

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 598 277**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4965 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.05.2006 E 12173008 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.07.2016 EP 2508182**

54 Título: **Hidralazina para su uso en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad**

30 Prioridad:

12.05.2005 US 680998 P

24.02.2006 US 776426 P

03.05.2006 US 416773

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

26.01.2017

73 Titular/es:

**THE TEXAS A&M UNIVERSITY SYSTEM (100.0%)
707 Texas Avenue, Building A, Suite 201
College Station, TX 77840, US**

72 Inventor/es:

CHIOU, GEORGE C.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 598 277 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

Hidralazina para su uso en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad

Campo de la invención

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Estados Unidos n.º 60/680.998 presentada el 05/12/2005, y la Solicitud Provisional de Estados Unidos n.º 60/776.426, Presentada el 02/24/2006.

Campo de la invención

10 La presente invención se define en las reivindicaciones y se refiere en general a composiciones y procedimientos de uso terapéutico. La invención se expone en las reivindicaciones adjuntas. Las realizaciones de la descripción que no entran dentro del ámbito de dichas reivindicaciones se proporcionan solamente con fines ilustrativos y no forman parte de la presente invención. La invención se refiere al campo de la salud de los ojos. La invención se refiere a la prevención y el tratamiento de la degeneración macular mediante la administración de compuestos descritos en el presente documento. La invención se refiere a composiciones y procedimientos para mejorar la visión.

Antecedentes

15 El envejecimiento es un procedimiento crónico que causa la degeneración de las células, tejidos y órganos, incluyendo los vasos sanguíneos de la coroides, las células del epitelio pigmentario de la retina (CEPR) y la membrana de Bruch del ojo. El envejecimiento arteriosclerótico cambia los vasos sanguíneos de la coroides, en particular el corio-capilaris macular con una disminución en el flujo de sangre total de la membrana capilar. Como resultado, el epitelio pigmentario de la retina comienza a acumular lipofuscina, altera la forma celular, la densidad, la pigmentación, la actividad lisosomal y la formación de matriz extracelular. Poco a poco, la membrana de Bruch muestra engrosamiento y la disminución de la permeabilidad, lo que resulta en su rotura que permite que aparezca
20 la neovascularización coroidea (NVC) que en última instancia resulta en la degeneración macular y la ceguera relacionada con la edad. Por lo tanto, hay una necesidad de identificar agentes que impidan la neovascularización coroidea.

25 El objeto reivindicado de la invención comprende una composición que comprende hidralazina o una de sus sales para su uso en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE).

30 Friedman, British J Ophthal, 88 (2): 161-163 (2004) es una actualización del modelo vascular de la DMAE en el que el modelo sostiene que la DMAE es una enfermedad vascular que se caracteriza por el deterioro de la perfusión coroidea. Basado en el modelo vascular, el autor sugiere la investigación de agentes utilizados para el tratamiento de la aterosclerosis en el tratamiento de la DMAE. Zou y col., Int J Ophthal, 5 (1): 8-18 (2005) es una revisión de las opciones de tratamiento para la DMAE, incluyendo tratamientos físicos y farmacológicos. Según este documento "se han analizado tratamientos farmacológicos con un éxito limitado". Nathanson y col., J Pharm Exp Ther, 260 (3): 956-965 (1992) analiza nitrovasodilatadores tales como la hidralazina para su uso en la alteración de la presión intraocular (PIO). Dicho documento no hace mención de la DMAE y en su lugar analiza la reducción de la PIO. Chiou, J Ocular Pharm Ther, 17 (2): 189-198 (2001) es una revisión de los efectos del óxido nítrico en varias enfermedades oculares, incluyendo la DMAE. Chiou, J Ocular Pharm Ther, 17 (2): 189-198 (2001) no menciona el uso de hidralazina para el tratamiento de la DMAE.

35 Ninguno de los cuatro documentos mencionados anteriores enseña el uso de hidralazina específicamente para el tratamiento de la DMAE:

Sumario de la invención

40 La presente invención se define en las reivindicaciones y se refiere en general a composiciones y procedimientos de uso terapéutico. La invención se refiere al campo de la salud de los ojos. La invención se refiere a la prevención y el tratamiento de la degeneración macular mediante la administración de compuestos descritos en el presente documento. La invención se refiere a composiciones y procedimientos para mejorar la visión.

45 La isquemia del flujo sanguíneo coroidal es una de las principales causas de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE). Por lo tanto, se han descubierto agentes para prevenir la formación de DMAE mediante el aumento del flujo sanguíneo coroidal, medido con la técnica de micro-esfera de color, la recuperación de la función de la retina después de lesión isquémica, y la inhibición de la neovascularización coroidea en un modelo de rata tratada con láser. Estos agentes incluyen: agentes hipotensores, tales como la hidralazina, el guanabenzano, y el D-timolol; flavonoides, tales como la apigenina, la naringenina, la quercetina, y el flavon; y N-nitropirazoles y C-nitro-pirazoles, tales como DN6, DN7, DN13, y DC-5. Puesto que la reducción de la neovascularización coroidea (NVC) sirve como mecanismo principal para prevenir/tratar la DMAE, los agentes, como se demuestra en el presente documento, previenen la DMAE mediante la prevención o la reducción de la NVC.

55 La invención se refiere a procedimientos de identificación de un compuesto capaz de tratar una enfermedad ocular, preferentemente la degeneración macular, utilizando el procedimiento descrito en este documento. Los procedimientos preferidos incluyen proporcionar una lesión isquémica, medir la recuperación de la función de la retina, y correlacionar la inhibición de la neovascularización de un compuesto eficaz para prevenir o tratar

enfermedades de los ojos.

5 La cantidad eficaz del agente puede estar entre 0,1 y 250 mg/kg de peso del paciente, dependiendo de la cantidad de agente activo requerido y como se enseña en el presente documento. El agente se puede adaptar para su administración por vía oral, parenteral, intravenosa, tópica, intracamerar o intraocular. El agente se puede proporcionar en forma seca, por ejemplo, liofilizado y se puede resuspender utilizando, por ejemplo, solución salina, solución salina tamponada y similares. El agente se puede combinar con un vehículo adecuado, por ejemplo, un polímero aniónico mucomimético; un polisacárido gelificante; un substrato portador de fármacos finamente dividido; un aceite mineral; una vaselina líquida; una vaselina blanca; un propilenglicol; un polioxietileno; un polioxipropileno; una cera emulsionante; agua y sus mezclas y combinaciones.

10 La presente descripción también incluye un procedimiento para tratar, prevenir o gestionar la degeneración macular asociada a la edad mediante la administración a un sujeto que los necesite de una composición que incluye una cantidad eficaz de un agente que aumenta el flujo sanguíneo coroidal. Generalmente, la composición se puede administrar después de la aparición de un evento de trauma isquémico agudo, se puede utilizar antes de que los síntomas sean visible o detectable, durante y/o después de un trauma isquémico.

15 El sujeto puede ser cualquier mamífero, por ejemplo, el sujeto puede ser un ser humano. La cantidad eficaz del agente para el tratamiento previo, tratamiento o incluso el tratamiento post-operatorio (cuando se utiliza en conjunción con la intervención física y/u otra terapia farmacológica) se puede determinar midiendo uno o más de las funciones de la retina y/o de la coroides durante la recuperación después de una lesión isquémica. En función de los uno o más agentes seleccionados para el tratamiento, estos se pueden proporcionar para maximizar la eficacia del agente, por ejemplo, la cantidad eficaz del agente puede estar entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 250 mg/kg dependiendo de las necesidades actuales y futuras del paciente para su tratamiento.

20 La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto diagnosticado con o en riesgo de degeneración macular y ii) una composición que comprende compuestos descritos en este documento o una de sus sales y sus derivados sustituidos y no sustituidos que funcionan para disminuir la neovascularización coroidea y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto. Dicha enfermedad de los ojos puede ser la degeneración macular asociada a la edad. Dicho sujeto puede ser un ser humano. Dicha administración puede ser por vía tópica en el ojo. Dicha sal puede ser una sal de clorhidrato. Dicha composición puede ser una solución líquida.

25 La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto que presenta un síntoma de degeneración macular. Dicha administración puede causar una reducción en dicho síntoma y ii) se proporciona una composición que comprende compuestos descritos en este documento o una de sus sales y de sus derivados sustituidos y no sustituidos que funcionan para disminuir la neovascularización coroidea y 2) dicho compuesto se administra a dicho sujeto. Dicha enfermedad de los ojos puede ser la degeneración macular asociada a la edad. Dicho sujeto puede ser un ser humano. Dicha administración puede ser por vía tópica en el ojo. Dicha sal puede ser una sal de clorhidrato. Dicha composición puede ser una solución líquida.

30 La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto que presenta un síntoma de degeneración macular, y dicha administración puede causar una reducción en dicho síntoma y ii) una composición que comprende tetrametilpirazina o una de sus sales y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto. Dicha degeneración macular puede estar asociada a la edad. Dicho sujeto puede ser un ser humano. Dicha administración puede ser por vía tópica en el ojo. Dicha sal puede ser una sal de clorhidrato. Dicha composición puede ser una solución líquida.

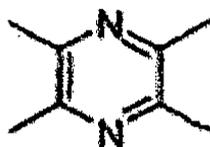
35 La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto diagnosticado o en riesgo de degeneración macular y ii) una composición que comprende tetrametilpirazina o una de sus sales y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto. Dicha degeneración macular puede estar asociada a la edad. Dicho sujeto puede ser un ser humano. Dicha administración puede ser por vía tópica en el ojo. Dicha sal puede ser una sal de clorhidrato. Dicha composición puede ser una solución líquida.

40 La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad ocular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto, y ii) una composición que comprende agente o una de sus sales y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto. La enfermedad de los ojos puede ser dicha degeneración macular. Dicho sujeto puede ser un ser humano. Dicha administración puede ser por vía tópica en el ojo. Dicha sal puede ser una sal de clorhidrato. Dicha composición puede ser una solución líquida. Dicha composición de agente puede ser superior al 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 % en peso de un componente isomérico. El sujeto puede estar diagnosticado o en riesgo de degeneración macular. Dicho sujeto puede presentar un síntoma de degeneración macular, y dicha administración puede causar una reducción en dicho síntoma.

La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto diagnosticado con o en riesgo de degeneración macular y ii) una composición que comprende timolol o una de sus sales y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto. Dicha degeneración macular puede estar asociada a la edad. Dicho sujeto puede ser un ser humano. Dicha administración puede ser por vía tópica en el ojo. Dicha sal puede ser una sal de clorhidrato. Dicha composición puede ser una solución líquida. Dicha composición de timolol puede ser superior al 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 % en peso de un componente de D-timolol.

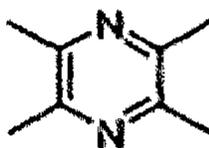
La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto que presenta un síntoma de degeneración macular, y en dichas formas de realización adicionales la administración provoca una reducción en dicho síntoma y ii) una composición que comprende timolol o una de sus sales y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto. Dicha degeneración macular puede estar asociada a la edad. Dicho sujeto puede ser un ser humano. Dicha administración puede ser por vía tópica en el ojo. Dicha sal puede ser una sal de clorhidrato. Dicha composición puede ser una solución líquida. Dicha composición de timolol puede ser superior al 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 % en peso de un componente de D-timolol.

La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto diagnosticado con o en riesgo de degeneración macular y ii) una composición que comprende un compuesto sustituido o no sustituido de la siguiente fórmula:



o una de sus sales que funciona para reducir la neovascularización coroidea y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto.

La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto que presenta un síntoma de degeneración macular, y dicha administración puede causar una reducción en dicho síntoma y ii) una composición que comprende un compuesto sustituido o no sustituido de la siguiente fórmula:

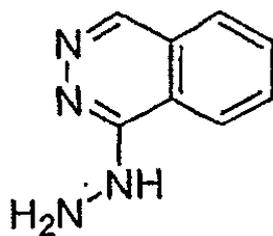


o una de sus sales que funciona para reducir la neovascularización coroidea y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto.

La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto diagnosticado con o en riesgo de degeneración macular y ii) una composición que comprende hidralazina o una de sus sales y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto. Dicha degeneración macular puede estar asociada a la edad. Dicho sujeto puede ser un ser humano. Dicha administración puede ser por vía tópica en el ojo. Dicha sal se puede seleccionar del grupo que consiste en una sal de clorhidrato, una sal de hidrocortiazida o una sal de dinitrato de isosorbida. Dicha composición puede ser una solución líquida.

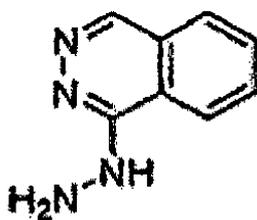
La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto que presenta un síntoma de degeneración macular, y en otras formas de realización dicha administración provoca una reducción en dicho síntoma y ii) una composición que comprende hidralazina o una de sus sales y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto. Dicha degeneración macular puede estar asociada a la edad. Dicho sujeto puede ser un ser humano. Dicha administración puede ser por vía tópica en el ojo. Dicha sal se puede seleccionar del grupo que consiste en una sal de clorhidrato, una sal de hidrocortiazida o una sal de dinitrato de isosorbida. Dicha composición puede ser una solución líquida.

La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto diagnosticado con o en riesgo de degeneración macular y ii) una composición que comprende un compuesto sustituido o no sustituido de la siguiente fórmula:



o una de sus sales que funciona para reducir la neovascularización coroidea y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto,

- 5 La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto que presenta un síntoma de degeneración macular, y en dichas formas de realización adicionales la administración provoca una reducción en dicho síntoma y ii) una composición que comprende un compuesto sustituido o no sustituido de la siguiente fórmula:

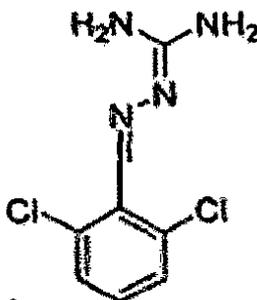


- 10 o una de sus sales que funciona para reducir la neovascularización coroidea y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto.

- 15 La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto diagnosticado con o en riesgo de degeneración macular y ii) una composición que comprende guanabenzano o una de sus sales y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto. La degeneración macular puede estar asociada a la edad. Dicho sujeto puede ser un ser humano. Dicha administración puede ser por vía tópica en el ojo. Dicha sal se puede seleccionar del grupo de una sal de clorhidrato y una sal de acetato. Dicha composición puede ser una solución líquida.

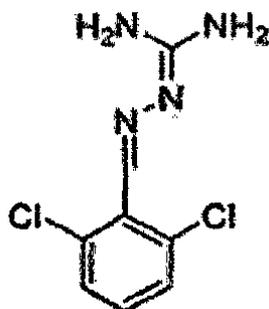
- 20 La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto que presenta un síntoma de degeneración macular, y dicha administración puede causar una reducción en dicho síntoma y ii) una composición que comprende guanabenzano o una de sus sales y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto. La degeneración macular puede estar asociada a la edad. Dicho sujeto puede ser un ser humano. Dicha administración puede ser por vía tópica en el ojo. Dicha sal se puede seleccionar del grupo de una sal de clorhidrato y una sal de acetato. Dicha composición puede ser una solución líquida.

- 25 La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto diagnosticado con o en riesgo de degeneración macular y ii) una composición que comprende un compuesto sustituido o no sustituido de la siguiente fórmula:



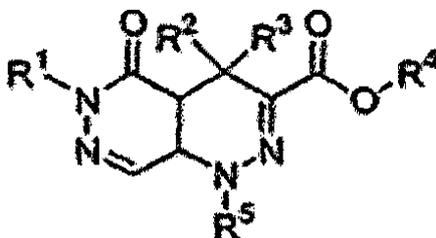
o una de sus sales que funciona para reducir la neovascularización coroidea y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto.

- 30 La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto que presenta un síntoma de degeneración macular, y dicha administración puede causar una reducción en dicho síntoma y ii) una composición que comprende un compuesto sustituido o no sustituido de la siguiente fórmula:



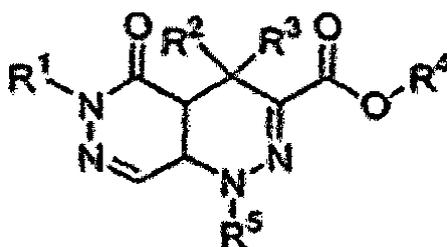
o una de sus sales que funciona para reducir la neovascularización coroidea y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto.

- 5 La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto diagnosticado con o en riesgo de degeneración macular y ii) una composición que comprende un compuesto que tiene la siguiente estructura:



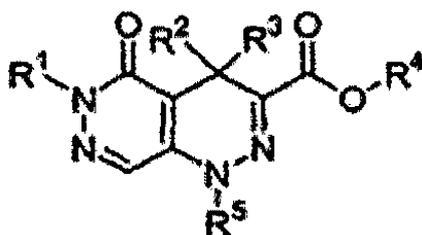
- 10 o una de sus sales en la que, R¹ es hidrógeno, alquilo, arilo, o arilalquilo; R² y R³ son iguales o diferentes y, en cada aparición, independientemente, hidrógeno, alquilo, o alquilcarboxilo; R² y R³ juntos forman un anillo de lactona de cinco miembros; R⁴ es hidrógeno o alquilo; y R⁵ es alquilo; y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto. En realizaciones adicionales, dicha degeneración macular está asociada a la edad. Dicho sujeto puede ser un ser humano. Dicha administración puede ser por vía tópica en el ojo. Dicha sal puede ser una sal de clorhidrato. Dicha composición puede ser una solución líquida.

- 15 La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto que presenta un síntoma de degeneración macular, y dicha administración puede causar una reducción en dicho síntoma y ii) una composición que comprende un compuesto que tiene la siguiente estructura:



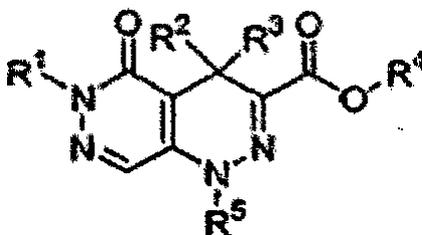
- 20 o una de sus sales en la que, R¹ es hidrógeno, alquilo, arilo, o arilalquilo; R² y R³ son iguales o diferentes y, en cada aparición, independientemente, hidrógeno, alquilo, o alquilcarboxilo; R² y R³ juntos forman un anillo de lactona de cinco miembros; R⁴ es hidrógeno o alquilo; y R⁵ es alquilo; y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto. Dicha degeneración macular puede estar asociada a la edad. Dicho sujeto puede ser un ser humano. Dicha administración puede ser por vía tópica en el ojo. Dicha sal puede ser una sal de clorhidrato. Dicha composición puede ser una solución líquida.

