa (por ejemplo, N-hidroxi-L-arginina y el ácido 2(S)-amino-6-boronohexanoico) y los sustratos para la sintasa del óxido nítrico, citoquinas, adenosina, bradiquinina, calreticulina, bisacodilo, y fenolfaleína. EDRF es un factor relajante vascular secretado por el endotelio, y ha sido identificado como óxido nítrico o un derivado estrechamente relacionados del mismo (Palmer et al, *Nature*, 327: 524-526 (1987); Ignarro et al, *Proc Natl Acad. Sci. USA*, 84: 9265-9269 (1987)).

Las estatinas actúan como agentes reductores de lípidos y/o inductores de óxido nítrico adecuados. Además, se ha demostrada una relación entre el uso de estatinas y la aparición o el desarrollo retardado de la degeneración macular. G. McGwin, et al., *British Journal of Ophthalmology*, 87: 1121-25 (2003). Las estatinas pueden por lo tanto proporcionar un beneficio a un paciente que sufre de una condición oftálmica (tales como las degeneraciones y distrofias maculares, y las distrofias retinianas) cuando se administra en combinación con compuestos de la Fórmula (II). Estatinas adecuadas incluyen, a modo de ejemplo solamente, rosuvastatina, pitivastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, compactina, lovastatina, dalvastatina, fluindostatina, atorvastatina, atorvastatina cálcica (que es la sal hemicálcica de atorvastatina), y dihidrocompactina.

En algunas formas de realización, agentes anti-inflamatorios adecuados con los que se utilizan los compuestos de la fórmula (II) incluyen, a modo de ejemplo solamente, la aspirina y otros salicilatos, cromolín, nedocromil, teofilina, zileuton, zafirlukast, montelukast, pranlukast, indometacina, y los inhibidores de la lipoxigenasa; antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (tales como el ibuprofeno y naproxeno); prednisona, dexametasona, inhibidores de la ciclooxigenasa (es decir, inhibidores de la COX-1 y/o de la COX-2 tales como Naproxen™, o Celebrex™); estatinas (a modo de ejemplo solamente, rosuvastatina, pitivastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, compactina, lovastatina, dalvastatina, fluindostatina, atorvastatina, atorvastatina cálcica (que es la sal hemicálcica de atorvastatina), y dihidrocompactina); y esteroides disociados.

En otras formas de realización también se administran inhibidores de metaloproteinasas de matriz adecuadas (MMPs) en combinación con compuestos de fórmula (II) con el fin de tratar afecciones oftálmicas o síntomas asociados con la degeneración macular o de la retina. Se sabe que los MMPs hidrolizan la mayoría de los componentes de la matriz extracelular. Estas proteinasas desempeñan un papel central en muchos procesos biológicos tales como la remodelación normal del tejido, la embriogénesis, la cicatrización de heridas y la angiogénesis. Sin embargo, la expresión excesiva de MMP se ha observado en muchos estados de enfermedad, incluyendo la degeneración macular. Se han identificado muchos MMPs, la mayoría de los cuales son endopeptidasas de zinc de multidominio. Una serie de inhibidores de metaloproteinasas son conocidos (véase, por ejemplo, la revisión de los inhibidores de MMP por Whittaker M. et al., *Chemical Reviews* 99 (9): 2735-2776 (1999)). Ejemplos representativos de inhibidores de MMP incluyen inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMPs) (por ejemplo, TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, o TIMP-4), alfa₂-macroglobulina, tetraciclinas (por ejemplo, tetraciclina, minociclina y doxiciclina), hidroxamatos (por ejemplo, batimastat, MARIMISTAT y TROCADE), compuestos quelantes (por ejemplo, EDTA, cisteína, acetilcisteína, D-penicilamina y las sales de oro), fragmentos sintéticos de MMP, succinilmercaptapurinas, fosfonamidatos y ácidos hidroxamínicos. Ejemplos de inhibidores de MMP que se utilizan en combinación con los compuestos de la fórmula (II) incluyen, a modo de ejemplo solamente, cualquiera de los inhibidores mencionados anteriormente.

El uso de fármacos antiangiogénicos o fármacos anti-VEGF también se ha mostrado que proporciona un beneficio para los pacientes con degeneraciones y distrofias maculares. Ejemplos de fármacos antiangiogénicos o anti-VEGF adecuados que podrían ser utilizados en combinación con al menos un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (II) incluyen Rhufab V2 (Lucentis™), triptofanil-ARNt-sintetasa (TrpRS), Eye001 (aptámero pegilado anti-VEGF), escualamina, Retaane™ de 15 mg (acetato de anecortave para suspensión como depot; Alcon, Inc.), combretastatina A4 profármaco (CA4P), Macugen™, Mifeprex™ (mifepristona-ru486), acetónido de triamcinolona de subtenon, acetónido de triamcinolona intravítrea cristalina, Prinomastat (AG3340 - inhibidor sintético de metaloproteinasas de matriz, Pfizer), acetónido de fluocinolona (incluyendo el implante intraocular de fluocinolona, Bausch & Lomb/Control Delivery Systems), inhibidores de VEGFR (Sugen) y VEGF-Trap (Regeneron/Aventis). El resveratrol, que puede ser extraído de las nueces o las pieles de uvas rojas, ha demostrado actividad anti-

angiogénica y en algunas formas de realización, se utiliza como el segundo agente o agente adicional para las terapias de combinación descritas en el presente documento. Además, se espera que otros compuestos de trans-estilbeno exhiban actividad similar.