- 25 La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto diagnosticado con o en riesgo de degeneración macular y ii) una composición que comprende un compuesto sustituido o no sustituido de la siguiente fórmula:



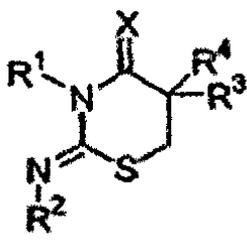
o una de sus sales que funciona para reducir la neovascularización coroidea en la que, R¹ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo y arilalquilo sustituido; R² y R³ son iguales o diferentes y, en cada aparición, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquilcarboxilo o alquilcarboxilo sustituido; o R² y R³ junto con el carbono al que están unidos forman una lactona de cinco miembros sustituida o no sustituida; R⁴ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido; y R⁵ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido; 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto.

La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto que presenta un síntoma de degeneración macular, y dicha administración puede causar una reducción en dicho síntoma y ii) una composición que comprende un compuesto sustituido o no sustituido de la siguiente fórmula:



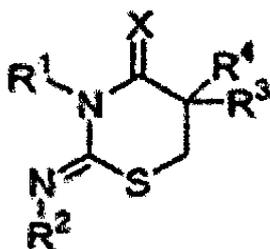
o una de sus sales que funciona para reducir la neovascularización coroidea en la que, R¹ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo y arilalquilo sustituido; R² y R³ son iguales o diferentes y, en cada aparición, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquilcarboxilo o alquilcarboxilo sustituido; o R² y R³ junto con el carbono al que están unidos forman una lactona de cinco miembros sustituida o no sustituida; R⁴ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido; y R⁵ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido; 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto.

La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto diagnosticado con o en riesgo de degeneración macular y ii) una composición que comprende un compuesto que tiene la siguiente estructura:



o una de sus sales en la que, R¹ y R² son iguales o diferentes y, en cada aparición, independientemente, hidrógeno o arilo; R³ y R⁴ son iguales o diferentes y, en cada aparición, independientemente, hidrógeno, halógeno, o alquilo; X es = O o dos hidrógenos unidos cada uno de forma independiente al carbono por un enlace sencillo y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto. Dicha degeneración macular puede estar asociada a la edad. Dicho sujeto puede ser un ser humano. Dicha administración puede ser por vía tópica en el ojo. Dicha sal puede ser una sal de clorhidrato. Dicha composición puede ser una solución líquida.

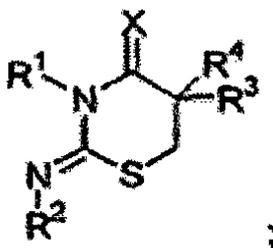
La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto que presenta un síntoma de degeneración macular, y dicha administración puede causar una reducción en dicho síntoma y ii) una composición que comprende un compuesto que tiene la siguiente estructura:



o una de sus sales en la que, R^1 y R^2 son iguales o diferentes y, en cada aparición, independientemente, hidrógeno o arilo; R^3 y R^4 son iguales o diferentes y, en cada aparición, independientemente, hidrógeno, halógeno, o alquilo;

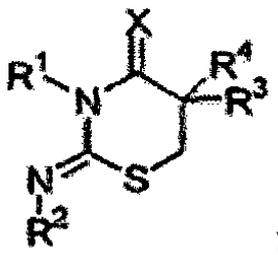
- 5 X es =O o dos átomos de hidrógeno cada uno unido de forma independiente al carbono por un enlace sencillo y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto. Dicha degeneración macular puede estar asociada a la edad. Dicho sujeto puede ser un ser humano. Dicha administración puede ser por vía tópica en el ojo. Dicha sal puede ser una sal de clorhidrato. Dicha composición puede ser una solución líquida.

10 La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto diagnosticado con o en riesgo de degeneración macular y ii) una composición que comprende un compuesto sustituido o no sustituido que tiene la siguiente estructura:



- 15 o una de sus sales en la que, R^1 y R^2 son iguales o diferentes y, en cada aparición, independientemente, hidrógeno, arilo o arilo sustituido; R^3 y R^4 son iguales o diferentes y, en cada aparición, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo o alquilo sustituido; X es =O o dos hidrógenos unidos cada uno de forma independiente al carbono por un enlace sencillo; y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto.

La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto que presenta un síntoma de degeneración macular, y dicha administración puede causar una reducción en dicho síntoma y ii) una composición que comprende un compuesto sustituido o no sustituido que tiene la siguiente estructura:



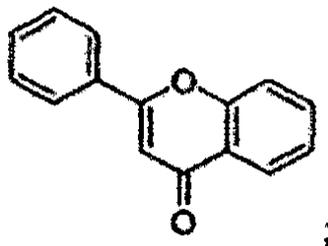
- 20 o una de sus sales en la que, R^1 y R^2 son iguales o diferentes y, en cada aparición, independientemente, hidrógeno, arilo o arilo sustituido; R^3 y R^4 son iguales o diferentes y, en cada aparición, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo o alquilo sustituido; X es =O o dos hidrógenos unidos cada uno de forma independiente al carbono por un enlace sencillo; y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto.

25 La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto diagnosticado con o en riesgo de degeneración macular y ii) una composición que comprende flavon y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto. Dicha degeneración macular puede estar asociada a la edad. Dicho sujeto puede ser un ser humano. Dicha administración puede ser por vía tópica en el ojo. Dicha composición puede ser una solución líquida.

30 La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto que presenta un síntoma de degeneración macular, y dicha administración puede causar una reducción en dicho síntoma y ii) una composición que comprende flavon y 2) la administración de

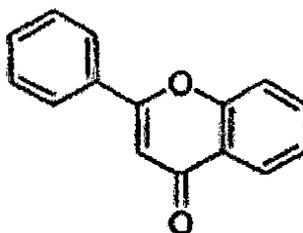
dicho compuesto a dicho sujeto. Dicha degeneración macular puede estar asociada a la edad. Dicho sujeto puede ser un ser humano. Dicha administración puede ser por vía tópica en el ojo. Dicha composición puede ser una solución líquida.

- 5 La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto diagnosticado con o en riesgo de degeneración macular y ii) una composición que comprende un compuesto sustituido o no sustituido de la siguiente fórmula:



- 10 que funciona para reducir la neovascularización coroidea y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto. Dicho compuesto sustituido puede ser quercetina, apigenina o puerarina. Dicho sujeto puede ser un ser humano. Dicha administración puede ser por vía tópica en el ojo. Dicha composición puede ser una solución líquida.

La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto que presenta un síntoma de degeneración macular, y dicha administración puede causar una reducción en dicho síntoma y ii) una composición que comprende un compuesto sustituido o no sustituido de la siguiente fórmula:

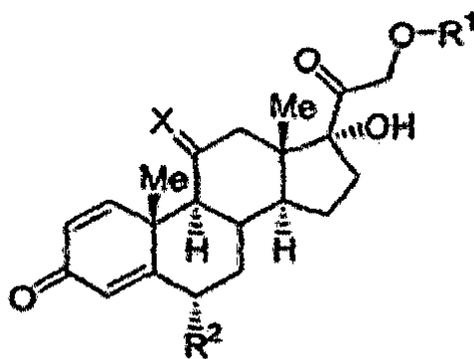


- 15 que funciona para reducir la neovascularización coroidea y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto. Dicho compuesto sustituido puede ser quercetina, apigenina o puerarina. Dicho sujeto puede ser un ser humano. Dicha administración puede ser por vía tópica en el ojo. Dicha composición puede ser una solución líquida.

- 20 La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto diagnosticado con o en riesgo de degeneración macular y ii) una composición que comprende prednisolona y sus sales y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto. Dicha degeneración macular puede estar asociada a la edad. Dicho sujeto puede ser un ser humano. Dicha administración puede ser por vía tópica en el ojo. Dicha composición puede ser una solución líquida.

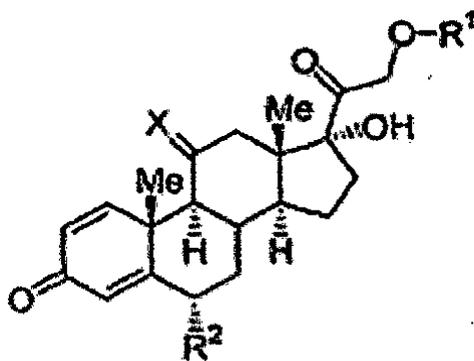
- 25 La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto que presenta un síntoma de degeneración macular, y dicha administración puede causar una reducción en dicho síntoma y ii) una composición que comprende prednisolona y sus sales y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto. Dicha degeneración macular puede estar asociada a la edad. Dicho sujeto puede ser un ser humano. Dicha administración puede ser por vía tópica en el ojo. Dicha composición puede ser una solución líquida.

- 30 La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto diagnosticado con o en riesgo de degeneración macular y ii) una composición que comprende un compuesto sustituido o no sustituido de la siguiente fórmula:



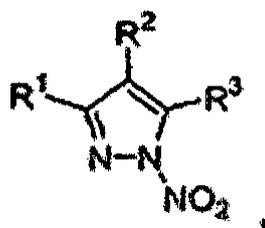
5 y sus sales en la que, R¹ es hidrógeno, fosfato, alquilcarbonilo, o succinilo y R² es hidrógeno o alquilo, y X es =O o un hidrógeno y un grupo hidroxilo unido cada uno de forma independiente al carbono por un enlace sencillo; que funciona para reducir la neovascularización coroidea y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto. Dicha sal puede ser una sal de sodio. Dicho compuesto puede ser prednisolona, acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, tebutato de prednisolona, prednisona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, o succinato sódico de metilprednisolona.

10 La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto que presenta un síntoma de degeneración macular, y dicha administración puede causar una reducción en dicho síntoma y ii) una composición que comprende un compuesto sustituido o no sustituido de la siguiente fórmula:

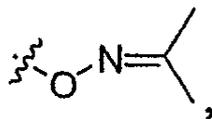


15 y sus sales en la que, R¹ es hidrógeno, fosfato, alquilcarbonilo, o succinilo y R² es hidrógeno o alquilo, y X es =O o un hidrógeno y un grupo hidroxilo unido cada uno de forma independiente al carbono por un enlace sencillo; que funciona para reducir la neovascularización coroidea y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto. Dicha sal puede ser una sal de sodio. Dicho compuesto puede ser prednisolona, acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, tebutato de prednisolona, prednisona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, o succinato sódico de metilprednisolona.

20 La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto diagnosticado con o en riesgo de degeneración macular y ii) una composición que comprende un compuesto que tiene la fórmula:

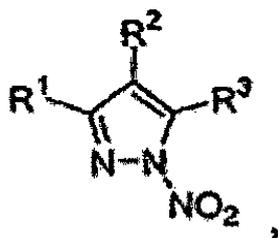


en la que R¹ es hidrógeno, nitro, alquilo, o -(C=O)R⁴, R² es hidrógeno, nitro, alquilo o halógeno, R³ es hidrógeno o alquilo, y R⁴ es hidroxilo, -NHOMe, o

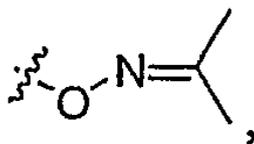


y; 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto. Dicho sujeto puede ser un ser humano. Dicha administración puede ser por vía tópica en el ojo.

5 La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto que presenta un síntoma de degeneración macular, y dicha administración puede causar una reducción en dicho síntoma y ii) una composición que comprende un compuesto que tiene la fórmula:

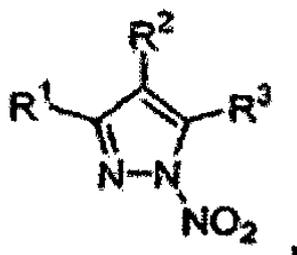


10 en la que R¹ es hidrógeno, nitro, alquilo, o -(C=O)R⁴, R² es hidrógeno, nitro, alquilo o halógeno, R³ es hidrógeno o alquilo, y R⁴ es hidroxilo, -NHOMe, o

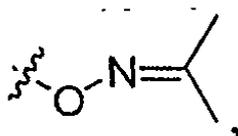


y; 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto. Dicho sujeto puede ser un ser humano. Dicha administración puede ser por vía tópica en el ojo.

15 La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto diagnosticado con o en riesgo de degeneración macular y ii) una composición que comprende un compuesto sustituido o no sustituido que tiene la fórmula:

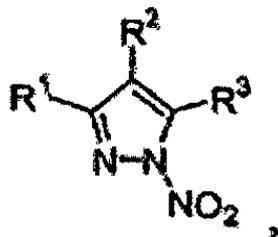


en la que R¹ es hidrógeno, nitro, alquilo, o -(C=O)R⁴, R² es hidrógeno, nitro, alquilo o halógeno, R³ es hidrógeno o alquilo, y R⁴ es hidroxilo, -NHOMe, o

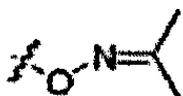


20 o una de sus sales que funciona para reducir la neovascularización coroidea; y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto.

La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto que presenta un síntoma de degeneración macular, y dicha administración puede causar una reducción en dicho síntoma y ii) una composición que comprende un compuesto sustituido o no sustituido que tiene la fórmula;

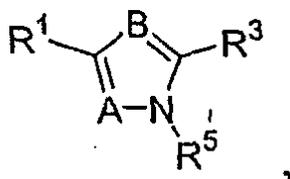


5 en la que R¹ es hidrógeno, nitro, alquilo, o -(C=O)R⁴, R² es hidrógeno, nitro, alquilo o halógeno, R³ es hidrógeno o alquilo, y R⁴ es hidroxilo, -NHOMe, o

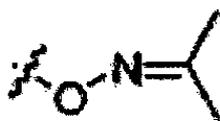


10 o una de sus sales que funciona para reducir la neovascularización coroidea; y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto.

La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto diagnosticado con o en riesgo de degeneración macular y ii) una composición que comprende un compuesto sustituido o no sustituido que tiene la fórmula:

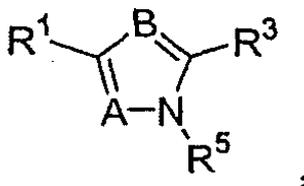


15 en la que R¹ es hidrógeno, nitro, alquilo, o -(C=O)R⁴, B es N o CR², R² es hidrógeno, nitro, alquilo o halógeno, R³ es hidrógeno, nitro, -CO₂H, o alquilo, R⁴ es hidroxilo, -NHOMe, o

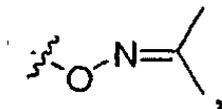


20 A es C-H o N, y R⁵ es hidrógeno, -CH₂CO₂H, o nitro. R³ puede ser nitro y R⁵ puede ser hidrógeno. B puede ser CR² en la que R² es nitro y R⁵ es hidrógeno. R¹ puede ser nitro y R⁵ puede ser hidrógeno y R³ puede ser -CO₂H o una de sus sales que funciona para reducir la neovascularización coroidea; y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto.

25 La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto que presenta un síntoma de degeneración macular, y dicha administración puede causar una reducción en dicho síntoma y ii) una composición que comprende un compuesto sustituido o no sustituido que tiene la fórmula:

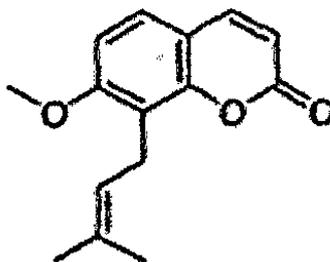


en la que R¹ es hidrógeno, nitro, alquilo, o -(C=O)R⁴, B es N o CR², R² es hidrógeno, nitro, alquilo o halógeno, R³ es hidrógeno, nitro, -CO₂H o alquilo, R⁴ es hidroxilo, -NHOMe, o



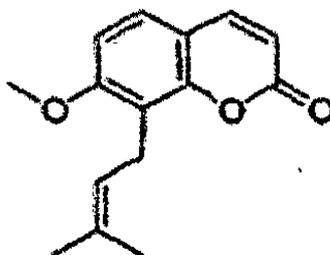
5 A es C-H o N, y R⁵ es hidrógeno, -CH₂CO₂H, o nitro. R³ puede ser nitro y R⁴ puede ser hidrógeno. B puede ser CR² en la que R² es nitro y R⁵ es hidrógeno. R¹ puede ser nitro y R⁵ puede ser hidrógeno y R³ es -CO₂H o una de sus sales que funciona para reducir la neovascularización coroidea; y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto.

La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto diagnosticado con o en riesgo de degeneración macular y ii) una composición que comprende un compuesto sustituido o no sustituido que tiene la fórmula:



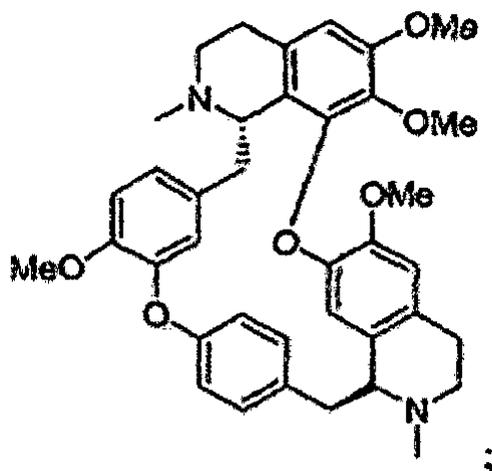
10 y sus derivados y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto. Dicha degeneración macular puede estar asociada a la edad. Dicho sujeto puede ser un ser humano. Dicha administración puede ser por vía tópica en el ojo. Dicha composición puede ser una solución líquida. Dicho sujeto puede estar diagnosticado con degeneración macular.

15 La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto que presenta un síntoma de degeneración macular, y dicha administración puede causar una reducción en dicho síntoma y ii) una composición que comprende un compuesto sustituido o no sustituido que tiene la fórmula:



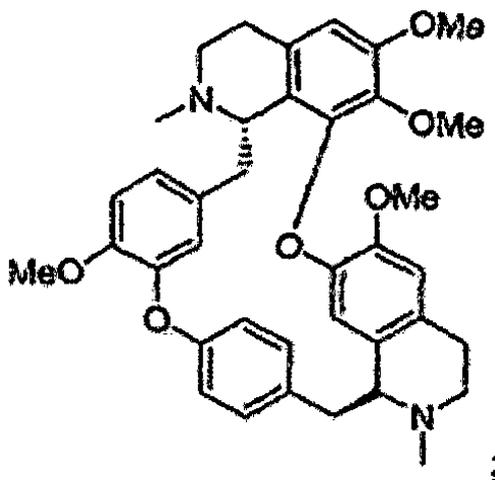
20 y sus derivados y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto. Dicha degeneración macular puede estar asociada a la edad. Dicho sujeto puede ser un ser humano. Dicha administración puede ser por vía tópica en el ojo. Dicha composición puede ser una solución líquida. Dicho sujeto puede estar diagnosticado con degeneración macular.

25 La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto diagnosticado con o en riesgo de degeneración macular y ii) una composición que comprende un compuesto sustituido o no sustituido que tiene la fórmula:



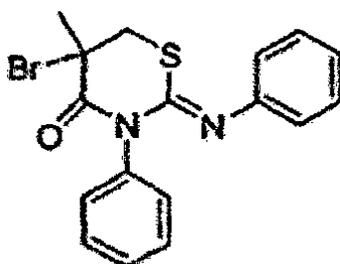
5 y sus derivados que funciona para reducir la neovascularización coroidea y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto. Dicha degeneración macular puede estar asociada a la edad. Dicho sujeto puede ser un ser humano. Dicha administración puede ser por vía tópica en el ojo. Dicha composición puede ser una solución líquida. Dicho sujeto puede estar diagnosticado con degeneración macular.

La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto que presenta un síntoma de degeneración macular, y dicha administración puede causar una reducción en dicho síntoma y ii) una composición que comprende un compuesto sustituido o no sustituido que tiene la fórmula:

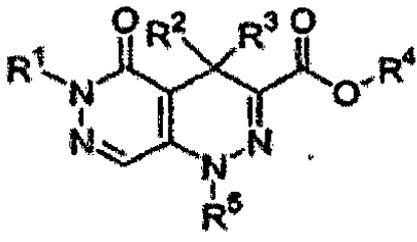


10 y sus derivados que funciona para reducir la neovascularización coroidea y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto. Dicha degeneración macular puede estar asociada a la edad. Dicho sujeto puede ser un ser humano. Dicha administración puede ser por vía tópica en el ojo.
 15 Dicha composición puede ser una solución líquida. Dicho sujeto puede estar diagnosticado con degeneración macular.

La invención se refiere a un procedimiento de gestión, prevención y/o tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto, y ii) una composición que comprende un compuesto que funciona para reducir la neovascularización coroidea y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto.
 20 Dicho compuesto puede ser un bloqueante de interleuquina-1 (IL-1) preferentemente CK-17 (5-bromo-5-metil-3-fenil-2-fenilimino-1,3-tiazinan-4-ona), CK-112, CK-113, CK-115, CK-116, y CK-117. Dicho compuesto puede ser un compuesto o derivado sustituido o no sustituido de la estructura siguiente:



Dicho compuesto puede tener la siguiente estructura:

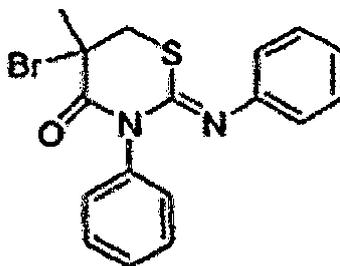


5 en la que, R¹ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo y arilalquilo sustituido; R² y R³ son iguales o diferentes y, en cada aparición, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquilcarboxilo o alquilcarboxilo sustituido; R⁴ es hidrógeno o alquilo; y R⁵ es alquilo.

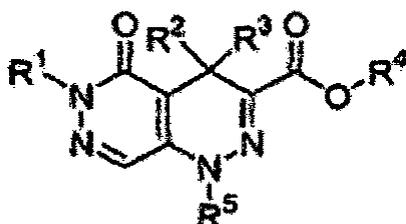
10 Dicho compuesto se puede seleccionar del grupo que consiste hidralazina, es decir, flalazin-1-ilhidrazina, quanabenz, es decir, (2-[(2,6-diclorofenil) metilideneamino] guanidina, D-timolol, es decir, (2R)-1-[(4-morfolin-4-il-1,2,5-tiadiazol-3-il) oxi]-3-(terc-butilamino)propan-2-ol, apigenina, es decir, 4,5-dihidroxi-2- (4-hidroxifenil)cromen-7-ona, naringenina, es decir, 5,7-dihidroxi-2- (4-hidroxi-fenil) croman-4-ona, quercetina, es decir, 2- (3,4-dihidroxi-fenil) - 3,4,5-trihidroxi-cromen-7-ona, flavon, es decir, 3-hidroxi-2-fenil-cromen-4-ona, DN-6, es decir, N-metoxi-1-nitro-1H-pirazol 3-carboxamida, DN-7, es decir, ácido 1-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico, y DN-13, es decir, 4-bromo-1-nitro-1H-pirazol o compuestos sustituidos y sus combinaciones.

15 La invención se refiere al uso de un compuesto que funciona para reducir la neovascularización coroidea para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la degeneración macular, preferentemente degeneración macular asociada a la edad.

20 La invención se refiere a un compuesto o derivado de un compuesto del presente documento que funciona como un bloqueante de la interleuquina-1 utilizado en el tratamiento o la prevención de enfermedades de los ojos. Dicho bloqueante de la interleuquina-1 se puede seleccionar del grupo que consiste en CK-17, CK-112, CK-113, CK-115, CK-116, y CK-117. Dicho compuesto puede ser prednisolona. Dicho compuesto es un compuesto o derivado sustituido o no sustituido de la estructura siguiente:



Dicho compuesto puede tener la siguiente estructura:



en la que, R¹ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo y arilalquilo sustituido; R² y R³ son iguales o diferentes y, en cada aparición, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquilcarboxilo o alquilcarboxilo sustituido; R⁴ es hidrógeno o alquilo; y R⁵ es alquilo.

5 La invención se refiere al uso de compuestos sustituidos o no sustituidos descritos en este documento o sus derivados para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad.

La presente descripción proporciona procedimientos de tratamiento o prevención de enfermedades de los ojos, que comprende administrar un antagonista de la IL-1 a un paciente con una enfermedad de los ojos tal que al menos se reduce o se elimina uno de los síntomas de la enfermedad de los ojos. La enfermedad de los ojos puede ser la degeneración macular asociada a la edad. La administración se puede realizar a través del ojo. La administración se puede realizar por vía oral o sistémica. El sujeto puede estar diagnosticado o en riesgo de degeneración macular.

La presente descripción proporciona composiciones que comprenden; i) un bloqueante de la IL-1, y ii) una solución oftálmica.

La presente descripción proporciona sistemas que comprenden: a) una composición que comprende un antagonista de la IL-1 y una solución oftálmica; y b) un cuentagotas. La composición puede estar en el cuentagotas.

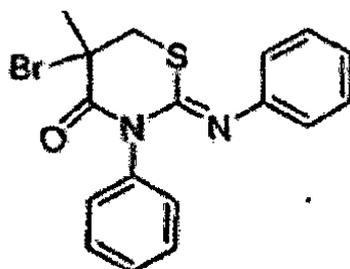
15 El bloqueante de la IL puede ser específico para la IL-1 alfa. El bloqueante de la IL puede ser específico para la IL-1 beta. El bloqueante de la IL-1 se puede seleccionar del grupo que consiste en CK-17, CK-112, CK-113, CK-115, CK-116, CK-117, CK-101A, CK-103A, CK-119, CK-120, y CK-122, y otros compuestos similares. El bloqueante de la IL-1 se puede seleccionar del grupo que consiste en: secuencias de ARNip de IL-1 configuradas para reducir la expresión de las proteínas de la IL-1, un vector configurado para expresar secuencias de ARNip de la IL-1, anticuerpos o fragmentos de anticuerpos anti-IL-1, secuencias antisentido anti-IL1, y vectores configurados para expresar secuencias antisentido anti-IL1.

La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular asociada a la edad que comprende: 1) proporcionar i) un sujeto diagnosticado o en riesgo de degeneración macular y ii) una composición que comprende un compuesto que funciona para reducir la neovascularización coroidea y 2) la administración de dicho compuesto a dicho sujeto. Dicho compuesto puede ser un bloqueante de la interleuquina-1. Dicho compuesto se puede seleccionar del grupo que consiste en CK-17, CK-112, CK-113, CK-115, CK-116, CK-117, CK-101A, CK-103A, CK-119, CK-120, y CK-122. Dicho compuesto puede ser prednisolona.

La invención se refiere al uso de un compuesto que funciona para reducir la neovascularización coroidea para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la degeneración macular. Preferentemente degeneración macular asociada a la edad.

La invención se refiere al uso del compuesto descrito en este documento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad. Preferentemente degeneración macular asociada a la edad.

La invención se refiere al uso de un compuesto sustituido descrito en este documento que funciona para reducir la neovascularización coroidea para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad. Dicho compuesto puede ser un bloqueante de la interleuquina-1. Dicho compuesto se puede seleccionar del grupo que consiste en CK-17, CK-112, CK-113, CK-115, CK-116, CK-117, CK-101A, CK-103A, CK-119, CK-120, y CK-122. Dicho compuesto puede ser prednisolona, tetrandrina u osthol o uno de sus compuestos derivados o sustituidos. Dicho compuesto puede ser un compuesto o derivado sustituido o no sustituido de la estructura siguiente:



La invención se refiere al uso de un compuesto descrito en este documento que funciona para inhibir la uveítis inducida por IL-1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la artritis, preferentemente artritis reumatoide. Un sujeto puede mostrar los síntomas de la artritis antes de la administración. Dicho compuesto puede ser un bloqueante de la interleuquina-1. Dicho compuesto se puede seleccionar del grupo que consiste en CK-17, CK-112, CK-113, CK-115, CK-116, CK-117, CK-101A, CK-103A, CK-119, CK-120, y CK-122. Dicho compuesto puede ser prednisolona, tetrandrina u osthol o uno de sus compuestos derivados o sustituidos.

Las composiciones que comprenden los compuestos activos de la presente invención pueden incluir suplementos nutricionales/dietéticos y composiciones de fármacos a granel útiles en la fabricación de composiciones farmacéuticas (por ejemplo, composiciones impuras o no estériles) y composiciones farmacéuticas (es decir, composiciones que son adecuadas para la administración a un sujeto) que se puede utilizar en la preparación de formas de dosificación unitarias. Dichas composiciones comprenden opcionalmente una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz de un agente profiláctico y/o terapéutico descrito en este documento o una combinación de dichos agentes y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, las composiciones de la invención comprenden una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz del compuesto activo y otro agente terapéutico o profiláctico, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden contener entre el 0,1 y el 99 % del principio activo.

Los compuestos terapéuticos (bloqueantes de la IL-1y como se define en las reivindicaciones) pueden estar en una solución oftálmica (por ejemplo, de manera que los bloqueantes se pueden administrar directamente en el ojo del paciente por medio de un cuentagotas). Preferentemente, el valor osmótico de la solución de cloruro sódico es de aproximadamente el 0,9 % (por ejemplo del 0,6 % a aproximadamente el 1 %). También se prefiere que la solución oftálmica tenga un pH de aproximadamente 7,4 (por ejemplo, de 6,6 a 7,8, preferentemente de 7,0 a 7,4). También se prefiere que la solución oftálmica esté tamponada para prevenir cambios bruscos en el pH.

Breve descripción de los dibujos

La invención se expone en las reivindicaciones adjuntas. Las realizaciones de la descripción que no entran dentro del ámbito de dichas reivindicaciones se proporcionan solamente con fines ilustrativos y no forman parte de la presente invención. Para una comprensión más completa de las características y ventajas de la presente invención, ahora se hace referencia a la descripción detallada de la invención junto con las figuras adjuntas.

La Figura 1 es una angiografía con fluoresceína que muestra la formación de control de la neovascularización coroidea (NVC) usando un tratamiento con láser.

La Figura 2 es una angiografía con fluoresceína que muestra la inhibición de la formación de NVC por administración intraperitoneal de 3 mg/kg 10 mg/kg de hidralazina.

La Figura 3 es una angiografía con fluoresceína que muestra la inhibición de la formación de NVC por administración intraperitoneal de 20 mg/kg de guanabenzano.

La Figura 4 es una angiografía con fluoresceína que muestra la inhibición de la formación de NVC por administración intraperitoneal de 3 mg/kg de prednisolona.

La Figura 5 es una angiografía con fluoresceína que muestra la inhibición de la formación de NVC por administración intraperitoneal de 30 mg/kg de CK-17.

La Figura 6 es una angiografía con fluoresceína que muestra la inhibición de la formación de NVC por administración intraperitoneal de 10 mg/kg de CK-112.

La Figura 7 es una angiografía con fluoresceína que muestra la inhibición de la formación de NVC por administración intraperitoneal de 30 mg/kg de CK-112.

La Figura 8 es una angiografía con fluoresceína que muestra la inhibición de la formación de NVC por administración intraperitoneal de 30 mg/kg de CK-113.

La Figura 9 es una angiografía con fluoresceína que muestra la inhibición de la formación de NVC por administración intraperitoneal de 10 mg/kg de CK-115.

La Figura 10 es una angiografía con fluoresceína que muestra la inhibición de la formación de NVC por administración intraperitoneal de 10 mg/kg de CK-116.

La Figura 11 es una angiografía con fluoresceína que muestra la inhibición de la formación de NVC por administración intraperitoneal de 10 mg/kg de CK-117.

La Figura 12 muestra los datos de bloqueo de la uveítis inducida por IL-1 mediante Bloqueantes sintéticos de la IL-1: *, significativamente diferentes de los controles correspondientes a $p < 0,05$ con $n = 6$ ojos y Media \pm DE: **, 10 mg/kg, ip, tres veces al día

La Figura 13 muestra los datos de bloqueo de la uveítis inducida por IL-1 mediante Productos naturales: * significativamente diferentes de los controles correspondientes a $p < 0,15$ con $n = 6$ ojos y Media \pm DE.

La Figura 14 muestra el retraso del fracaso de la trabeculectomía causada por la inflamación con prednisolona la Bloqueantes de la IL-1 *, significativamente mayor que el control a $p < 0,05$ con $n = 6$ ojos y Media \pm DE: ** 10 mg/inyección en subtenons

La Figura 15 muestra los datos sobre los efectos de la aspirina y el CK-17 sobre la inflamación inducida por carragenina: a, significativamente diferentes de los controles a $p < 0,05$ con $n = 8$ y (media \pm DE); b, significativamente diferente de la aspirina a $p < 0,05$ con $n = 8$ y (media \pm DE)

5 La Figura 16 muestra los datos sobre respuestas a la irritación de conejo en un 0,1 % de CK-17 después de la instilación de gotas oculares. Las puntuaciones son las medias de 6 ojos: Córnea = grado de opacidad; Iris = grado de iritis; Conjuntiva = enrojecimiento, quemosis y descarga; Total = córnea, el iris y conjuntiva juntos; R = ojo derecho (prueba); L = Ojo izquierdo (control).

La Figura 17 muestra las estructuras químicas de CK-17, CK-112, CK-113, CK-115, CK-116, y CK-117.

La Figura 18 muestra las estructuras químicas de CK-101A, CK-103A, CK-119, CK-120, y CK-122.

10 La Figura 19 muestra las estructuras químicas de DN-4 a DN-15.

La Figura 20 muestra las estructuras químicas de DC-1 a DC-17.

Descripción detallada de la invención

15 La invención se expone en las reivindicaciones adjuntas. Las realizaciones de la descripción que no entran dentro del ámbito de dichas reivindicaciones se proporcionan solamente con fines ilustrativos y no forman parte de la presente invención. La presente invención se define en las reivindicaciones y se refiere en general a composiciones y procedimientos de uso terapéutico. La invención se refiere al campo de la salud de los ojos. La invención se refiere a la prevención y el tratamiento de la degeneración macular mediante la administración de compuestos descritos en el presente documento. La invención se refiere a composiciones y procedimientos para mejorar la visión.

20 La invención se refiere a la prevención y el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad mediante la administración de compuestos descritos en el presente documento. La invención se refiere a composiciones y procedimientos para mejorar la salud, incluidos los suplementos dietéticos que impiden trauma isquémico de la coroides que conduce a la degeneración macular asociada a la edad.

25 Se han intentado numerosos procedimientos para tratar la degeneración macular asociada a la edad, sin éxito. Incluyen la fotocoagulación con láser para la neovascularización coroidea, la radioterapia, la termoterapia transpupilar de la neovascularización coroidea subfoveal oculta, la cirugía submacular, la translocación macular limitada, los coadyuvantes en cirugía, el láser de argón a drusas, la fotocoagulación láser de diodo infrarrojo.

30 Se han intentado tratamientos farmacológicos, pero con un éxito muy limitado. Por ejemplo, la terapia fotodinámica con verteporfina, Visudyne, y BPD-MA ha demostrado ser beneficiosa para algunos pacientes con DMAE húmeda (15 %), pero no para pacientes con DMAE seca (85 %). Más recientemente, para impedir la formación de NVC en la propia etapa tardía de la DMAE, se han analizado nuevos agentes tales como inhibidores quinasa del receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), anticuerpos anti-VEGF, factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF), y angiostatina. Todavía están en etapa experimental y no se ha demostrado que sean eficaces en pacientes humanos. Por lo tanto, hay una necesidad de identificar agentes que se puedan utilizar para gestionar, prevenir y/o tratar la degeneración macular asociada a la edad.

35 Para facilitar la comprensión de la presente invención, a continuación se definen una serie de términos. Los términos definidos en el presente documento tienen significados como entiende comúnmente una persona experta en las áreas pertinentes a la presente invención. Términos tales como "un", "una" y "el" no están destinados a referirse solamente a una entidad singular, sino que incluyen la clase general de la que se puede utilizar un ejemplo específico para su ilustración. La terminología del presente documento se usa para describir realizaciones específicas de la invención, pero su uso no delimita la invención, excepto como se indica en las reivindicaciones.

40 Tal como se usa en el presente documento una "enfermedad de los ojos" significa cualquier variedad de enfermedades, deficiencias o defectos que causan pérdida de la visión, visión de primer plano y visión de lejos borrosa o central reducida, puntos ciegos, objetos que parecen de un color o una forma diferentes, manifestaciones neuro-oftalmológicas de enfermedades oculares vasculares, incluyendo neuropatía óptica isquémica, neuropatía óptica isquémica anterior, oclusión de la arteria retiniana, embolias retinales asintomáticas, embolismo retinal asintomático o isquemia de tejido de la retina, edema retinal, amaurosis fugaz, la reducción del campo visual, oclusión de los vasos oculares, estancamiento del flujo sanguíneo dentro de la arteriola, cataratas, glaucoma, exoftalmos, retracción del párpado, miopatía restrictiva, diplopía (visión doble), neuropatía óptica compresiva, y/o queratopatía de exposición. La enfermedad de los ojos puede ser degeneración macular o enfermedad diabética del ojo. No se pretende que la presente descripción se limite al tratamiento de cualquier enfermedad subyacente particular, lo que resulta en defectos o impedimentos de la visión.