Otras terapias farmacéuticas que han sido utilizadas para aliviar el deterioro visual se usan opcionalmente en combinación con al menos un compuesto de la Fórmula (II). Tales tratamientos incluyen, pero no se limitan a agentes tales como Visudyne™ con el uso de un láser no térmico, PKC 412, Endovion (NeuroSearch A/S), factores neurotróficos, incluyendo a modo de ejemplo el factor neurotrófico derivado del glial y factor neurotrófico ciliar, diatazem, dorzolamida, Phototrop, 9-cis-retinal, medicación para los ojos (incluyendo la terapia Echo) incluyendo yoduro de fosfolina o ecotiofato o inhibidores de la anhidrasa carbónica, AE-941 (Aeterna Laboratories, Inc.), Sirna-027 (Sirna Therapeutics, Inc.), pegaptanib (NeXstar Pharmaceuticals/Gilead Sciences), neurotrofinas (incluyendo, a modo de ejemplo solamente, NT-4/5, Genentech), Cand5 (Acuity Pharmaceuticals), ranibizumab (Genentech), INS-37217 (Inspire Pharmaceuticals), antagonistas de integrina (incluidos los de Jerini AG y Abbott Laboratories), EG-3306 (Ark Therapeutics Ltd.), BDM-E (BioDiem Ltd.), talidomida (tal como se utiliza, por ejemplo, por EntreMed, Inc.), cardiotrofina-1 (Genentech), 2-metoxiestradiol (Allergan/Oculex), DL-8234 (Toray Industries), NTC-200 (Neurotech), tetratiomolibdato (Universidad de Michigan), LYN-002 (Lynkeus Biotech), compuesto de microalgas (Aquasearch/Albany, Mera Pharmaceuticals), D-9120 (Celltech Group plc), ATX-S10 (Hamamatsu Photonics), TGF-beta 2 (Genzyme/Celtrix), inhibidores de la tirosina quinasa (Allergan, SUGEN, Pfizer), NX-278-L (NeXstar Pharmaceuticals/Gilead Sciences), Opt-24 (OPTIS France SA), neuroprotectores de las células ganglionares de la retina (Cogent Neurosciences), derivados de N-nitropirazol (Texas A & M University System), KP-102 (Krenitsky Pharmaceuticals), y ciclosporina A. Véase la publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos N° 20040092435.

En cualquier caso, en algunas formas de realización, los agentes terapéuticos múltiples (uno de los cuales es uno de los compuestos descritos en este documento) se administran en cualquier orden o incluso simultáneamente. En ciertas formas de realización, si simultáneamente, los agentes terapéuticos múltiples se proporcionan en una sola forma, unificada, o en múltiples formas (a modo de ejemplo solamente, ya sea como una sola pastilla o como dos pastillas separadas). En algunas formas de realización, uno de los agentes terapéuticos se da en dosis múltiples, o ambos se dan como dosis múltiples. Si no simultáneamente, en algunas formas de realización, el tiempo entre las dosis múltiples puede variar desde más de cero semanas a menos de cuatro semanas. Además, los métodos de combinación, composiciones y formulaciones no se limitan al uso de sólo dos agentes; se ha anticipado el uso de múltiples combinaciones terapéuticas. A modo de ejemplo solamente, en algunas formas de realización, un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II) está provisto de al menos un antioxidante y al menos un fosfolípido con carga negativa; o un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II) está provisto de al menos un antioxidante y al menos un inductor de la producción de óxido nítrico; o un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II) está provisto de al menos un inductor de producción de óxido nítrico y por lo menos un fosfolípido con carga negativa; y etcétera.

En algunas formas de realización, los compuestos de Fórmula (II) también se utilizan en combinación con procedimientos que proporcionan un beneficio adicional o sinérgico al paciente. Procedimientos conocidos, propuestos o considerados para aliviar el deterioro visual incluyen, pero no se limitan a la 'translocación retinal limitada', la terapia fotodinámica (incluyendo, a modo de ejemplo solamente, TFD dirigida a los receptores, Bristol-Myers Squibb, Co.; porfímero sódico para inyección con TFD; verteporfina, QLT Inc.; rostoporfina con TFD, Miravent Medical Technologies; talaporfina sódica con TFD, Nippon Petroleum; lutecio motexafin, Pharmacyclics, Inc.), oligonucleótidos antisentido (incluyendo, a modo de ejemplo, los productos probados por Novagali Pharma SA e ISIS-13650, Isis Pharmaceuticals), la fotocoagulación con láser, la laserización de drusas, la cirugía del agujero macular, la cirugía de translocación macular, telescopios en miniatura implantables, Phi-Motion Angiografía (también conocida como terapia de micro-láser y tratamiento de vasos nutricios), terapia de haces de protones, terapia de microestimulación, cirugía de desprendimiento de retina y vítreo, hebilla escleral, Cirugía submacular, termoterapia transpupilar, terapia de Fotosistema I, el uso de ARN de interferencia (ARNi), reoféresis extracorpórea (también conocida como la filtración de membrana diferencial y reoterapia), la implantación de un microchip, terapia con células madre, terapia de reemplazo de genes, terapia de gen de ribozima (incluyendo la terapia génica para el elemento de respuesta a la hipoxia, Oxford Biomedica; Lentipak, Genetix; PDEF terapia génica, GenVec), trasplante de células fotorreceptoras/de la retina (incluyendo las células epiteliales de la retina trasplantables, Diacrin, Inc.; trasplante de células de la retina, Cell Genesys, Inc.), y la acupuntura.

En otras formas de realización, combinaciones adicionales que se utilizan para beneficiar a un individuo incluyen el uso de pruebas genéticas para determinar si ese individuo es portador de un gen mutante que se correlaciona con ciertas afecciones oftálmicas. A modo de ejemplo únicamente, se cree que los defectos en el gen humano ABCA4 están asociados con cinco fenotipos distintos de la retina incluyendo la enfermedad de Stargardt, distrofia de conos y bastones, degeneración macular relacionada con la edad y retinitis pigmentosa. Véase, por ejemplo, Allikmets *et al.*, *Science*, 277: 1805-1807 (1997); Lewis *et al.*, *Am. J. Hum. Genet.*, 64: 422-34 (1999); Stone *et al.*, *Nature Genetics*, 20: 328-29 (1998); Allikmets, *Am. J. Hum. Gen.*, 67:793-799 (2000); Klevering, *et al.*, *Ophthalmology*, 111:546-553 (2004). Además, una forma autosómica dominante de la enfermedad de Stargardt es causada por mutaciones en el gen *ELOV4*. Véase Karan, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* (2005). Se espera que los pacientes que poseen cualquiera

de estas mutaciones encuentren un beneficio terapéutico y/o profiláctico en los métodos descritos en el presente documento.

En algunas formas de realización, los compuestos de la Fórmula (II) u otros agentes que producen la reducción de los niveles de retinol del suero se administran opcionalmente con (antes de, durante o después) agentes para tratar o aliviar los efectos secundarios derivados de la reducción del retinol del suero. Tales efectos secundarios incluyen la piel seca y el ojo seco. Consecuentemente, los agentes que alivian o tratan tanto la piel seca como el ojo seco son administrados con los compuestos de la fórmula (II) y otros agentes que reducen los niveles de retinol del suero.

Ejemplos ilustrativos

Los siguientes ejemplos proporcionan métodos ilustrativos para probar la eficacia y la seguridad de los compuestos de la Fórmula (II).

Ejemplo 1. La diabetes que surge espontáneamente en el ratón *Ins2Akita*/+ se debe a una mutación puntual que interrumpe el plegamiento correcto de la proteína de insulina madura. Esta mutación conduce a la hiperglucemia y la hipoinsulinemia en ratones heterocigotos a las 4 semanas. Además de un aumento de la permeabilidad vascular de la retina y un aumento en los capilares acelulares, los ratones *Ins2Akita*/+ demuestran adelgazamiento de la capa plexiforme interna y capas nucleares internas, y una disminución en el número de cuerpos celulares en la capa de células ganglionares de la retina (GCL). La presencia de caspasa-3 activa en la GCL después de 4 semanas de la hiperglucemia es consistente con la muerte celular por apoptosis.

Análisis de ratones *Ins2Akita*/+ han revelado biomarcadores de estrés oxidativo (hidroxinonenal y nitrotirosina) y niveles elevados de factores que median la permeabilidad (p38 MAPK y VEGF). La patología de la retina documentada y la presencia de factores angiogénicos hace de los ratones *Ins2Akita*/+ un modelo apropiado para examinar las propiedades anti-angiogénicas de HPR.

HPR es un derivado del ácido retinoico que media la muerte celular por apoptosis en líneas celulares oncogénicas y transformadas. Las investigaciones de las propiedades angiogénicas de HPR en modelos de patofisiología "natural" no se han publicado anteriormente. En este ejemplo, los estudios fueron diseñados para evaluar los efectos de HPR en la patología retiniana en el ratón *Ins2Akita*/+ diabético.

Camadas de *Ins2Akita* (de 2-5 meses de edad) se dividieron en dos grupos. Un grupo recibió una dieta de roedores especializada que contenía HPR (0,1%, p/p). El segundo grupo recibió una comida para roedores que no fue suplementada con HPR. Los ratones ingirieron estas dietas *ad libitum* durante 3 meses (excepto donde se indique). Los niveles de retinol y de glucosa sérica fueron controlados regularmente durante todo el período de tratamiento. Al final del período de tratamiento, los ratones fueron sacrificados y se prepararon oculares para los análisis bioquímicos e inmunohistoquímicos.

Como se muestra en la Figura 1, los ratones *Ins2Akita*/+ fueron alimentados ya sea una dieta de control o una dieta suplementada con HPR como se describe en los métodos. Se muestran los niveles séricos de retinol en 30 días (panel A) y glucosa a intervalos de 7 días (panel B). La línea de puntos en el panel B indica los niveles promedio de glucosa en ratones de tipo silvestre.

Como se muestra en la Figura 2, las secciones de tejido arriba muestran tinción de toluidina azul (paneles A-C) e inmunorreactividad RAGE (paneles D-F). Los paneles A y D son de ratones *Ins2Akita*/+ alimentados con la dieta control. Los paneles B y E son de ratones *Ins2Akita*/+ alimentados con la dieta suplementada con HPR. Los paneles C y F son de ratones de tipo silvestre de la misma edad. Las flechas en los paneles A y D muestran la interrupción de GCL y la inmunorreactividad RAGE. Mientras tanto, GCLs en ratones tratados con HPR están bien conservadas y muestran muy poca inmunorreactividad RAGE.

Como se muestra en la Figura 3, secciones de tejido de ratones *Ins2Akita*/+ alimentados con la dieta control (panel A) o la dieta suplementada con HPR (panel B) y ratones de tipo silvestre de la misma edad (grupo C), se probaron para la inmunorreactividad AGE. Los ratones *Ins2Akita*/+ alimentados con la dieta control mostraron una acumulación masiva de AGEs en toda la retina. La inmunorreactividad AGE se reduce significativamente en los ratones tratados con HPR. Como se muestra en la Figura 4, los ratones *Ins2Akita*/+ fueron alimentados ya sea la dieta de control (panel A) o la dieta suplementada con HPR (panel B). Secciones de tejido de estos ratones se ensayaron para p38 MAPK fosforilado, un mediador de la muerte celular apoptótica. Los ratones *Ins2Akita*/+ alimentados con la dieta control mostraron una inmunorreactividad pronunciada dentro de los núcleos de células RPE (véase el inserto de la imagen confocal de alta magnificación en el panel A). En marcado contraste, la inmunorreactividad de p38 MAPK fue apenas detectable en el RPE de los ratones tratados con HPR (panel B) y la inserción.