55 Tal como se usa en este documento, "la degeneración macular" significa cualquier dolencia que hace que parte de la mácula se deteriore. Esta degeneración puede ser parcial o total, y no se pretende que esté limitada a las fases avanzadas de la enfermedad: por lo tanto, se pretende que incluya un sujeto que se diagnostica con drusas incluso a pesar de que el sujeto no tenga ningún síntoma de problemas de visión. Un síntoma de degeneración macular es

un cambio en la visión central. El paciente puede notar visión central borrosa o un punto en blanco en una página durante la lectura. El paciente puede notar distorsión visual como la flexión de líneas rectas. Las imágenes pueden aparecer más pequeñas. Algunos pacientes notan un cambio en la percepción del color y algunos experimentan sensaciones luminosas anormales. Estos síntomas pueden aparecer de repente y cada vez se convierten en más problemáticos. La aparición súbita de los síntomas, particularmente la distorsión de la visión, es una indicación para la evaluación inmediata por un oftalmólogo.

Tal como se usa en el presente documento un diagnóstico de la degeneración macular significa cualquier análisis de cambios de la función macular en un sujeto. No se pretende que esté limitada a ningún procedimiento particular. Por ejemplo, un examinador del ojo, por ejemplo, un médico, puede dilatar la pupila con gotas para los ojos y examinar el interior del ojo, analizando la retina para detectar la presencia de protuberancias de color amarillo de las drusas, lesiones oculares, o cambios generales en la mácula, tales como adelgazamiento. El examinador del ojo también puede realizar un examen del campo visual, en busca de puntos en blanco en la visión central. El examinador puede pedir una angiografía con fluoresceína (inyección intravenosa de colorante fluorescente seguido por examen visual y fotografía de la parte posterior del ojo) para determinar si los vasos sanguíneos de la retina presentan fugas.

Algunos factores de riesgo para padecer de degeneración macular incluyen la edad, el tabaquismo y una dieta rica en grasas saturadas. Otros pueden estar en riesgo de degeneración macular debido a la herencia genética o exposición al medio ambiente. La invención se refiere al tratamiento o la prevención de la degeneración macular asociada a la edad, preferentemente la prevención y el tratamiento profiláctico.

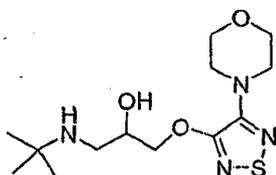
La degeneración macular asociada a la edad se puede caracterizar como una forma seca (atrófica) o húmeda (exudativa). Múltiples manchas pequeñas y redondas de color amarillo-blanco, denominadas drusas son identificativas para el tipo seco. Las manchas normalmente se encuentran en la parte posterior del ojo en el plano de la retina externa. Los sujetos con estas manchas pueden tener una excelente visión y no tener síntomas. La mayoría de los pacientes con degeneración macular asociada a la edad comienzan con la forma seca. En la forma húmeda, los vasos sanguíneos anormales de nueva creación crecen bajo el centro de la retina. Estos vasos sanguíneos se filtran, sangran y causan cicatrización de la retina, lo que distorsiona la visión o la destrucción de la visión central. La distorsión de la visión puede comenzar en un ojo y puede afectar después al otro ojo.

Un paciente diabético (Tipo I o Tipo II) corre el riesgo de degeneración macular. La degeneración macular diabética es el deterioro de la mácula debido a la diabetes. La degeneración macular quística es la pérdida de la visión en la mácula debido a áreas llenas de líquido (quistes) en la región macular. Esto puede ser el resultado de otros trastornos, inflamación, o alta miopía.

Tal como se usa en el presente documento, un compuesto "que funciona para reducir la neovascularización coroidea" significa que se puede medir una reducción estadísticamente significativa de la neovascularización coroidea, por ejemplo, por angiografía con fluoresceína, después de algún periodo de tiempo de administrar dicho compuesto a un mamífero después de la interrupción física de la membrana de Bruch del ojo, por ejemplo, mediante un láser. Una descripción detallada de estos procedimientos para identificar compuestos que funcionan para disminuir la neovascularización coroidea se describe en el presente documento.

"Isómeros" significa cualquiera de dos o más sustancias que se componen de los mismos elementos en las mismas proporciones pero difieren en la disposición tridimensional de átomos incluyendo isómeros enantiomérico (es decir, imágenes especulares) y diastereoméricos.

"Compuesto de timolol" o moléculas, y similares, significa compuestos sustituidos o no sustituidos de la siguiente fórmula:



Tal como se utiliza en el presente documento, el término "componente de timolol" se refiere a esa parte de una composición que contiene todas las moléculas de timolol en una composición dada, incluyendo todas las formas conformacionales y estereoméricas. Un compuesto dado (por ejemplo designado por una estructura) puede constituir un gran porcentaje (por ejemplo, en número de moléculas y/o en peso) del componente de timolol. Por ejemplo, un derivado de timolol dado puede estar presente en una composición acuosa a un nivel en el que el 70 % de todos los componentes de timolol son de ese compuesto dado, por ejemplo D-timolol, mientras que la mayoría de la composición en sí se compone de agua.

El término "sales", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier sal que forma complejos con compuestos identificados en el presente documento contenidos en el presente documento al tiempo que conserva una función deseada, por ejemplo, la actividad biológica. Ejemplos de tales sales incluyen, pero no se limitan a,

sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, y similares), y sales formadas con ácidos orgánicos tales como, pero no limitado a, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pámico, ácido alginico, ácido poliglutámico, ácido naftaleno sulfónico, ácido naftaleno disulfónico y ácido poligalacturónico. Los compuestos salinos también se pueden administrar como sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables conocidas por un experto en la materia, que incluyen específicamente las sales de amonio cuaternario de fórmula $-NR^+R'R''Z^-$, en la que R^+ , R' , R'' es independientemente hidrógeno, alquilo, o bencilo, y Z^- es un contraión, incluyendo, pero no limitado a, cloruro, bromuro, yoduro, alcóxido, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato, o carboxilato (tal como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, fumarato, citrato, tartrato, ascorbato, cinamoato, mandeloato, y difenilacetato).

"Reacción adversa al medicamento" significa cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva e involuntaria y que se da en dosis para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento, incluidos los efectos secundarios, la toxicidad, la hipersensibilidad, las interacciones medicamentosas, las complicaciones, u otra idiosincrasia. Los efectos secundarios a menudo son síntomas adversos producidos por un nivel sérico terapéutico del fármaco producidos por su efecto farmacológico sobre los sistemas de órganos no deseados (por ejemplo, visión borrosa por un antihistamínico anticolinérgico). Un efecto secundario tóxico es un síntoma adverso u otro efecto producido por una exposición química excesiva o prolongada a un fármaco (por ejemplo, toxicidad digitalis, toxicidad hepática). Las hipersensibilidades son reacciones adversas mediadas inmunológicamente (por ejemplo, anafilaxis, alergia). Las interacciones con otros medicamentos son efectos adversos derivados de las interacciones con otros medicamentos, alimentos o estados de enfermedad (por ejemplo, warfarina y eritromicina, cis-aprida y pomelo, loperamida y colitis por *Clostridium difficile*). Las complicaciones son enfermedades causadas por un fármaco (por ejemplo, úlcera gástrica inducida por AINE, trombosis inducida por estrógenos). La reacción adversa a un medicamento puede estar mediada por mecanismos conocidos o desconocidos (por ejemplo, agranulocitosis asociada a cloranfenicol o clozapina). Dicha reacción adversa a un medicamento se puede determinar por observación tema, ensayo o modelo animal bien conocido en la técnica.

"Alquilo" significa una cadena lineal o ramificada, no cíclica o cíclica, insaturada o saturada de hidrocarburo alifático que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, mientras que el término "alquilo inferior" tiene el mismo significado que alquilo pero contiene de 1 a 6 átomos de carbono. El término "alquilo superior" tiene el mismo significado que alquilo pero contiene de 2 a 10 átomos de carbono. Los alquilos representativos de cadena lineal saturados incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, y similares; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen isopropilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, isopentilo, y similares. Los alquilos cíclicos saturados representativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares; mientras que los alquilos cíclicos insaturados incluyen ciclopentenilo y ciclohexenilo, y similares. Los alquilos cíclicos también se denominan en el presente documento "homociclos" o "anillos homocíclicos". Los alquilos insaturados contienen al menos un doble o triple enlace entre átomos de carbono adyacentes (denominados "alquenilo" o "alquinilo", respectivamente). Los alquenilos de cadena lineal y ramificados representativos incluyen etilenilo, propilenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil -2-butenilo, y similares; mientras que los alquinilos representativos de cadena lineal y ramificados incluyen acetilenilo, propinilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-butenilo, y similares.

"Alquilamino" y "dialquilamino" significan uno o dos restos alquilo unidos a través de un puente de nitrógeno (es decir, -N-alquilo), tal como metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, y similares.

"Alquilcarboxilo" significa un resto alquilo unido a través de un grupo carboxilo (es decir, $-CO_2$ -alquilo).

"Alquilcarbonilo" significa un resto alquilo unido a través de un grupo carbonilo (es decir, $-(C=O)$ -alquilo). Un "succinilo" es un etilcarbonilo sustituido con un grupo carboxilo en el segundo carbono (es decir, $-(C=O)CH_2CH_2CO_2H$).

"Alquiltiol" significa un resto alquilo unido a través de un puente de azufre (es decir, -S-alquilo).

"Alquiloxi" significa un resto alquilo unido a través de un puente de oxígeno (es decir, -O-alquilo), tal como metoxi, etoxi, y similares.

"Alcóxido" significa un resto alquilo unido a un átomo de oxígeno cargado negativamente (es decir, O-alquilo) tal como metóxido o etóxido.

En el contexto de cierta realización, "amina" significa un grupo $-NH_2$, y "amoníaco" significa el gas NH_3 .

"Ariilo" significa un resto carbocíclico aromático tal como fenilo o naftilo.

"Ariilalquilo" significa un resto ariilo unido a través de un puente de alquilo (por ejemplo, $-CH_2$ -fenilo).

"Ariiloxi" significa un resto ariilo unido a través de un puente de oxígeno (es decir, -O-ariilo).

"Arlitio" significa un resto alquilo unido a través de un puente de azufre (es decir, -S-arilo).

5 "Heteroarilo" significa un anillo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros y que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono, incluyendo tanto sistemas de anillos mono- como bicíclicos. Los heteroarilos representativos son furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, pirrolilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isooxazolilo, benzoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, y quinazolinilo.

"Heteroarilalquilo" significa un alquilo que tiene al menos un átomo de hidrógeno del alquilo sustituido con un resto heteroarilo, tal como -CH₂ piridinilo, -CH₂-pirimidinilo, y similares.

10 "Heterociclo" (también denominado en este documento "anillo heterocíclico") significa un anillo heterocíclico monocíclico de 4 a 7 miembros, o bicíclico de 7 a 10 miembros, que está saturado, insaturado o es aromático, y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, incluyendo anillos bicíclicos en los que cualquiera de los heterociclos anteriores
15 están fusionados a un anillo de benceno. El heterociclo puede estar unido a través de cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Los heterociclos incluyen heteroarilos como se ha definido anteriormente. Por lo tanto, además de los heteroarilos listados anteriormente, los heterociclos también incluyen morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahydroprimidinyl, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo,
20 tetrahidrotiopiranilo, y similares.

"Heterocicloalquilo" significa un alquilo que tiene al menos un átomo de hidrógeno del alquilo sustituido con un heterociclo, tal como -CH₂-morfolinilo, y similares.

25 "Homociclo" (también denominado en este documento "anillo homocíclico") significa un anillo carbocíclico saturado o insaturado (pero no aromático) que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, tales como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclohexeno, y similares.

"Isómeros" significa cualquiera de dos o más sustancias que se componen de los mismos elementos en las mismas proporciones pero difieren en la disposición tridimensional de sus átomos, incluyendo isómeros enantioméricos (es decir, imágenes especulares) y diastereoméricos.

30 El término "derivado" cuando se usa en relación a un compuesto químico se refiere a una estructura similar que después de su aplicación, por ejemplo, la administración a un sujeto, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, la función que se desvela que tiene dicho compuesto químico (aunque el derivado puede haber aumentado o disminuido la función). Por ejemplo, la sustitución de un átomo con otro átomo en un compuesto químico proporciona un compuesto de estructura similar, por ejemplo, un átomo de carbono por un átomo de nitrógeno. El compuesto de estructura similar puede ser capaz de funcionar para disminuir la neovascularización
35 coroidea. Ciertas realizaciones reivindicadas pretenden incluir cambios menores en la estructura química, siempre que el derivado pueda disminuir la neovascularización coroidea.

40 El término "gestionada" cuando se utiliza en relación con una enfermedad o afección significa que proporciona efectos beneficiosos para el sujeto al que se le administra con un agente profiláctico o terapéutico, que no da como resultado una cura de la enfermedad. En ciertas realizaciones, a un sujeto se le administra con uno o más agentes profilácticos o terapéuticos para gestionar una enfermedad a fin de prevenir la progresión o empeoramiento de la enfermedad.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "prevenir" y "prevención" incluyen la prevención de la recurrencia, proliferación o comienzo. No se pretende que la presente invención esté limitada a la prevención completa. En algunas realizaciones, el comienzo se retrasa, o la gravedad de la enfermedad se reduce.

45 "Sujeto" significa cualquier animal, preferentemente un paciente humano, animales de granja, o una mascota doméstica.

50 El término "sustituido", como se usa en este documento, significa que al menos un átomo de hidrógeno de una disposición molecular se sustituye con un sustituyente. En el caso de un sustituyente oxo ("=O"), se sustituyen dos átomos de hidrógeno. Cuando está sustituido, uno o más de los grupos siguientes son "sustituyentes". Los sustituyentes dentro del contexto de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, acilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, y heterocicloalquilo, así como, -NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)NR_aNR_b, -NR_aC(=O)OR_b, -NR_aSO₂R_b, -C(=O)R_a, C(=O)OR_a, -C(=O)NR_aR_b, -OC(=O)NR_aR_b, -OR_a, -SR_a, -SOR_a, -S(=O)₂R_a, -OS(=O)₂R_a y S(=O)₂OR_a. Además, los sustituyentes anteriores pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más de los sustituyentes anteriores, de manera que el sustituyente comprende un alquilo sustituido, arilo sustituido,
55 arilalquilo sustituido, heterociclo sustituido, o heterocicloalquilo sustituido. R_a y R_b en este contexto pueden ser iguales o diferentes e, independientemente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido,

arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido.

El término "no sustituido", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier compuesto que no contiene sustituyentes adicionales unidos al compuesto. Un compuesto no sustituido se refiere a la composición química del compuesto sin sustituyentes adicionales, por ejemplo, el compuesto no contiene grupo(s) protector(es). Por ejemplo, la prolina no sustituida es un aminoácido de prolina a pesar de que el grupo amino de la prolina puede considerarse disustituido con grupos alquilo.

Con respecto a ciertas realizaciones, una estructura química puede estar dibujada con dos líneas entre un primer átomo y el sustituyente que significa hay dos enlaces, es decir, designa un doble entre el primer átomo y un sustituyente definido o puede designar dos enlaces simples entre el primer átomo y dos átomos de sustituyentes definidos.

Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "tratar" y "tratamiento" no se limitan al caso en que se cura el sujeto (por ejemplo, el paciente) y se erradica la enfermedad. Más bien, la presente invención también contempla el tratamiento que solo reduce los síntomas, mejora la visión (en cierto grado) y/o retrasa la progresión de la enfermedad.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "bloqueante de la IL-1" se refiere a cualquier compuesto o composición que es capaz de inhibir al menos parcialmente la actividad biológica o expresión de la IL-1a y/o IL-1b en el ojo de un paciente. En ciertas realizaciones, los bloqueantes de la IL-1 se unen a proteínas de la IL-1 o a transcritos de ARN. En otras formas de realización, los bloqueantes de la IL-1 inhiben competitivamente la actividad de las proteínas de la IL-1. En realizaciones adicionales, los bloqueantes de la IL-1 destruyen las proteínas de la IL-1 mediante su escisión. En algunas realizaciones, los bloqueantes de la IL-1 escinden o se unen a transcritos de ARNm de la IL-1. Ejemplos de bloqueantes de la IL-1 incluyen, pero no se limitan a, CK-17 (5-bromo-5-metil-3-fenil-2-fenilimino-1,3-tiazinan-4-ona), CK-112, CK-113, CK-115, CK-116, CK-117, secuencias de ARNip de la IL-1 y vectores que expresan secuencias de ARNip de la IL-1, secuencias antisentido de la IL-1 y vectores que expresan secuencias antisentido de la IL-1, anticuerpos y fragmentos de anticuerpos anti IL-1, incluyendo los anticuerpos quiméricos y humanizados o preferentemente humanos anti-IL-1. Los bloqueantes de la IL-1 a base de ácidos nucleicos, tales como ARNip y antisentido se pueden diseñar, por ejemplo, usando la secuencia de la IL-1a (número de referencia BC013142) o la secuencia de la IL-1b humana (número de referencia BC008678) utilizando técnicas y software que son conocidos en la técnica. Los bloqueantes de la IL-1 basados en anticuerpos, tales como anticuerpos monoclonales anti-IL1A o anti-IL1B se pueden generar usando la secuencia de la proteína IL-1a humana (número de referencia CAG33695) o la secuencia de la proteína IL-1b humana (número de referencia CAG28607) usando técnicas conocidas en la materia.

El término "ARNip" se refiere a ARN de interferencia cortos. En algunas realizaciones, los ARNip comprenden un dúplex, o la región de doble cadena, de aproximadamente 18 a 25 nucleótidos de longitud. A menudo los ARNip contienen de aproximadamente dos a cuatro nucleótidos no apareados en el extremo 3' de cada hebra. Al menos una hebra del dúplex o la región de doble cadena de un ARNip es sustancialmente homóloga a o sustancialmente complementaria a una molécula de ARN diana, tales como los transcritos de ARNm de la IL-1. La cadena complementaria a una molécula de ARN diana es la "cadena antisentido"; la hebra homóloga de la molécula de ARN diana es la "cadena sentido", y también es complementaria a la cadena de ARNip antisentido. Los ARNip también pueden contener secuencias adicionales; ejemplos no limitantes de tales secuencias incluyen secuencias de unión, o bucles, así como tallos y otras estructuras plegadas. El ARNip parece funcionar como intermediario clave en la activación de la interferencia de ARN en invertebrados y vertebrados, y en la activación de la secuencia específica de la degradación del ARN durante el silenciamiento génico postranscripcional en plantas.