Como se muestra en la Figura 5, los ratones *Ins2Akita*/+ alimentados con la dieta control mostraron una expresión de VEGF difusa y generalizada en la retina (panel A). Mientras tanto, los ratones *Ins2Akita*/+ alimentados con la dieta suplementada con HPR mostraron una expresión de VEGF drásticamente reducida en todas las sub-capas de la retina (panel B). Notablemente, la capa de células ganglionares y las capas de capa nuclear interna en ratones tratados con HPR muestran notable conservación.

De este estudio, se concluye que (a) HPR reduce significativamente el RBP-retinol en el suero pero no tiene ningún efecto en la hiperglucemia en el ratón *Ins2Akita*+/+ diabético; (b) el tratamiento con HPR reduce la expresión de AGEs/RAGEs en la retina y preserva la integridad de la capa de células ganglionares; y (c) el tratamiento con HPR reduce potentemente la muerte celular mediada por p38 MAPK en el RPE y regula a la baja la expresión de VEGF.

5 Ejemplo 2

Nos dispusimos a probar directamente las propiedades angiogénicas de HPR en tres modelos diferentes de angiogénesis ocular. En el primero, se indujo la angiogénesis *in vitro* mediante la exposición de células de la retina humanas primarias endoteliales microvasculares a factores de crecimiento en el ensayo de formación de tubos. En segundo lugar, utilizamos gránulos de liberación lenta que contienen el factor de crecimiento para inducir la angiogénesis en el ensayo de microbolsa corneal. A continuación, nos fijamos en el efecto del tratamiento de HPR en la angiogénesis en un modelo animal transgénico de neovascularización retiniana de inicio temprano, el ratón de caída (knockout) del receptor de lipoproteína de muy baja densidad (VLDLR) (*vldlr*^{-/-}). Hemos encontrado que, en tres modelos diferentes de angiogénesis ocular, el tratamiento de HPR resultó en una reducción potente de la angiogénesis.

Como se muestra en la Figura 6, células endoteliales microvasculares de la retina humana fueron colocadas en medio de suero reducido (MFB: 0,5% de FBS, 0,1% de BSA en medio MCDB131) durante la noche antes de la siembra en el extracto de membrana basal (BME) Cultrex™. En experimentos paralelos, las células fueron pretratadas con VEGF (10 ng/ml) y HPR (10 mM), respectivamente. Después las células se colocaron en placas en 0,1% de FBS o 0,1% FBS-10 mM HPR. Figura 6: la formación del tubo se redujo en presencia de HPR (B, D, F), indicando que HPR aminora la angiogénesis mediada por el factor de crecimiento.

Como se muestra en la Figura 7, ratones Balb/c de tipo silvestre fueron alimentados ya sea una dieta de control o una dieta suplementada con 0,1% (p/p) de HPR ad libitum durante 8 semanas. Al final de este período, pelets estandarizadas de liberación lenta que contenían bFGF (~ 80 ng/pelet) se insertaron quirúrgicamente en las córneas normalmente avasculares de los ratones en el estudio. Pelets en blanco fueron implantadas en el ojo izquierdo. La formación de vasos fue evaluada 5 días más tarde, cuando los ratones fueron perfundidos con FITC-dextrano y los ojos fueron enucleados y se fotografiaron. Figura 7: Imágenes de campo claro (AF) y fluorescencia (GL) que muestran el crecimiento de vasos (flechas) y la ubicación aproximada de las pelets (óvalos). Se observó una fuerte respuesta angiogénica en los ratones alimentados con la dieta control (flechas, B, E, H, K). Sin embargo, se observó una reducción notable (C, F, I, L) en ratones tratados con HPR lo que indica que HPR inhibe potentemente los efectos pro-angiogénicos de bFGF.

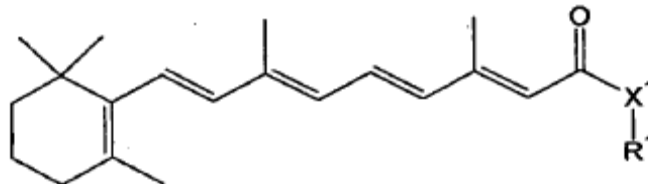
Como se muestra en la Figura 8, los ratones VLDLR^{-/-} knockout presentan profunda neovascularización subretiniana que se manifiesta como fuga vascular en la retina. Los ratones VLDLR^{-/-} fueron alimentados ya sea una dieta de control o una dieta complementada con 0,1% (p/p) de HPR ad libitum durante 8 semanas. La cantidad de pérdida vascular se evaluó entonces en soportes planos de la retina después de la perfusión de FITC-dextrano. Figura 8: El tratamiento con HPR condujo a una reducción significativa en la cantidad de fuga vascular de la retina (flechas, D, E, F) en los ratones *vldlr*^{-/-}.

Los resultados del presente estudio demuestran claramente que HPR no aumenta o exacerba la patología retiniana mediada por el factor de crecimiento. HPR inhibe potentemente la neovascularización inducida por el factor de crecimiento y parece mejorar la fuga vascular en un modelo de ratón de angiogénesis de la retina. Por lo tanto, concluimos que HPR tiene un efecto predominantemente anti-angiogénico, o, como mínimo, un efecto angiostático, en cada uno de los modelos probados.

Todos los métodos descritos y reivindicados en el presente documento pueden realizarse y ejecutarse sin experimentación excesiva a la luz de la presente descripción. Variaciones pueden ser aplicadas a los métodos y en las etapas o en la secuencia de etapas del método descrito en este documento sin apartarse del concepto, espíritu y alcance de la invención. Más específicamente, será evidente que ciertos agentes que están tanto química como fisiológicamente relacionados pueden ser sustituidos por los agentes descritos en este documento, mientras que se lograrían los mismos o similares resultados. Todos los tales sustitutos y modificaciones similares evidentes para los expertos en la técnica se consideran dentro del espíritu, alcance y concepto de la invención como se define por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (II), para su uso en el tratamiento del glaucoma, hipertensión ocular o una combinación de los mismos; en un ser humano, en donde el compuesto de la fórmula (II) tiene la estructura



5 en donde X¹ se selecciona del grupo que consiste en NR², O, S, CHR²; R¹ es (CHR²)_x-L¹-R³, en el que x es 0, 1, 2, o 3; L¹ es un enlace sencillo o -C(O)-; R² es un resto seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₄), F, fluoroalquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), -C(O)OH,

10 -C(O)-NH₂, -alquilamina(C₁-C₄), -C(O)-alquilo(C₁-C₄), -C(O)-fluoroalquilo(C₁-C₄), -C(O)-alquilamina(C₁-C₄), y -C(O)-alcoxi(C₁-C₄); y R³ es H o un resto seleccionado del grupo que consiste en alqueno(C₂-C₇), alquino(C₂-C₇), arilo, cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalqueno(C₅-C₇), y un heterociclo, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados; con la condición de que R³ no es H cuando x es 0 y L¹ un enlace sencillo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto para su uso como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el compuesto es 4-metoxifenilretinamida.

15 3. Un compuesto para su uso como se reivindica en la reivindicación 1, en donde x es 0.

4. Un compuesto para su uso como se reivindica en la reivindicación 3, en donde R³ es un arilo opcionalmente sustituido.

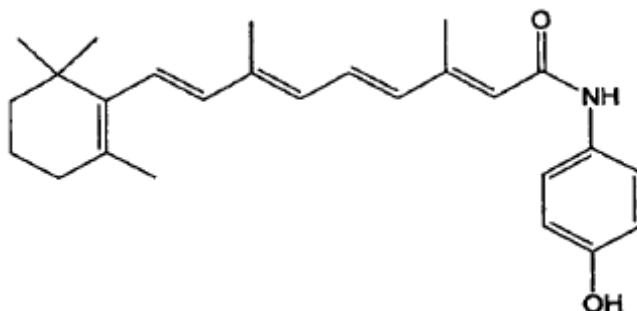
5. Un compuesto para su uso como se reivindica en la reivindicación 4, en donde X¹ es NH.

20 6. Un compuesto para su uso como se reivindica en la reivindicación 5, en donde el grupo arilo tiene un sustituyente.

7. Un compuesto para su uso como se reivindica en la reivindicación 6, donde el sustituyente es un resto seleccionado del grupo que consiste en halógeno, OH, O-alquilo(C₁-C₄), NHalquilo(C₁-C₄), Ofluoroalquilo(C₁-C₄), y N[alquilo(C₁-C₄)]₂.

8. Un compuesto para su uso como se reivindica en la reivindicación 7, en donde el sustituyente es OH.

25 9. Un compuesto para su uso como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el compuesto es



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto para su uso como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el compuesto es 4-hidroxifenilretinamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 11. Un compuesto para su uso como se reivindica en la reivindicación 1, en donde la cantidad eficaz del compuesto es sistémicamente administrada a seres humanos.

12. Un compuesto para su uso como se reivindica en la reivindicación 11, en donde la cantidad eficaz del compuesto es administrada por vía oral a un ser humano, por ejemplo como múltiples administraciones de la cantidad eficaz del compuesto.

13. Un compuesto para su uso como se reivindica en la reivindicación 1, que además comprende administrar al menos un agente adicional seleccionado del grupo que consiste en un inductor de la producción de ácido nítrico, un agente antiinflamatorio, un antioxidante fisiológicamente aceptable, un mineral fisiológicamente aceptable, un fosfolípido cargado negativamente, un carotenoide, una estatina, un fármaco antiangiogénico, un inhibidor de metaloproteínasa de matriz, resveratrol y otros compuestos de trans-estilbeno y ácido 13-*cis*-retinoico.
- 5 14. Un compuesto para su uso como se reivindica en la reivindicación 1, que es 4-oxo fenretinida.