El término "ARN de interferencia" o "ARNi" se refiere al silenciamiento o la disminución de la expresión génica por ARNip. Es el procedimiento de silenciamiento génico post-transcripcional específico de secuencia en animales y plantas, iniciado por ARNip que es homóloga en su región dúplex con la secuencia del gen silenciado. El gen (por ejemplo, IL-1a o IL-1b) puede ser endógeno o exógeno para el organismo, estar presente integrado en un cromosoma o presente en un vector de transfección que no está integrado en el genoma. La expresión del gen (por ejemplo, IL-1a) está total o parcialmente inhibida. El RNAi también se puede considerar que inhibe la función de una diana de ARN de la IL-1; la función de la diana de ARN de la IL-1 puede ser completa o parcial.

El envejecimiento es un procedimiento crónico que causa la degeneración de las células, tejidos y órganos, incluyendo los vasos sanguíneos de la coroides, células del epitelio pigmentario de la retina (CEPR) y la membrana de Bruch macular. Más notablemente, el envejecimiento arteriosclerótico cambia los vasos sanguíneos de la coroides, en particular el corio-capilaris macular con una disminución de la membrana capilar total y el flujo de sangre. Como resultado, el EPR comienza a acumular lipofuscina, altera la forma celular, la densidad, la pigmentación, la actividad lisosomal y la formación de matriz extracelular. Poco a poco, la membrana de Bruch muestra engrosamiento y disminución de la permeabilidad, lo que resulta en la rotura de la membrana de Bruch, que permite que aparezca neovascularización coroidea (NVC).

Puesto que la NVC se forma debido a la inflamación vascular, otros han tratado de utilizar inhibidores quinasa del receptor de VEGF, anticuerpos anti-VEGF, PEDF y angiostatina para prevenir la formación de NVC y el

empeoramiento de la DMAE. El problema es que estos agentes se utilizan para eliminar uno de los muchos factores inflamatorios y por lo tanto su eficacia no es evidente a menos que todos estos agentes se administren al mismo tiempo. Aunque no es necesario para comprender o poner en práctica la presente invención, se cree que un factor de la inflamación vascular es causado por la IL-1 y por lo tanto si se dan bloqueantes de la IL-1, se reduce la inflamación vascular

La rotura de la membrana de Bruch permite el crecimiento de la NVC en el espacio subfoveal. Los agentes que estabilizan la membrana de Bruch también previenen que se rompa y la penetración de la NVC en el espacio subfoveal. Como se cree que la IL-1 provoca cambios patológicos de la membrana de Bruch, los bloqueantes de la IL-1 la estabilizan y previene que se rompa. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, los bloqueantes de la IL-1 sirven como espada de doble filo para prevenir la inflamación vascular y la rotura de la membrana de Bruch de modo que se puede prevenir la formación y difusión de la NVC y, a su vez, también la DMAE.

Se reconoce que la DMAE preferentemente se trata en la etapa más temprana posible para prevenir la progresión de la enfermedad. La etapa más temprana del desarrollo de la DMAE es el mal funcionamiento del flujo sanguíneo coroideo, resultando en una disminución del flujo de sangre de los coriocapilares. Se activan reacciones en cadena que conducen a degeneraciones del EPR, la ruptura de la membrana de Bruch, la formación de la NVC, la DMAE y finalmente ceguera. Por lo tanto, se descubrió que determinados fármacos que aumentan el flujo sanguíneo coroideo en el presente documento son útiles para prevenir el desarrollo y empeoramiento de la DMAE. Los agentes descubiertos incluyen, pero no se limitan a: agentes hipotensores (por ejemplo, timolol, hidralazina, guanabén); flavonoides (por ejemplo, la apigenina, naringenina, quercetina, Flavon); y N-nitro-pirazoles y C-nitro-pirazoles (por ejemplo, DN-6, CN-7, DN-13, y DC-5).

Formulaciones farmacéuticas

En una realización específica, el término "farmacéuticamente aceptable" significa analizado por una agencia reguladora del gobierno Federal o un gobierno estatal o listado en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más en particular en seres humanos. El término "vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o portador con el que se administra el compuesto activo. Dichos vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua y aceites, incluyendo los de petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los vehículos farmacéuticos pueden ser solución salina, goma de acacia, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea, y similares. Además, se pueden utilizar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes. Cuando se administra a un sujeto, los vehículos farmacéuticamente aceptables preferentemente son estériles. El agua puede ser el vehículo cuando el compuesto activo se administra por vía intravenosa. Las soluciones salinas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol también se pueden emplear como vehículos líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Los vehículos farmacéuticos adecuados también incluyen excipientes tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, yeso, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro sódico, leche descremada en polvo, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. Las presentes composiciones, si se desea, también pueden contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tamponantes del pH.

Las presentes composiciones pueden adoptar la forma de soluciones, suspensiones, emulsión, comprimidos, píldoras, gránulos, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, emulsiones, aerosoles, pulverizaciones, suspensiones, o cualquier otra forma adecuada para su uso. En una realización, el vehículo farmacéuticamente aceptable es una cápsula (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos n.º 5.698.155).

En una realización preferida, el compuesto activo y, opcionalmente, otro agente terapéutico o profiláctico se formulan de acuerdo con procedimientos rutinarios como composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración intravenosa a seres humanos. Normalmente, el compuesto activo para la administración intravenosa se encuentra en soluciones en tampón acuoso isotónico estéril. Cuando sea necesario, las composiciones también pueden incluir un agente solubilizante. Las composiciones para la administración intravenosa pueden incluir opcionalmente un anestésico local tal como lignocáina para aliviar el dolor en el sitio de la inyección. Generalmente, los principios se suministran por separado o mezclados juntos en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como un polvo liofilizado seco o concentrado libre de agua en un recipiente herméticamente sellado tal como una ampolla o sobre que indique la cantidad de agente activo. Cuando el compuesto activo se va a administrar por infusión, se puede dispensar, por ejemplo, con una botella de infusión que contiene agua de calidad farmacéutica estéril o solución salina. Cuando el compuesto activo se administra por inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para inyección o solución salina para que los principios se puedan mezclar antes de la administración.

Las composiciones para su administración oral pueden estar en forma de comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos, polvos, emulsiones, cápsulas, jarabes, o elixires, por ejemplo. Las composiciones administradas por vía oral pueden contener uno o más agentes opcionales, por ejemplo, agentes tales como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria, o cereza; agentes colorantes; y agentes conservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente comestible. Además, cuando están en forma de comprimido o píldora, las composiciones se pueden recubrir para retardar la

desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal proporcionando de este modo una acción sostenida durante un periodo prolongado de tiempo. También son adecuadas membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto de conducción osmóticamente activo para la administración por vía oral del compuesto activo. En estas últimas plataformas, el fluido del entorno que rodea la cápsula es absorbido por el compuesto de conducción, que se hincha para desplazar el agente o composición de agente a través de una abertura. Estas plataformas de administración pueden proporcionar un perfil de administración esencialmente de orden cero en oposición a los perfiles de pico de formulaciones de liberación inmediata. También se puede utilizar un material retraso temporal tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir vehículos convencionales tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, y similares. Dichos vehículos preferentemente son de calidad farmacéutica.

Además, el efecto del compuesto activo se puede retrasar o prolongar mediante una formulación apropiada. Por ejemplo, un gránulo lentamente soluble del compuesto activo se puede preparar e incorporar en un comprimido o cápsula. La técnica se puede mejorar haciendo gránulos de diferentes velocidades de disolución y rellenando las cápsulas con una mezcla de los gránulos. Los comprimidos o cápsulas se pueden recubrir con una película que resista la disolución durante un periodo de tiempo predecible. Incluso se pueden fabricar preparaciones parenterales de acción prolongada, disolviendo o suspendiendo el compuesto en vehículos oleosos o emulsionados que permiten que se disperse solo lentamente en el suero.

Las composiciones para su uso de acuerdo con la presente invención se pueden formular de manera convencional usando uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables.

Por lo tanto, el compuesto y, opcionalmente, otro agente terapéutico o profiláctico y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables se pueden formular en composiciones farmacéuticas para su administración por inhalación o insuflación (ya sea a través de la boca o de la nariz) o por vía oral, parenteral o mucosa (tal como bucal, vaginal, rectal, sublingual). La administración puede ser óptica (por ejemplo, gotas de ojos aplicadas directamente en el ojo). Se puede utilizar administración parenteral local o sistémica.

Para la administración oral, las composiciones pueden adoptar la forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato ácido de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato de sodio); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato de sodio). Los comprimidos se pueden recubrir por procedimientos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para su administración oral pueden adoptar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o acacia); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales tampón, aromatizantes, colorantes y edulcorantes según sea apropiado.

Las preparaciones para su administración oral se pueden formular adecuadamente para dar una liberación controlada del compuesto activo.

Para la administración bucal, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos o pastillas formuladas de manera convencional.

Para la administración por inhalación, las composiciones para su uso de acuerdo con la presente invención se suministran convenientemente en forma de una presentación de pulverización de aerosol desde envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para su uso en un inhalador o insuflador se pueden formular para que contengan una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Las composiciones se pueden formular para su administración parenteral por inyección, por ejemplo, mediante inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de dosis múltiples, con un conservante añadido. Las composiciones farmacéuticas pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

Además de las formulaciones descritas previamente, las composiciones también se pueden formular como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implantación (por ejemplo subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, las composiciones farmacéuticas se pueden formular con materiales adecuados poliméricos o hidrófobos (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

Las composiciones se pueden presentar, si se desea, en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el principio activo. El envase o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones para su administración.

En ciertas realizaciones preferidas, el paquete o dispensador contiene una o más formas de dosificación unitaria que contienen no más de la formulación de dosificación recomendada como se determina en el Physician's Desk Reference (56ª ed., 2002).

Los procedimientos para administrar el compuesto activo y, opcionalmente, otro agente terapéutico o profiláctico incluyen, pero no se limitan a, la administración parenteral (por ejemplo, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa y subcutánea), epidural, y mucosa (por ejemplo, intranasal, rectal, vaginal, sublingual, bucal u oral). El compuesto activo y, opcionalmente, otros agentes profilácticos o terapéuticos se pueden administrar por vía intramuscular, intravenosa o subcutánea. El compuesto activo y, opcionalmente, otro agente profiláctico o terapéutico también se pueden administrar por inyección o infusión en bolo y se pueden administrar junto con otros agentes biológicamente activos. La administración puede ser local o sistémica. El compuesto activo y, opcionalmente, el agente profiláctico o terapéutico y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables también se pueden administrar por inhalación o insuflación (ya sea por la boca o la nariz). Se puede utilizar administración parenteral local o sistémica.

Puede ser deseable administrar el compuesto activo localmente en la zona en necesidad de tratamiento. Esto se puede lograr, por ejemplo, y no a modo de limitación, por infusión local durante la cirugía o la aplicación tópica, por ejemplo, en conjunción con un apósito para heridas después de la cirugía, mediante inyección, por medio de un catéter, por medio de un supositorio, o por medio de un implante, siendo dicho implante de un material poroso, no poroso, o gelatinoso, incluyendo membranas, tales como membranas de silastic o fibras. En una realización, la administración puede ser por inyección directa en el sitio (o antiguo sitio) de un tejido de la placa aterosclerótica.

La administración pulmonar también se puede emplear, por ejemplo, usando un inhalador o nebulizador, y su formulación con un agente de aerosolización, o por medio de perfusión en un fluorocarbono o tensioactivo pulmonar sintético. En ciertas realizaciones, el compuesto activo se puede formular como un supositorio, con aglutinantes tradicionales y vehículos tales como triglicéridos.

El compuesto activo se puede administrar en una vesícula, en particular un liposoma.

El compuesto activo se puede administrar en un sistema de liberación controlada. Se puede utilizar una bomba. Se pueden utilizar materiales poliméricos.

La cantidad del compuesto activo que es eficaz en el tratamiento o prevención de la degeneración macular asociada a la edad se puede determinar por técnicas de investigación convencionales. Por ejemplo, la dosis del compuesto activo que sea eficaz en el tratamiento o la prevención de la degeneración macular asociada a la edad se puede determinar mediante la administración del compuesto activo a un animal en un modelo tal como, por ejemplo, modelos animales conocidos para los expertos en la técnica. Además, opcionalmente se pueden emplear ensayos *in vitro* para ayudar a identificar intervalos de dosificación óptimos.

La selección de una dosis eficaz particular se puede determinar (por ejemplo, mediante ensayos clínicos) por un experto en la materia basándose en la consideración de varios factores que serán conocidos por un experto en la materia. Dichos factores incluyen la enfermedad a tratar o prevenir, los síntomas implicados, la masa corporal del sujeto, el estado inmune del sujeto y otros factores conocidos por el experto en la materia.

La dosis del compuesto activo que se administra a un sujeto, tal como un ser humano, es muy variable y puede ser objeto de un juicio independiente. A menudo es práctico administrar la dosis diaria del compuesto activo en diferentes horas del día. Sin embargo, en cualquier caso dado, la cantidad del compuesto activo administrado dependerá de factores tales como la solubilidad del componente activo, la formulación utilizada, las condiciones del sujeto (como el peso), y/o la vía de administración.

El intervalo general de cantidades eficaces del compuesto activo solo o en combinación con otro(s) agente(s) profiláctico(s) o terapéutico(s) son de aproximadamente 0,001 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día, más preferentemente de aproximadamente 0,001 mg/día a 750 mg/día, más preferentemente de aproximadamente 0,001 mg/día a 500 mg/día, más preferentemente de aproximadamente 0,001 mg/día a 250 mg/día, más preferentemente de aproximadamente 0,001 mg/día a 100 mg/día, más preferentemente de aproximadamente 0,001 mg/día a 75 mg/día, más preferentemente de aproximadamente 0,001 mg/día a 50 mg/día, más preferentemente de aproximadamente 0,001 mg/día a 25 mg/día, más preferentemente de aproximadamente 0,001 mg/día a 10 mg/día,

más preferentemente de aproximadamente 0.001 mg/día a 1 mg/día. Por supuesto, a menudo es práctico administrar la dosis diaria de compuesto en porciones, a diferentes horas del día. Sin embargo, en cualquier caso dado, la cantidad de compuesto administrado dependerá de factores tales como la solubilidad del componente activo, la formulación utilizada, las condiciones del sujeto (como el peso), y/o la vía de administración.

5 Flujo sanguíneo coroidal

La naringenina es un análogo de flavon con potentes efectos de aumentar el flujo sanguíneo coroideo como se puede ver en la Tabla 1. El flujo de sangre aumentó rápidamente a 30 min después de la administración del fármaco. El efecto alcanzó su punto máximo a los 60 min después de la administración del fármaco y mantuvo la acción del fármaco durante al menos 2 horas. En el pico, el flujo sanguíneo coroideo aumentó más del 200 % del flujo de sangre original.

10

La apigenina es un análogo de flavon. Las acciones del fármaco duraron entre 1 h y 2 h después de la administración (Tabla 1).

La puerarina también es un análogo de flavon similar a la apigenina. La acción de la puerarina comenzó a partir de 1 h después de la administración y duró más de 3 horas después de la administración (Tabla 1).

15

Tabla 1. Efectos de los flavonoides sobre el flujo sanguíneo coroidal

Compuestos (50 µl, 1 %)	30 minutos	60 min	120 min	180 min
Vehículo	100 ^a	100 ^b	100 ^c	100 ^d
Naringenina	102,5 ± 22,0 ^e	226,1 ± 55,0 *	124,2 ± 74,5 *	137,4 ± 71,2
Apigenina	9,7 ± 1,5	180,1 ± 42,2 *	54,8 ± 6,7 *	-11,1 ± 2,3
Puerarina	30,9 ± 7,7	114,9 ± 21,5 *	160,8 ± 70,7 *	127,4 ± 65,5 *
*: Significativamente mayor que los controles correspondientes al 100 % a: 5,9 ± 0,7 µl/min/mg; b: 3,89 ± 0,7 µl/min/mg; c: 5,9 ± 0,5 µl/min/mg; d: 1,71 ± 0,5 µl/min/mg; e: media ± DE con N = 6 para todos excepto N = 10 para los controles.				

Los N-Nitropirazoles, incluyendo DN-6, DN-7, DN-12, y DN-13 mostraban un aumento muy fuerte del flujo sanguíneo coroideo y larga duración de la acción que va más allá de 3 horas después de la administración del fármaco (Tabla 2). DN-13 era particularmente bueno, ya que actuó rápidamente para aumentar el flujo sanguíneo coroideo en 30 min después de la administración del fármaco y la acción duró más de 3 horas después de la administración del fármaco (Tabla 2). Entre los C-nitropirazoles, DC-5 mostró las acciones más prometedoras con un periodo de latencia corto de menos de 30 min y de larga duración de la acción que dura más de 3 horas (Tabla 2).

20

Tabla 2. Efectos de N-nitropirazoles y C-nitropirazoles sobre el flujo sanguíneo coroidal

Compuestos (50 µl, 1 %)	30 minutos	60 min	120 min	180 min
Vehículo	100 ^a	100 ^b	100 ^c	100 ^d
DN-6	56,9 ± 17,5 ^e	61,8 ± 20,9 *	88,3 ± 34,1 *	128,5 ± 60,0 *
DN-7	42,0 ± 13,7	57,2 ± 3,7 *	80,5 ± 23,1 *	87,3 ± 29,6 *
DN-12	62,9 ± 29,6	88,1 ± 37,5 *	88,9 ± 32,9 *	32,2 ± 15,0
DN-13	105,8 ± 30,1 *	83,8 ± 11,3 *	153,3 ± 51,5 *	112,5 ± 34,6 *
DC-5	71,4 ± 33,3 *	71,4 ± 33,3 *	80,3 ± 23,7 *	124,4 ± 25,4 *
*: Significativamente mayor que los controles correspondientes al 100 % a: 5,9 ± 3,8 µl/min/mg; b: 5,9 ± 2,9 µl/min/mg; c: 5,6 ± 1,7 µl/min/mg; d: 4,9 ± 1,9 µl/min/mg; e: media ± DE con N = 6 para todos excepto N = 10 para los controles.				