FIGURA 1

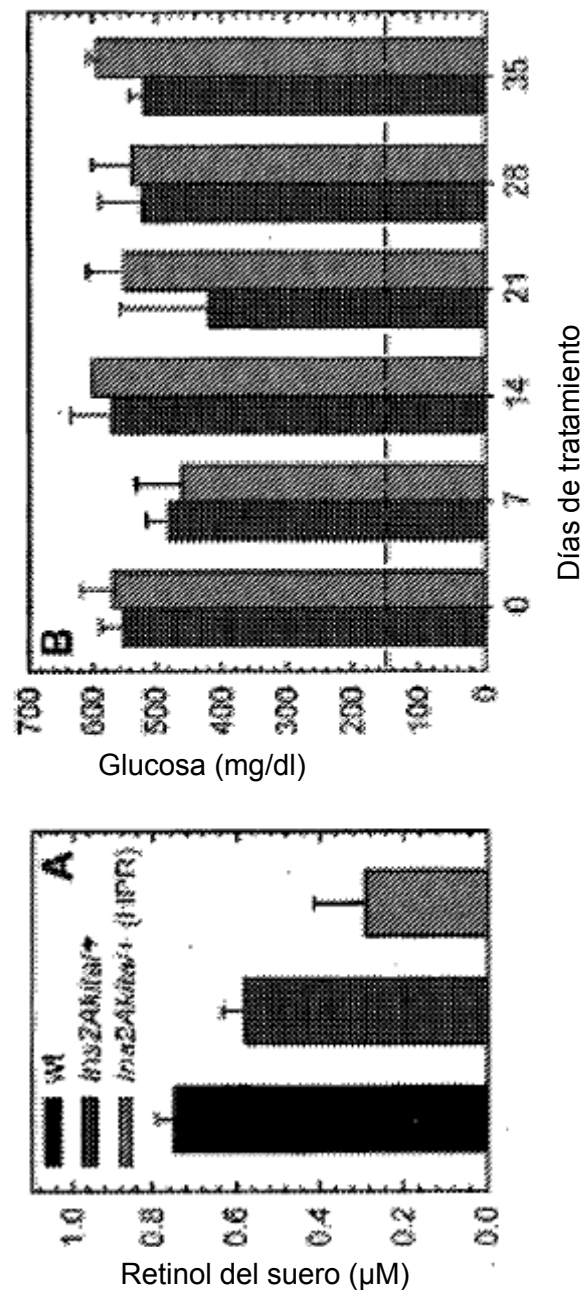


FIGURA 2

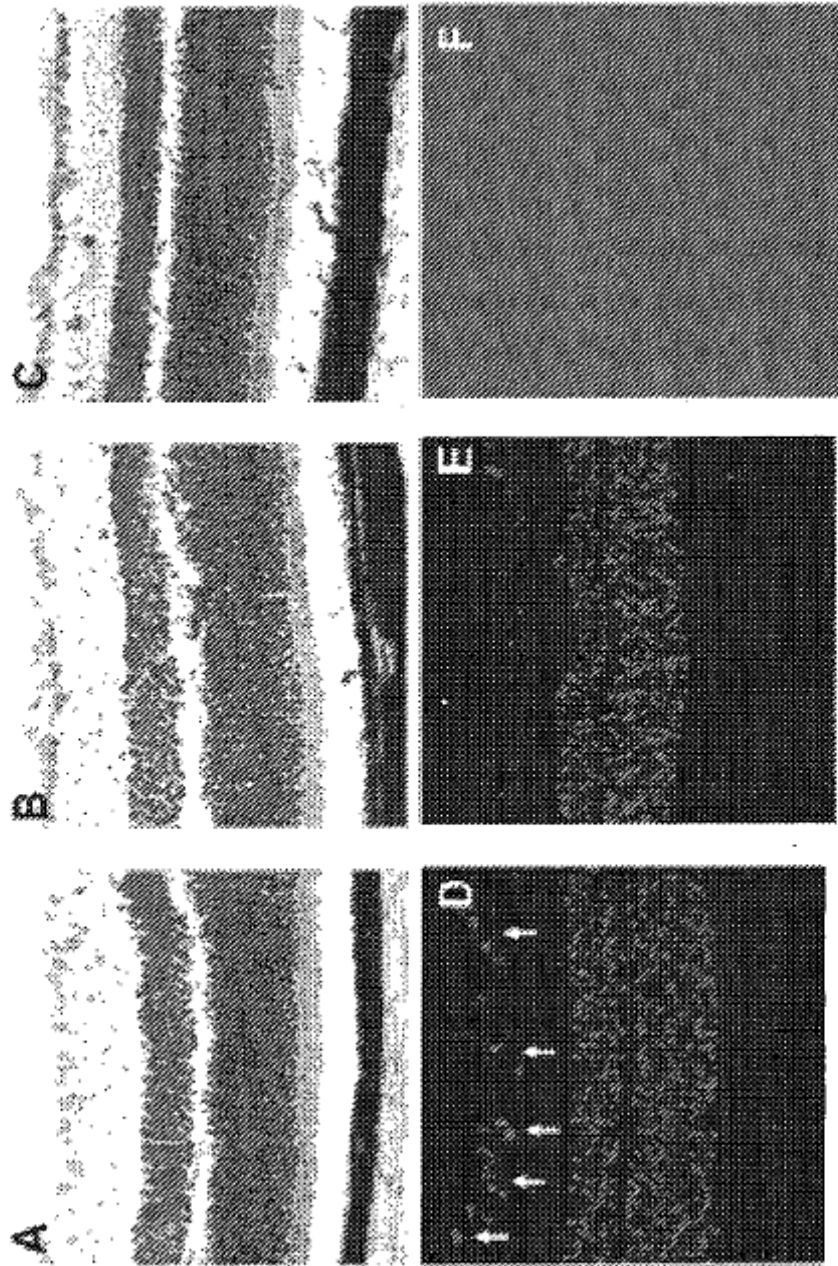


FIGURA 3