25

Dado que estos compuestos son capaces de aumentar con eficacia el flujo sanguíneo coroideo, se espera que puedan suprimir el efecto activante de la isquemia coroidea para inducir DMAE.

5 Recuperación de la función de la retina después de una lesión isquémica. Cuando el flujo de sangre a la retina se interrumpió durante 30 min, desapareció la onda b del electroretinograma, lo que indica que se había perdido la función de la retina. Después de la reperusión de los vasos sanguíneos de la retina, sin embargo, la onda b se recuperó parcialmente a aproximadamente el 30-35 % del nivel original (Tablas 3 y 4). La recuperación de la función de la retina se puede mejorar/facilitar con los flavonoides, incluyendo la naringenina, apigenina y puerarina (Tabla 3). Entre ellos, la puerarina mostró el mejor resultado, mostrando el 90 % de recuperación de la función de la retina en comparación con el control de la recuperación de solo el 31 % (Tabla 3).

10 Tabla 3. Efectos de los flavonoides en la recuperación de la función de la retina después de una lesión isquémica

Compuestos (10 mg/kg ip)	Control	Tratado	Aumento neto (%)
Naringenina	32,5 ± 7,5	54,0 ± 17,8 *	66,1
Apigenina	32,5 ± 7,5	63,8 ± 12,5 *	96,3
Puerarina	31,0 ± 9,5	90,0 ± 17,2 *	190,3
*: Significativamente mayor que los controles correspondientes a P <0,05 con N = 6 y media ± DE			

15 Los N-Nitropirazoles y C-nitropirazoles también mostraron una fuerte recuperación de la función de la retina después de una lesión isquémica (Tabla 4). En general, los N-nitropirazoles eran más potentes que los C-nitropirazoles para facilitar/mejorar la recuperación de la función de la retina después de una lesión isquémica, excepto DC-5, que mostró efectos más fuertes que cualquier otro N-nitropirazol para facilitar la recuperación de la función de la retina después de una lesión isquémica (Tabla 4).

Tabla 4. Efectos de los N-Nitropirazoles y C-Nitropirazoles en la recuperación de la función de la retina después de una lesión isquémica

Compuestos (10 mg/kg ip)	Control	Tratado	Aumento neto (%)
DN-6	32,9 ± 14,2	64,0 ± 24,9 *	94,5
DN-7	32,9 ± 14,2	71,4 ± 20,2 *	117,0
DN-12	32,9 ± 14,2	58,2 ± 16,7 *	76,9
DN-13	35,0 ± 13,1	58,6 ± 21,4 *	67,4
DC-5	33,0 ± 8,6	73,0 ± 16,0 *	120,6
*: Significativamente mayor que los controles correspondientes a P <0,05 con N = 6 y media ± DE			

20 Estos resultados indican que son agentes potentes para aumentar la recuperación de la función de la retina, posiblemente mediante el aumento del flujo sanguíneo de la retina y la coroides y son beneficiosos para el tratamiento de la DMAE.

Prevención de la formación de NVC.

25 Cuatro semanas después del tratamiento con láser de la retina de la rata para romper la membrana de Bruch, se formó neovascularización coroidea y era visible con angiografía con fluoresceína como controles.

30 Se administró una serie de agentes que pueden mejorar el flujo sanguíneo coroideo por vía intraperitoneal una vez al día durante 4 semanas. El primer tipo de agentes analizados eran agentes hipotensores que incluyen la hidralazina, guanabenzano, y D-timolol. La hidralazina a 10 mg/kg inhibió con eficacia toda formación de NVC. Cuando la dosis de la hidralazina se redujo a 5 mg/kg, solo se inhibieron claramente cuatro de las ocho formaciones de NVC en comparación con el control. Guanabenzano fue igual de efectivo a 20 mg/kg ip. Las ocho formaciones de NVC se inhibieron por guanabenzano en comparación con el control. D-timolol a 15 mg/kg ip fue eficaz en la inhibición de cierta formación de NVC pero no tan potente como la hidralazina o el guanabenzano.

Otro grupo de agentes analizado fueron los flavonoides, incluyendo pero no limitado a, apigenina, naringenina, quercetina, y flavon. La apigenina a 30 mg/kg ip mostró una potente inhibición en al menos seis de las ocho

formaciones de NVC. La naringenina (30 mg/kg ip), la quercetina (30 mg/kg ip), y el flavon (20 mg/kg ip) mostraron una marcada inhibición de la formación de NVC. El flavon era particularmente potente e inhibió casi completamente la formación de NVC.

5 Otro grupo de agentes analizados incluye los N-nitropirazoles (DN) que liberan NO para provocar vasodilatación y la facilitación del flujo sanguíneo coroidal. Todos los agentes, incluyendo DN6, DN7 y DN13 a 20 mg/kg ip causaron una marcada inhibición de la formación de NVC.

La isquemia del flujo sanguíneo coroidal está estrechamente relacionada con la inducción/activación de la DMAE. Por lo tanto, los agentes que son capaces de aumentar el flujo sanguíneo coroidal serán capaces de prevenir la isquemia coroidea y la activación de la DMAE.

10 Se sabe que la isquemia coroidea puede causar la degeneración celular del EPR, la acumulación de lipofusión, cambios en la actividad liposomal y la formación de matriz extracelular. Además, la membrana de Bruch muestra anomalías, engrosamiento, y disminución en la permeabilidad que conduce a la ruptura de la membrana de Bruch y el crecimiento de la NVC en las áreas subfoveales. Como resultado, la actividad visual se vio afectada y se desarrolló DMAE, que conduce a ceguera. Por lo tanto, los agentes que pueden aumentar el flujo sanguíneo coroidal (Tablas 1 y 2) deben ser capaces de prevenir/tratar la DMAE de que prosiga con su desarrollo, si se administran en la fase temprana de la DMAE.

La eficacia de estos agentes para prevenir/tratar la DMAE fue respaldada además por el hecho de que pueden facilitar/mejorar la recuperación de la función retiniana y coroidea después de una lesión isquémica (Tablas 3 y 4). Por lo tanto, estos agentes se pueden utilizar para tratar/prevenir la formación de la DMAE en la etapa temprana de la enfermedad.

La evidencia directa de estos agentes para prevenir/tratar la DMAE proviene del modelo de DMAE en rata que desarrollan NVC por la rotura de la membrana de Brach por haz de láser. El tratamiento de estos modelos animales de DMAE con 1) agentes hipotensores tales como la hidralazina, guanabenzano, y D-timolol; 2) flavonoides que incluyen la apigenina, la naringenina, la quercetina, y flavon; y 3) los derivados N-nitropirazol como DN-6, DN-7, DN-13 a diferentes niveles de dosis mostraron una potente inhibición de la formación de NVC, que es la principal etiología de la formación de la DMAE.

Agentes como bloqueantes de la IL-1 pueden ser antagonistas de uveítis inducida por IL-1. La inyección intravítrea de IL-1 indujo inflamación ocular que provoca la ruptura de la barrera hemato-acuosa. Como resultado, la fluoresceína puede cruzar la barrera hemato-acuosa rota para entrar en el ojo y alcanzar una inflamación pico 12 h después de la inyección de IL-1. La IL-1 es la más potente de la citoquinas para inducir inflamación que se puede bloquear eficazmente por prednisolona a 20 mg/kg tres veces al día (Figura 13). Entre los compuestos CK estudiados, 9 compuestos mostraron efectos bloqueantes potentes sobre la uveítis inducida por IL-1. Aunque la dosis (10 mg/kg tres veces al día) de estos compuestos era solo la mitad de la de prednisolona utilizada (20 mg/kg tres veces al día), produjo un nivel similar de bloqueo de IL-1 en comparación con la prednisolona (Figura 12 y 13). CK-120 era particularmente potente para bloquear la uveítis inducida por IL-1 como puede verse en la Figura 12.

Algunos productos naturales aislados a partir de hierbas chinas también fueron bastante potentes para inhibir la uveítis inducida por IL-1 (Figura 13). Aunque la tetrandrina es ligeramente menos potente que el osthol, es más importante, ya que produce muchos menos efectos secundarios y puede ser más segura cuando se utiliza clínicamente. Por lo tanto, estos agentes se pueden utilizar para estabilizar la membrana de Bruch y para prevenir el desarrollo de NVC y DMAE.

Los bloqueantes de IL-2 pueden retrasar el fracaso de la trabeculectomía causado por la inflamación. La trabeculectomía se utiliza con frecuencia para el tratamiento del glaucoma de ángulo estrecho/cerrado. Sin embargo, causa la inflamación y el fracaso del drenaje del humor acuoso después de un corto periodo de tiempo tras cirugía. Los bloqueantes sintéticos de la IL-1 como CK-17, CK-101A y CK-103A prolongan la aparición del fracaso de la trabeculectomía mediante la inhibición de la inflamación causada por IL-1 liberada de la cirugía (Figura 14). Todos ellos fueron más eficaces que la prednisolona para retrasar el fracaso de la trabeculectomía (Figura 14). Por lo tanto, estos agentes se podrían utilizar para prevenir la degradación de la membrana de Bruch y el desarrollo de NVC y DMAE.

La inhibición de bloqueantes de la IL-1 de la inflamación sistémica se puede inducir por carragenina. La carragenina es un potente agente inflamatorio que causa dolor e hinchazón en las articulaciones. Los bloqueantes de la IL-1 como CK-17 fueron muy eficaces en la inhibición de la inflamación inducida por carragenina (Figura 15). CK-17 fue aproximadamente 10 veces más potente que la aspirina, que es un agente convencional ampliamente utilizado como anti-inflamatorio, analgésico, y fármaco contra la artritis (Tabla 15). Estos resultados indican que los bloqueantes de la IL-1 se pueden utilizar localmente, así como sistemáticamente para la prevención de la inflamación y por lo tanto son beneficiosos para la inhibición de la formación de NVC y el desarrollo de DMAE.

Los bloqueantes de la IL-1 pueden ser terapéuticamente seguros. La DL₅₀ de ambos CK-17 fue extremadamente alta, por lo menos de 20 g/kg por vía oral, que es equivalente a 1400 g/70 kg para un hombre. Dado que la DE₅₀ de estos compuestos era de aproximadamente 10 mg/kg, el índice terapéutico (DL₅₀/DE₅₀) sería superior a 2000

(20.000 mg/kg/10 mg/kg). Uno de los agentes más seguros disponibles.

Los bloqueantes de la IL-1 pueden producir irritación insignificante de los ojos. La irritación ocular de los compuestos de CK era muy baja y despreciable como puede verse del ensayo de Draize (Figura 15). Esto es particularmente importante debido a que los agentes son para su utilización en el tratamiento de la enfermedad de los ojos, la DMAE.

Los bloqueantes de la IL-1 pueden suprimir la formación de NVC en los ojos de rata. Cuando la membrana de Bruch se rompió por haz de láser, se formó NVC masiva con una pérdida marcada de fluoresceína en la angiografía con fluoresceína como control. Cuando los animales fueron tratados con prednisolona a 3 mg/kg ip la formación de NVC se inhibió de forma notable en cinco de ocho formaciones de NVC.

CK-17 a 30 mg/kg ip mostró resultados incluso mejores que la prednisolona a 3 mg/kg ip mediante la inhibición de al menos seis de los ocho puntos de NVC (Fig. 5). Los resultados de CK-112 a 10 mg/kg ip eran casi iguales que la prednisolona a 3 mg/kg ip (Figuras 4 y 6). Cuando la dosis de CK-112 se elevó a 30 mg/kg ip los resultados fueron incluso mejores (Fig. 7) y fueron aproximadamente iguales que los de CK-17 a 30 mg/kg ip (Fig. 5). El efecto de CK-113 a 30 mg/kg ip fue similar al de CK-112 a 10 mg/kg ip (Figuras 7 y 8).

El efecto de CK-115 a 10 mg/kg ip era bastante impresionante (Fig. 9). Se inhibieron de forma notable siete de los ocho puntos de NVC. CK-116 a 10 mg/kg ip (Fig. 10) era similar al de CK-112 a 10 mg/kg ip (Fig. 6), mientras que CK-117 a 10 mg/kg ip fue menos eficaz (Fig. 11). Sin embargo, al aumentar las dosis, se mejoró definitivamente la acción inhibitoria sobre la formación de NVC, siempre que la toxicidad de estos compuestos se mantuviese al nivel mínimo.

Los experimentos se realizaron usando NVC inducida por un haz de láser mediante la ruptura de la membrana de Bruch. La prednisolona mostró inhibición de la formación de NVC como se esperaba. Sin embargo, la toxicidad de la prednisolona y otros agentes anti-inflamatorios esteroideos genera preocupación para su uso en clínicas para el tratamiento de la DMAE. En esta investigación, 3 mg/kg ip de prednisolona fue la dosis mínima necesaria para producir la inhibición de la formación de NVC. Sin embargo, con este nivel de dosis, algunos animales pierden el apetito y peso corporal. Las dosis más altas incluso dieron como resultado la muerte de los animales. Por otra parte, los compuestos de CK eran bastante no tóxicos. Por ejemplo, CK-17 a 20 g/kg por vía oral no causó ninguna respuesta tóxica durante al menos 7 días observados, mientras que la dosis eficaz para inhibir la formación de NVC era de tan solo 30 mg/kg ip. Por lo tanto, los compuestos de CK se pueden utilizar de forma eficaz y segura para el tratamiento de la DMAE mediante la inhibición de la formación de NVC.

Se entiende que los compuestos se pueden extraer de fuentes naturales, se pueden comprar, o se pueden fabricar por una variedad de procedimientos que utilizan los procedimientos como se describe en el libro de Smith y March "March's Advance Organic Chemistry, 5th edition 2001." Los flavonoides, tales como la naringenina, la apigenina, la quercetina, y el flavon estaban disponibles en el mercado. Agentes hipotensores tales como el D-timolol, la hidralazina, y el guanabenzano se adquirieron en el mercado. Análisis estadístico. Todos los datos se analizaron con la prueba t de Student no pareada. La significación entre dos medias en un cierto punto de tiempo se consideró significativa cuando $P \leq 0,05$.

Ejemplos

Ejemplo 1. Síntesis de Nitropirazoles

Se entiende que los compuestos se pueden preparar por una variedad de procedimientos que utilizan los procedimientos como se describe en el libro de Smith y March "March's Advance Organic Chemistry, 5th edition 2001". Se prepararon DC-5, C-nitropirazoles, usando procedimientos descritos en Shevelev y col., Russ Chem Bull. 44: 1861-4 (1993), Kanishchev y col., Bull Acad Sci URSS Div Shem Sci. 35: 2191 (1986), Torf y col., J Gen Chem 32: 1740-6 (1962). Los compuestos DN-4 a DN-15 se obtuvieron mediante la N-nitración de los pirazoles correspondientes. El compuesto DN-5 se sintetizó de acuerdo con los procedimientos proporcionados en Ugrak y col., Russ. Chem. Bull. 42: 1555-1558, 1993. El compuesto DN-7 se sintetizó de acuerdo con los procedimientos proporcionados en Dalinger y col., Russ. Chem. Bull. 36: 1149-1153, 1997. Los compuestos DN-8, DN-10, DN-11, DN-12, DN-13, y DN-14 se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos proporcionados en Huttel Chem. Ber. Bd. 88: 1586-1590 (1955) y Chem. Ber. 88: 1577-1585 (1955). DN-9 y DN-15 se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos proporcionados en Janssen y col., J. Org. Chem. 38: 1777-1782 (1973). Los compuestos DN-4 y DN-6 se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos proporcionados en Xuan y col., J. Ocular Pharma. Thera. 17 (6): 505-515 (2001).

Ejemplo 2. Síntesis de piridazino [4,5-c] piridazinonas

Los compuestos sintéticos, incluyendo CK-17, CK101A, CK103A, CK 112, CK 113, CK 114, CK 115, CK 116, CK 119, CK 120, y CK 122, se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos proporcionados en Okawara, y col., Chem. Pharm. Bull. 31: 507-512. (1983), Yamasaki y col., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1: 991-996 (1991), Yamasaki y col., J. Heterocyclic Chem. 29: 1313-1316 (1992), y Bo & Chiou Zhongguo Yao Li Xue Bao. 19 (4): 304-8 (1998). Otros compuestos tales como ácido de flufenamina, indometacina, ibuprofeno, y NDGA (ácido nordihidroguaiarético)

y productos naturales, tales como la prednisolona, tetrandrina, quercetina, pulegona, friedelina, naringina y dihidrojasmona se adquirieron en el mercado. Otros derivados se preparan de acuerdo con Robins y col., Synthesis of some 7- and 5,7-substituted pyrazolo[4,3-d]pyrimidines. J Am Chem Soc 78:2418-22 (1956).

Ejemplos 3. Medición del flujo sanguíneo coroidal en ojos hipertensos de conejo

5 Conejos blancos de Nueva Zelanda, con un peso de 2,5-3,0 kg, fueron anestesiados con 35 mg/kg de ketamina y 5 mg/kg de xilazina por vía intramuscular. Para mantener la anestesia se administró la mitad de la dosis inicial cada hora. Se creó un modelo de hipertensión ocular por el aumento de la presión intraocular del ojo izquierdo a 40 mm de Hg que redujo el flujo sanguíneo ocular a aproximadamente un tercio de los valores normales. El ventrículo izquierdo se canuló a través de la arteria carótida derecha para la inyección de microesferas, y la arteria femoral se canuló para la toma de muestras de sangre. Se instiló una solución al uno por ciento de fármaco (50 μ l) o vehículo (50 μ l) por vía tópica en el ojo izquierdo, y el flujo de sangre ocular de los conejos con hipertensión ocular se midió con microesferas coloreadas después de 0, 30, 60, y 120 min. En cada punto de tiempo, se inyectaron como referencia 2 millones de microesferas en 0,2 ml, y las muestras de sangre se tomaron de la arteria femoral durante exactamente un minuto después de la inyección de las microesferas. La muestra de sangre se recogió en un tubo heparinizado, y se registró el volumen. Los conejos fueron sacrificados con una inyección de 100 mg/kg de pentobarbital de sodio después de la última toma de muestras de sangre. Los ojos fueron enucleados y se diseccionan en retina, coroides, iris y cuerpo ciliar. Las muestras de tejido se pesaron.

Los detalles del procesamiento de la muestra y el recuento de microesferas fueron proporcionados por EZ Trac (Los Angeles, CA). En resumen, se añadió reactivo de hemólisis a los tubos de microfuga con la muestra de sangre, se agitan con un vórtex y se centrifugan durante 30 min a 6000 rpm. Se retiró el sobrenadante, y se añadieron los Reactivos de digestión de tejidos/sangre I y II. Los tubos se taparon, se agitaron en un vórtex, y se centrifugaron durante 30 min más. Se retiró el sobrenadante, y se añadió el Reactivo de recuento, se agitan con un vórtex, y se centrifugan durante 15 min a las mismas revoluciones que antes. Se retiró el sobrenadante, y las microesferas se resuspendieron en un volumen preciso del Reactivo de recuento. El número de microesferas se contó con un hemocitómetro.

El Reactivo de digestión de tejidos/sangre I se añadió a los tubos de microfuga con las muestras de tejido, se selló y se calentó a 95 °C durante 15 min. Los tubos se agitaron en un vórtex durante 30 segundos, se recalentaron y se volvieron a agitar en un vórtex hasta que se disolvieron todas las muestras de tejido. Se añadió el Reactivo de digestión de tejidos/sangre II, mientras las muestras de tejido aún estaban calientes, y a continuación los tubos se taparon, se volvieron a agitar en un vórtex, y se centrifugó durante 30 min. El protocolo, a partir de entonces, fue el mismo que el utilizado para procesar la muestra de sangre, y se contaron las microesferas.

El flujo de sangre de cada tejido en un determinado punto de tiempo se calcula a partir de la siguiente ecuación:

$$Q_m = (C_m \times Q_r) / C_r$$

En la que Q_m es el flujo de sangre de un tejido en términos de μ l/min/mg, C_m es el recuento de microesferas por mg de tejido, Q_r es la velocidad de flujo de la muestra de sangre en términos de μ l/min, y C_r es el recuento de microesferas totales en la muestra de sangre de referencia.

Ejemplo 4. Medición de la recuperación de la función de la retina después de una lesión isquémica en los ojos de ratas.

Se determinaron los electroretinogramas (ERG) para proporcionar la evaluación de la función de la retina antes y después de una lesión isquémica. Los ERG se registraron por medio de electrodos de Ag/AgCl colocados en contacto con la córnea. Una aguja de acero inoxidable se insertó por vía subcutánea entre los dos ojos como electrodo de referencia, y se insertó otra aguja por vía subcutánea en el cuello como electrodo de tierra. Se utilizó un fotoestimulador (Grass PS22 Flash) para producir destellos de luz a cinco pulgadas del ojo, y se registraron los potenciales ERG con un sistema de polígrafo. La máquina ERG se adquirió de LKC Technologies, Inc. (Gaithersburg, MD). Se utilizó un único estímulo de luz blanca (10 ms de duración) para provocar las ondas a y b del ERG. Se miden las amplitudes de la onda b de los picos desde el punto más bajo de una onda a al pico de una onda b.

Ratas hembra Long-Evans (200-250 g) adaptadas a la oscuridad se anestesiaron con 35 mg/kg de ketamina y 5 mg/kg de xilazina por vía intramuscular. La mitad de la dosis inicial se administró después a intervalos de una hora para mantener la anestesia adecuada. Las pupilas se dilataron con tropicamida al 1 % más el 10 % de fenilefrina (50 μ l) para los experimentos de ERG. Se produjo isquemia de la retina por la oclusión de las arterias de la retina central y arterias ciliares posteriores por medio de una ligadura colocada alrededor del nervio óptico y la arteria ciliar posterior. La ligadura se estiró entonces firmemente durante 30 min para ocluir los vasos retinianos. La isquemia de la retina se confirmó por la extinción de las ondas del ERG. Después de 30 minutos de isquemia de la retina, se liberó la ligadura y las arterias de la retina se dejaron reperfundir. Los ERG se midieron después de 0, 30, 60, 90, 120, 180, y 240 min. Los fármacos y vehículos se administraron por vía intraperitoneal. Estos fármacos se administraron inmediatamente antes de la oclusión de las arterias de la retina central.

Ejemplo 5. Medición de la formación de NVC en ojos de rata después de la inducción de la neovascularización coroidea.

Se anestesiaron ratas Brown-Norway, con un peso de 200–250 g, con 35 mg/kg de ketamina y 5 mg/kg de xilazina. Las pupilas se dilataron con una aplicación tópica de tropicamida al 1 % (Bausch & Lomb, Tampa, FL) y el 2,5 % de fenilefrina (Sanofi-Synthelabo Inc.; NY). La NVC se indujo experimentalmente con un láser de Nd:YAG de doble frecuencia (LasereX LP3532; Ellex Medical PTY. LTD., Australia) para interrumpir la membrana de Bruch. La longitud de onda del láser era de 532 nm, y el tamaño del punto era de 100 µm. La potencia entregada oscilaban entre 130 y 150 mW, aplicada durante 0,1 s. Normalmente, se indujeron ocho lesiones en los dos ojos de cada animal. En ocasiones, la ráfaga del láser inductor crea una extensa hemorragia subretiniana y/o vítrea, y estos puntos fueron excluidos de cualquier tratamiento o análisis adicional. Si la hemorragia subretiniana no se extendía hasta aproximadamente 1 mm de la lesión, se incluyen otras lesiones en el mismo ojo en el estudio. La presencia de NVC se confirmó con la angiografía con fluoresceína a las 2 semanas después de la inducción por láser. Cada lesión láser se evaluó de la siguiente manera: fuga (++) : aumento en el tamaño de la hiperfluorescencia con el tiempo; Sin fugas (+): solamente tinción sin aumento en el tamaño de la hiperfluorescencia; Sin evaluación (-): la angiografía con fluoresceína no pudo evaluar la lesión debido al enmascaramiento por la hemorragia suprayacente.

Angiografía con fluoresceína. La angiografía con fluoresceína se realizó en animales anestesiados con las pupilas dilatadas usando una cámara Digital Fundus Camera (TRC-50 EX: Topcon, Japón) y se inyectó un filtro de fluoresceína convencional de 0,3 ml de fluoresceína al 10 % (Sigma-Aldrich Inc.; St. Louis, MO) por vía intravenosa a través de la vena hipoglosa. Después de la inyección, la cámara alternó entre ambos ojos tomando imágenes durante 10 minutos. La angiografía con fluoresceína se realizó en todas las ratas a las 2 y 4 semanas después de la inducción por láser simultánea de NVC y la inyección del fármaco-vehículo.

Evaluación *in vivo*: Todas las ratas se examinaron semanalmente después de la inducción con láser de la NVC y la inyección de fármaco/vehículo hasta el momento del sacrificio. El examen se realizó por una lámpara de hendidura (SL-3E; Topcon, Japón) para evaluar el segmento anterior y por oftalmoscopia indirecta (Omega 200; Heine, Alemania), utilizando una lente de 20 D para evaluar la retina y el vítreo.

Ejemplo 7. Uveítis inducida por interleuquina-1

Se anestesiaron ratas hembra Sprague-Dawley, con un peso de 250-300 g, con 35 mg/kg de ketamina y 5 mg/kg de xilazina por vía intramuscular. Se inyectaron por vía intravítrea diez µl de 1,0 ng de IL-1α con un agujero de calibre 30, y se dejó que las ratas se recuperasen de la anestesia. Se inyectaron compuestos CK, a dosis de 3 mg/kg o 10 mg/kg, por vía intraperitoneal (ip) a un tiempo 0, 4, y 10 horas después de la inyección de IL-1α. La inflamación se midió 12 horas después de la inyección de IL-1α. Las ratas se anestesiaron de nuevo como se ha descrito anteriormente, y se inyectó solución FD-70 (1,4 ml/kg) por vía intravenosa a través de la vena hipoglosa. El escaneado de los ojos se llevó a cabo con un fluorofotómetro (Fluorotron Master, Coherent Corp., Palo Alto, CA). Las mediciones se realizaron a 0, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, y 360 minutos después de la inyección de FD-70. El nivel máximo de FD-70 en el ojo se alcanzó a 300 min después de la inyección de FD-70.

Ejemplo 8. Inflamación inducida por trabeculectomía

Conejos holandeses Dutch Belted adultos se adquirieron en el mercado y estaban libres de patógenos específicos para la pasteurelisis. Los conejos se estabularon en jaulas individuales y se mantuvieron en ciclos de luz-oscuridad de doce horas. La temperatura ambiente se mantuvo a 25 °C y la humedad relativa fue del 50 %. Los conejos tenían acceso a pienso para conejos (Harland, Houston, TX) y agua *ad libitum*. Los conejos se mantuvieron en ayunas durante doce horas antes de la inducción de la anestesia.

Los animales se premedicaron con un antimuscarínico y sedante. El conejo se indujo con ketamina/xilazina, se entubó y después se mantuvo anestesiado con isoflurano. También se utilizaron buprenorfina y pancuronio para un régimen de anestesia equilibrada. Se administraron diez mg/kg de buprenorfina cada 12 horas durante tres días para la analgesia postoperatoria.

Una operación de filtración de glaucoma con colgajo escleral de grosor parcial se completó utilizando un microscopio de operación y una técnica aséptica estricta. Se creó un colgajo conjuntival con base límbica. A continuación, se formó un minicolgajo de espesor parcial de aproximadamente un milímetro del recto temporal al superior, en la esclerótica. Las dimensiones del colgajo eran de tres milímetros en el limbo, dos milímetros en los lados y en la base. En el limbo quirúrgico se realizó una esclerostomía de 2,5 milímetros usando un fragmento de una cuchilla de afeitar. A continuación se utilizó un punzón Kelly Descemet (Storz, St. Louis, MO) para completar la esclerostomía. Después se realizó una iridectomía periférica. El iris se recolocó con mediante aclarado con solución salina equilibrada y masaje suave de la córnea. A continuación, el colgajo escleral se cierra con una sola sutura microquirúrgica de nailon 10-0 y se fija con un nudo cuadrado suprayacente. La conjuntiva y la incisión tenoniana se cerraron con una sutura continua de 10-0. Inmediatamente después del cierre hermético al agua de la conjuntiva, se pudo apreciar una ampolla de filtración. El mismo procedimiento se realiza sobre el ojo contralateral.

Evaluación *in vivo*. Todas las ratas se examinaron semanalmente después de la inducción por láser de NVC y la inyección de fármaco/vehículo hasta el momento del sacrificio. El examen se realizó por una lámpara de hendidura

(SL-3E; Topcon, Japón) para evaluar el segmento anterior y por oftalmoscopio indirecto (Omega 200; Heine, Alemania), utilizando una lente de 20 D para evaluar la retina y el vítreo.

Antes de la cirugía, los conejos se asignaron aleatoriamente a uno de los siete grupos 1) inyección subtenon (IST) de vehículo control, 2) gotas para los ojos de prednisolona, 3) sin fármaco 4) IST de metilprednisolona, 5) IST de CK-17, 6) IST de CK-101A, y 7) IST de CK-102. Los animales en el grupo de gotas para los ojos recibieron dos gotas en cada ojo tres veces por día. El tratamiento de 50 µl de gotas para los ojos comenzó el día antes de la cirugía y continuó hasta el fallo de la fístula. El control para el grupo de gotas para los ojos era "sin fármacos" porque la formulación de gotas para los ojos está patentada y, por tanto, no se pudo preparar un control del vehículo. Si el animal estaba en el grupo de tratamiento subtenons, entonces se administran 10 mg del fármaco mediante inyección subtenons mientras el animal estaba todavía bajo anestesia general. Si el animal estaba en el grupo de control del vehículo, se le dio un volumen del vehículo igual al administrado en los grupos de tratamiento. Por último, se administraron 20 mg de gentamicina subconjuntival para la profilaxis de la infección microbiana.

Los ojos se preanestesiaron con una a dos gotas de tetracaína instilada en ambos ojos y la presión intraocular se midió por pneumotonografía de aplanamiento (Alcon, Ft. Worth, TX). Las mediciones preoperatorias se registraron el día antes de la cirugía. Las mediciones postoperatorias se registraron cada dos días. El fallo de filtración de la fístula se define como el punto en el que la PIO volvió a los valores preoperatorios o se registró el mismo valor durante tres lecturas consecutivas. La presencia o ausencia de la ampolla de filtración también se registró cada dos días. En los días en que no se midió la PIO, se llevaron a cabo exámenes biomicroscópicos y la inflamación se evaluó utilizando el sistema previamente definido por Miyano y Chiou, *Ophthalmic. Res.* 16:256-263 (1984). Para el examen biomicroscópico, el conejo se anestesió con 1 mg/kg im de acepromazina. Se calculan y se registran las puntuaciones de la inflamación. A la conclusión del experimento los animales fueron sacrificados con una sobredosis (100 mg/kg) de pentobarbital sódico.

Ejemplo 9. Inflamación inducida por carragenina

Se utilizaron cuarenta ratas hembra Sprague Dawley que pesan 164 ± 16 g para los experimentos. Los grupos de prueba y control se asignaron al azar. Se inyectó carragenina (0,1 ml de solución al 1 %) en la superficie plantar de la pata trasera de la rata para inducir la inflamación. Diez minutos antes de la inyección de carragenina, se administran 8 ml de agua ig. CK-17, y aspirina se molieron con Tween 80 y a continuación se suspendieron en agua destilada. CK-17, o aspirina se inyectaron ip 3 veces a un tiempo de 0, 8, y 16 h antes de la inyección de carragenina. Los cambios en el volumen del pie edematoso inflamado se midieron por el volumen de agua desplazado y registrado 0, 0,5, 1, 2, 4, y 6 h después de la inyección de carragenina.

Determinación de la DL₅₀: Para cada dosis, se utilizaron 20 ratones de ambos sexos, que pesaban de 18 a 20 g para determinar la DL₅₀ de acuerdo con el procedimiento de Litchfield & Wilcoxon, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 96:99-113 (1949). Los animales fueron alojados en una sala para animales a 25 °C y 70 % de humedad relativa. El ciclo de luz se estableció en 12 h de luz y 12 h de oscuridad. CK-17 se molió con Tween 80 y después se suspendió en 1 % de CMC (carboximetilcelulosa). La suspensión se administró ig a 20 g/kg y los animales se observaron durante 7 d.

Ejemplo 10. Ensayo de irritación del ojo

Se siguió el ensayo de Draize, Draize y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 82: 377-90 (1944), para la determinación de la irritación de los ojos. Antes del ensayo de Draize, ya se sabía que CK-17 no producía irritación de la piel en conejillos de indias. Por lo tanto, se utilizó el ensayo de Draize para demostrar la seguridad más que la toxicidad de los fármacos en los ojos de conejos en este experimento. Se utilizaron seis conejos albinos de Nueva Zelanda de ambos sexos, con un peso de 2-2,5 kg en cada grupo. Los animales se alojaron individualmente en jaulas a 25 °C y 70 % de humedad relativa. El ciclo de luz se mantuvo a 12 h de luz y 12 h de oscuridad durante 7 días después de la instilación de CK-17 o el vehículo como controles.

CK-17 (0,1 %) se suspendió en 6 % de dimetilsulfóxido (DMSO), 6 % de PEG 400, 10 % de Tween 80, y 78 % de solución salina. Cincuenta microlitros del compuesto de ensayo se instiló en el fondo de saco del ojo derecho tratado y el vehículo en el ojo izquierdo como control. Los párpados se mantuvieron juntos suavemente durante 10 s para prevenir la pérdida de los materiales. Los animales que muestren irritación ocular, defectos oculares o lesiones corneales preexistentes no se utilizan para el experimento. Los ojos se examinaron con oftalmoscopia a las 0, 1, 3, 5, 7, y 24 h, y 2 días, 3 días, 5 días, y 7 días después de la instilación de gotas para los ojos. Se registraron y se calcularon las puntuaciones de la Tabla de irritación.

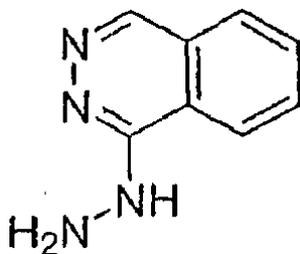
Todas las publicaciones y solicitudes de patente mencionadas en la memoria son indicativas del nivel de experiencia de los expertos en la técnica a la que pertenece la presente invención.

Todas las composiciones y/o procedimientos descritos y reivindicados en el presente documento se pueden realizar y ejecutar sin experimentación indebida a la luz de la presente divulgación.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende hidralazina o una de sus sales para su uso en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad.

5 2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una hidralazina de la siguiente fórmula:



o una de sus sales que funciona para reducir la neovascularización coroidea.

3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que dicha sal es una sal de clorhidrato, una sal de hidrocrotiazida o una sal de dinitrato de isosorbida.

10 4. La composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que dicha degeneración macular asociada a la edad es la degeneración macular asociada a la edad seca.

5. La composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que dicho tratamiento es para un sujeto humano.

15 6. La composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que dicha composición se administra por vía tópica a, al menos, un ojo de un sujeto.

7. La composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que dicha composición es una solución líquida.

8. La composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que la composición es eficaz para reducir o prevenir la neovascularización coroidea.

20 9. La composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que la composición es eficaz para aumentar el flujo sanguíneo coroideo.

10. La composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, formulada como solución oftálmica.

11. La composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que dicha composición se administra por vía tópica a ambos ojos de un sujeto.