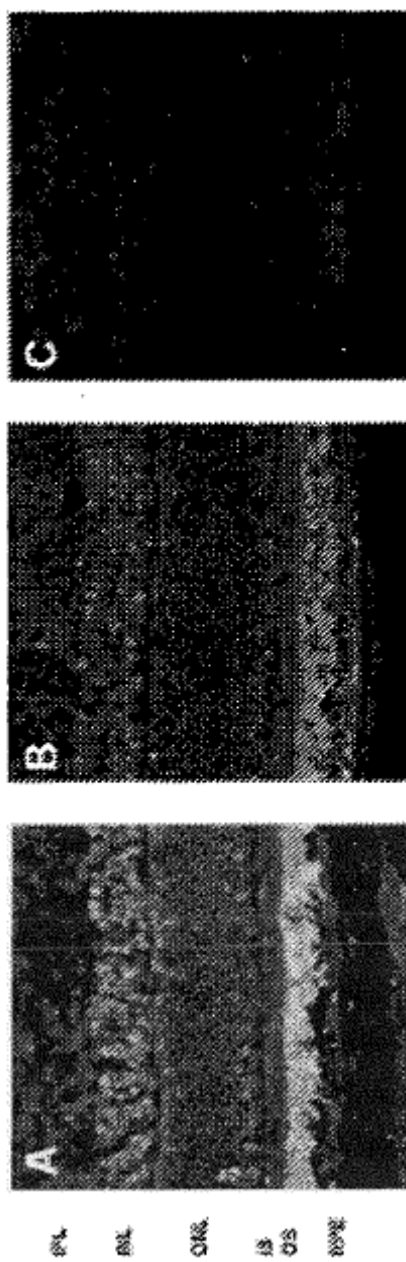


FIGURA 4

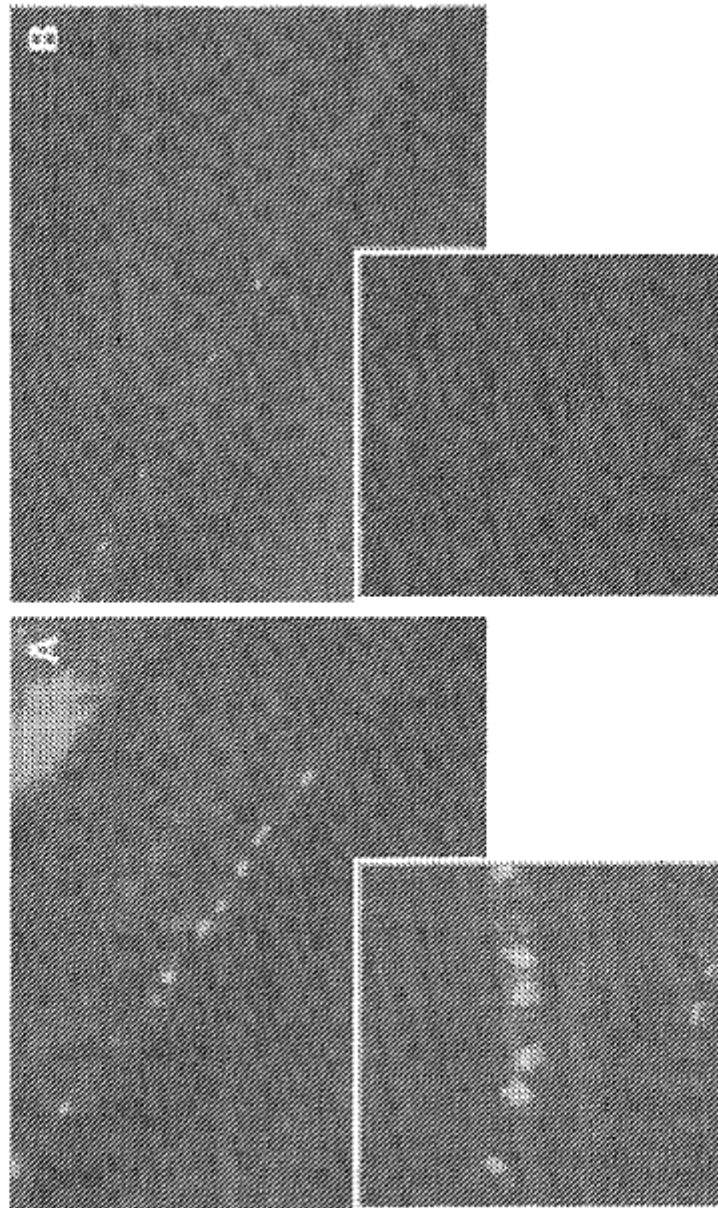


FIGURA 5

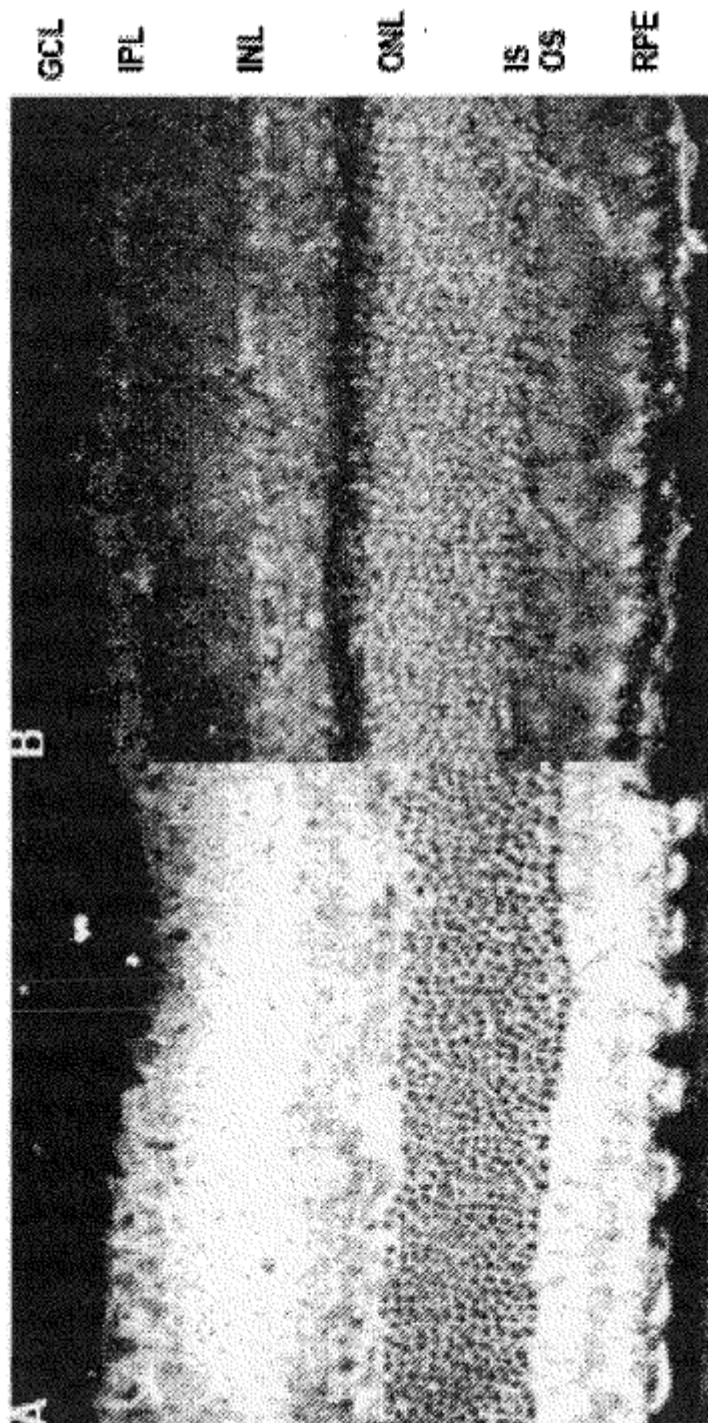