25

FIGURA 1

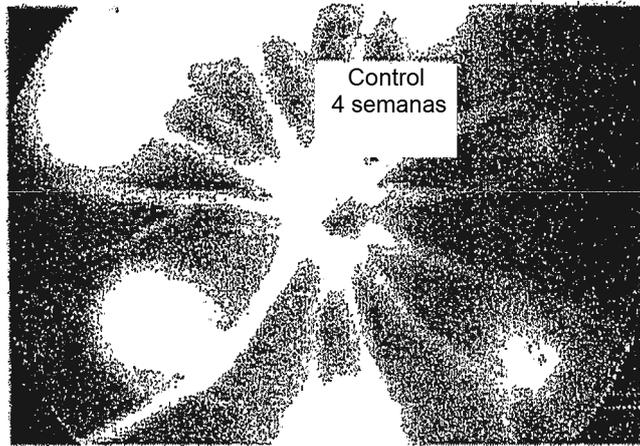


FIGURA 2

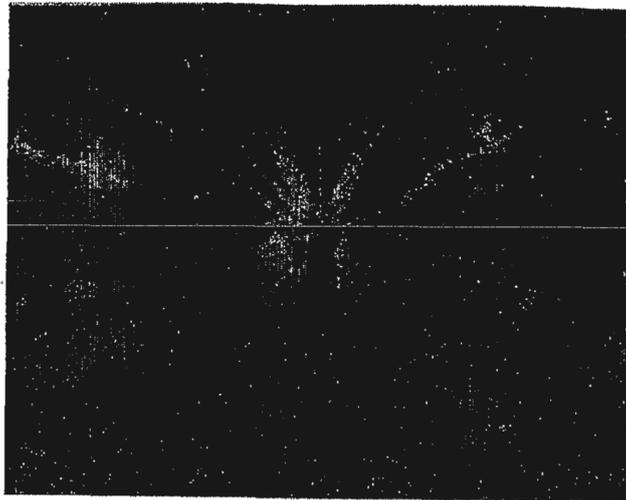


FIGURA 3

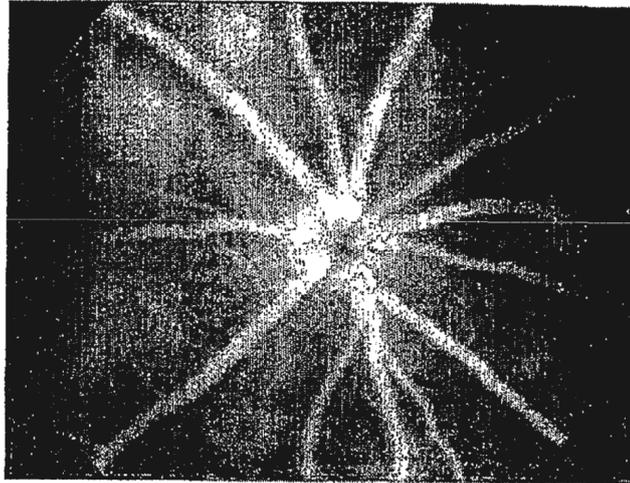


FIGURA 4

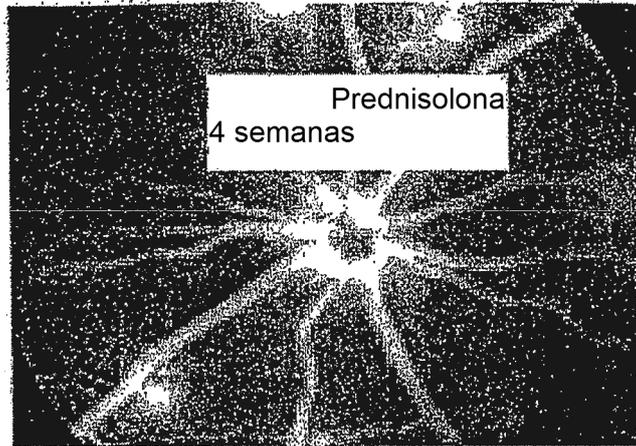


FIGURA 5

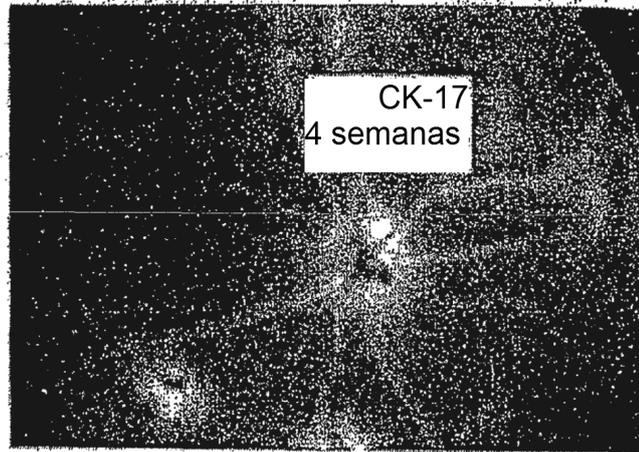


FIGURA 6

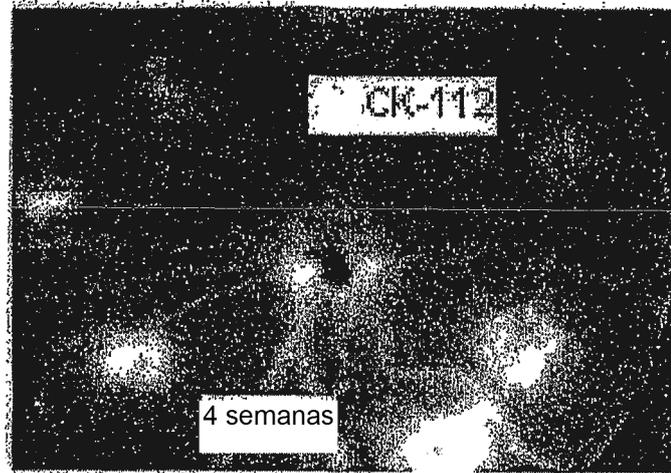


FIGURA 7

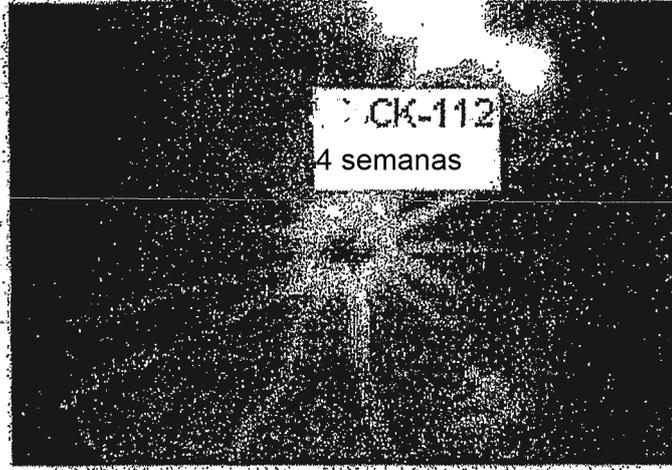


FIGURA 8

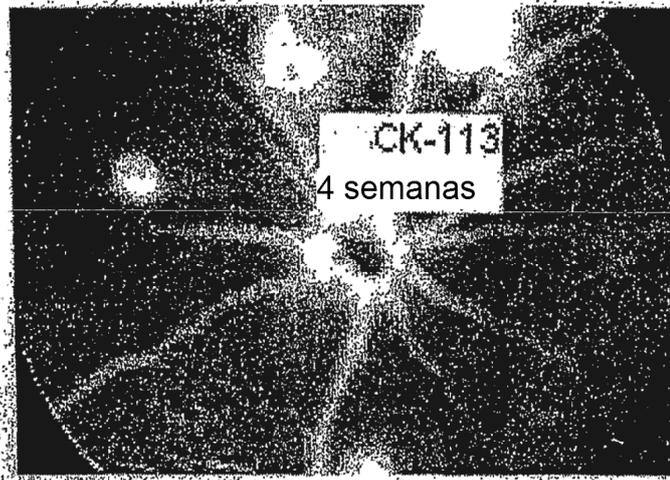


FIGURA 9

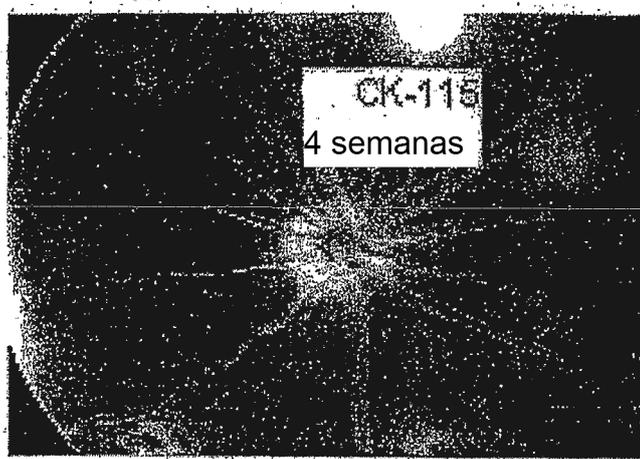


FIGURA 10

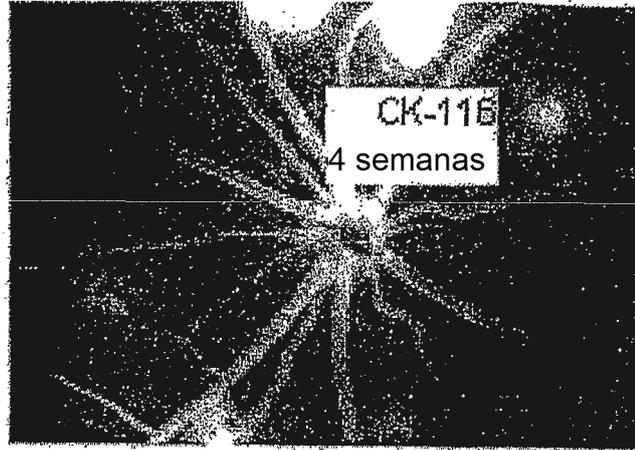


FIGURA 11

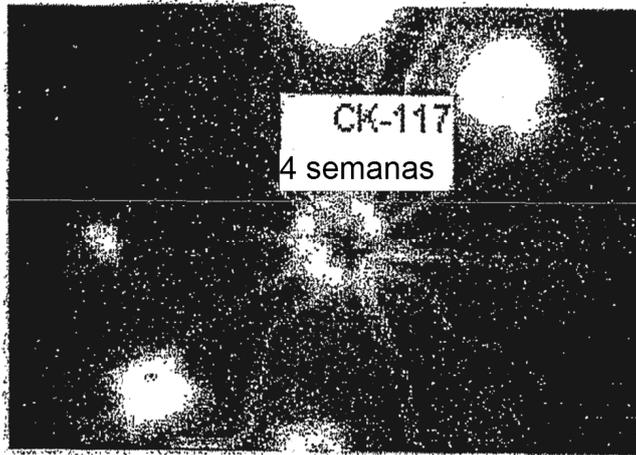


FIGURA 12

Compuestos**	Concentración de fluoresceína en el ojo a las 18 h después de IL-1		
	Control	Tratado	% de inhibición
CK-17	905 ± 116	195±35*	78
CK-101A	380±54	125±27*	67
CK-103A	405±45	90±18*	78
CK-112	573±67	138±36*	76
CK-113	483±61	152±73*	69
CK-114	485±78	110±52*	77
CK-115	487±62	224±52*	54
CK-116	436±71	198±52*	55
CK-119	474±69	127±56*	73
CK-120	465±59	33±4*	93
CK-122	528±72	170±60*	68

FIGURA 13

Compuestos	Dosis (mg/kg,ip,t.i.d.)	Concentración de fluoresceína en el ojo a las 18 h después de IL-1		
		Control	Tratado	% de inhibición
Prednisolona	20	550±108	142±25*	74
Tetrandrina	10	415±95	153±33*	63
Osthol	10	285±46	60±15*	78

FIGURA 14

Compuestos**	Media de días hasta el fallo	Incremento neto
Control	11,9±0,5	—
Prednisolona	14,1±1,0*	12%
CK-17	18,2±1,2*	53%
CK-101A	18,2±0,8*	53%
CK-103A	21,0±1,0*	76%

FIGURA 15

Tratamiento	Respuestas de inflamación/ml			
	0 h	2 h	4 h	6 h
Control	0,100±0,005	0,218±0,030	0,342±0,035	0,368±0,045
CK-17 (3mg/kg)	0,098±0,005 ^b	0,220±0,025 ^b	0,276±0,030 ^{ab}	0,298±0,070 ^{ab}
CK-17 (10mg/kg)	0,096±0,010 ^b	0,144±0,030 ^a	0,202±0,045 ^{ab}	0,226±0,40 ^{ab}
CK-17 (30mg/kg)	0,084±0,005 ^a	0,104±0,015 ^a	0,182±0,015 ^{ab}	0,198±0,025 ^a
Aspirina (300mg/kg)	0,074±0,005 ^a	0,116±0,030 ^a	0,122±0,030 ^a	0,184±0,015 ^a

FIGURA 16

Tratamiento	0 h		1 h		3 h		5 h		7 h		1 d		2 d		3 d		5 d		7 d	
	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D
Suspensión al 0,1 % de CK-17																				
Córnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Iris	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Conjuntiva																				
a. Enrojecimiento	0	0	0	0,1	0	0,1	0,1	0	0,1	0	0	0,1	0,1	0,1	0,1	0	0,1	0,1	0,1	0
b. Quemosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
c. Descarga	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	0	0	0	0,1	0	0,1	0,1	0	0,1	0	0	0,1	0,1	0,1	0,1	0	0,1	0,1	0,1	0

FIGURA 17

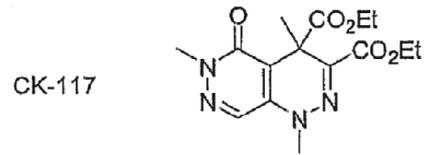
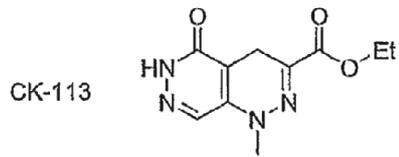
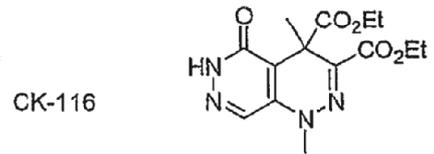
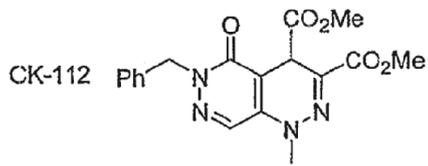
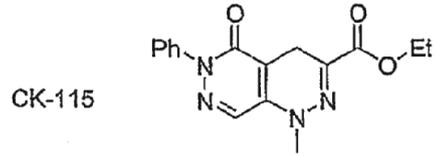
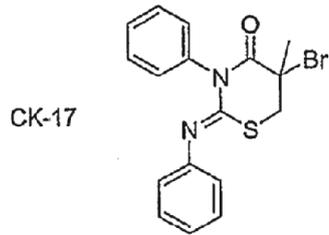


FIGURA 18

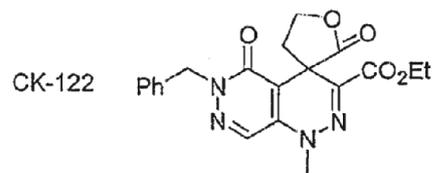
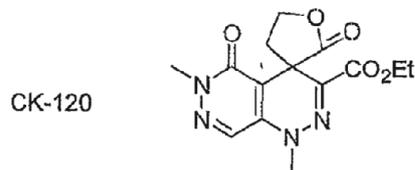
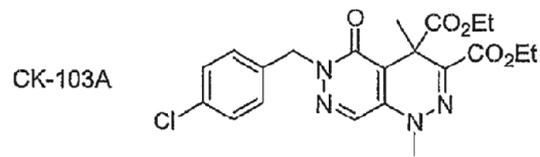
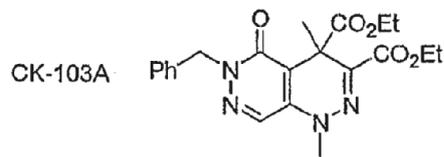
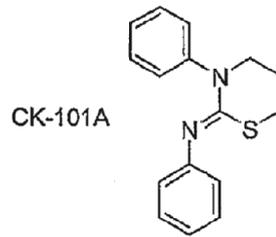


FIGURA 19

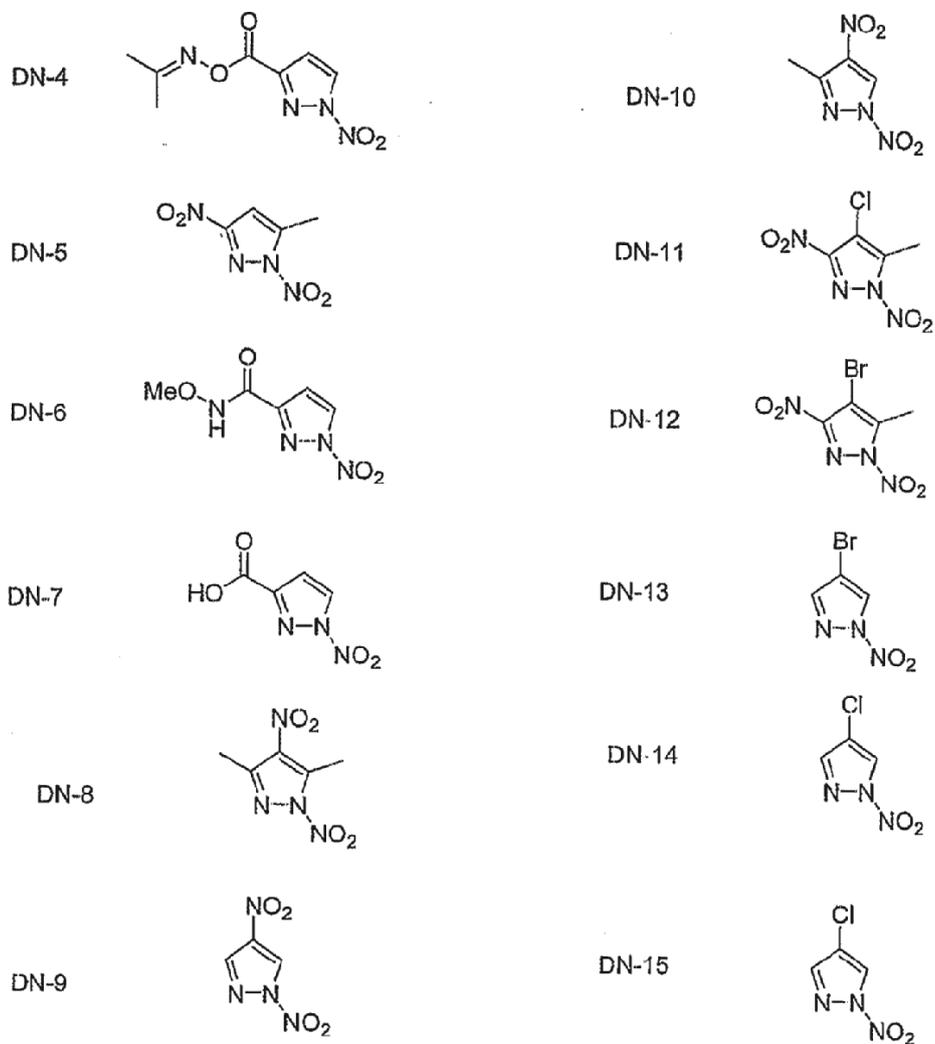


FIGURA 20