FIGURA 6

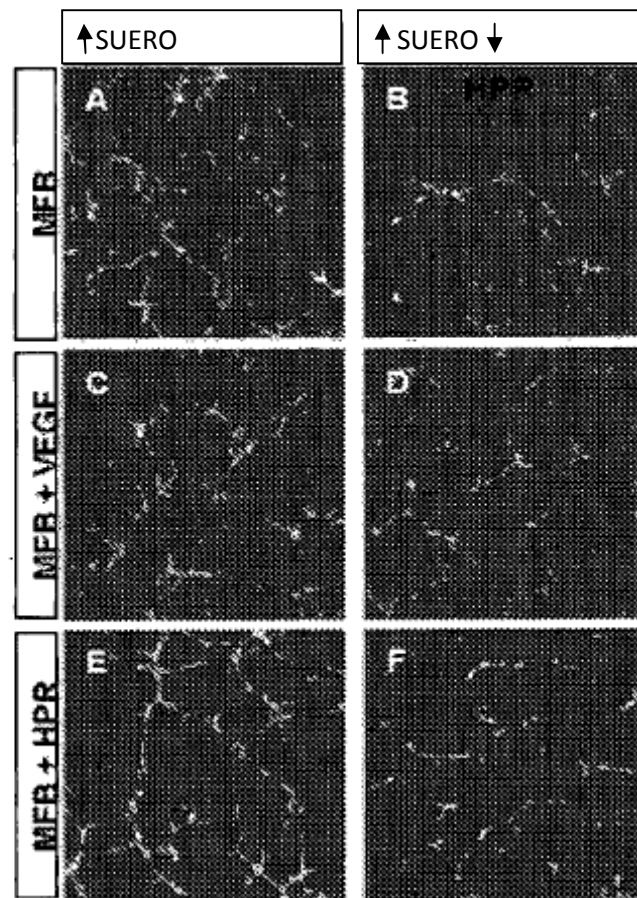


FIGURA 7

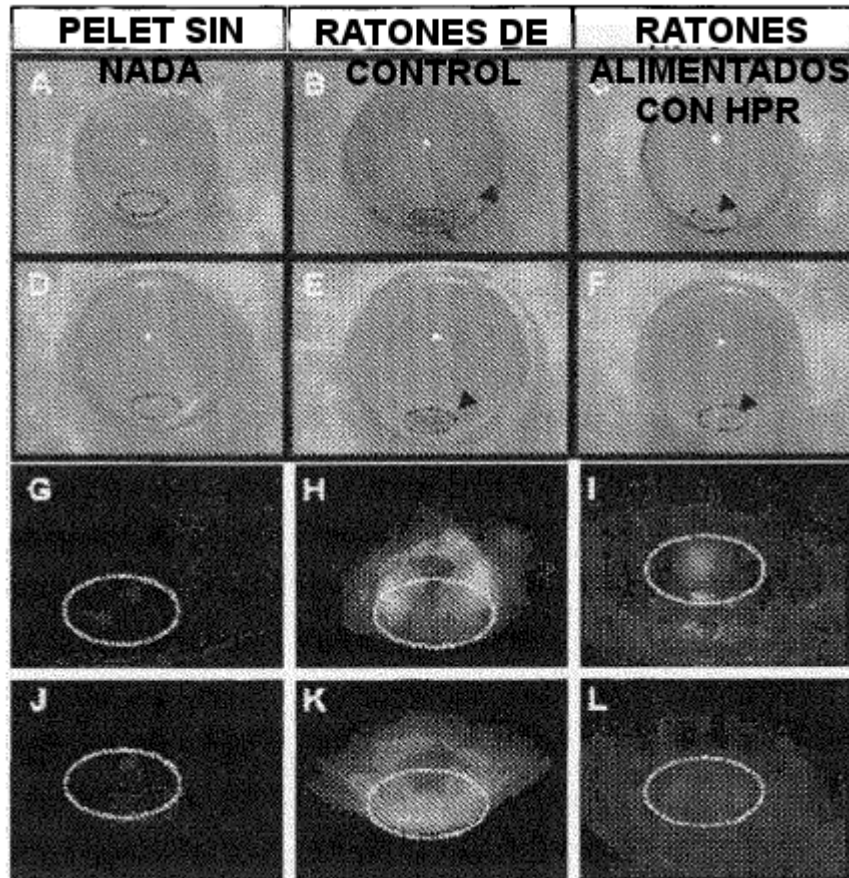


FIGURA 8

