

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 347**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/22 (2006.01)

A61B 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2008** **PCT/GB2008/004233**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2009** **WO09077769**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2008** **E 08862245 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016** **EP 2234596**

54 Título: **Vehículo**

30 Prioridad:

19.12.2007 GB 0724772

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

16.05.2017

73 Titular/es:

UCL BUSINESS PLC (100.0%)
The Network Building 97 Tottenham Court Road
London W1T 4TP, GB

72 Inventor/es:

CORDEIRO, FRANCESCA M. y
MOSS, STEPHEN

74 Agente/Representante:

CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes

ES 2 612 347 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

Vehículo.

- 5 La invención se refiere al uso de derivados de Vitamina E tales como tocoferol, sus derivados y moléculas relacionadas, como un vehículo para la administración de agentes farmacéuticos u otros agentes a la retina, particularmente al administrarse por vía tópica.

La administración de moléculas a la región posterior del ojo a partir de una dosificación tópica ha sido un objetivo
 10 fijado por muchos farmacólogos oculares. Se ha vuelto cada vez más popular con la llegada de las terapias anti-VEGF para la degeneración macular relacionada con la edad y retinopatía diabética. Típicamente, la administración tópica de fármacos oculares se realiza mediante gotas para los ojos, pero sólo tienen un corto tiempo de contacto en la superficie del ojo. Después de la administración de gotas oculares, la concentración pico de agentes en la cámara anterior se alcanza comúnmente después de 20 a 30 min, y es típicamente dos órdenes de magnitud inferior a la
 15 aplicada. Desde el humor acuoso, el agente tiene un fácil acceso al iris, el cuerpo ciliar, el cristalino y la retina. Una parte de los fármacos administrados por vía tópica puede absorber a través de la conjuntiva bulbar hasta la esclerótica y adicionalmente hasta la úvea y el segmento. El paso de agentes a través de la córnea es un método no invasivo para permitir el paso de los fármacos al segmento posterior. La ruta por la córnea de la administración es útil no sólo para las terapias, sino también para metodologías de diagnóstico.

20 La técnica anterior adicional incluye el documento EP 1 464 341.

Es de particular interés poder administrar marcadores de muerte celular a la región posterior del ojo, y especialmente a la retina, a fin de controlar la muerte celular asociada a enfermedades degenerativas, tales como glaucoma.
 25 Previamente, ha sido necesario administrar marcadores de muerte celular, tales como anexinas, por vía intravítrea o intravenosa.

Los inventores han descubierto sorprendentemente que los derivados de Vitamina E, especialmente los tocoferoles, se pueden utilizar como vehículos, para mejorar la administración de agentes, tales como anexinas, a la región
 30 posterior del ojo después de la aplicación tópica.

De acuerdo con la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un derivado de la Vitamina E y un marcador de muerte celular.

- 35 También se proporciona el uso de un derivado de Vitamina E como un vehículo para administrar un agente al segmento posterior del ojo.

Además se proporciona un método de administración de un agente a la región posterior del ojo, que comprende administrar el agente por vía tópica en el ojo, en combinación con un derivado de Vitamina E.

40 La expresión derivado de Vitamina E se usa en el presente documento para referirse a un derivado de tocol o tocotrienol con una actividad biológica similar a α -tocoferol. En particular, el término se refiere a tocoferoles y tocotrienoles. Hay 8 moléculas de Vitamina E isómeras: los cuatro tocoferoles poseen una cadena lateral 4',8',12'-trimetiltridecil fitol y los cuatro tocotrienoles difieren por la presencia de dobles enlaces en las posiciones 3',7' y 11'
 45 de la cadena lateral. La expresión también incluye moléculas que son derivados de tocoferoles y tocotrienoles, o que son variantes de estas moléculas, que tienen estructuras ligeramente diferentes, pero que tienen una funcionalidad similar.

La vitamina E se compone de dos series homólogas de tococromanoles, denominados "tocoferoles" y
 50 "tocotrienoles". En particular, un tocoferol es un mono, di o tri-metiltocol, que puede tener actividad de la vitamina E. El término se conoce bien en la técnica. También se incluyen en la definición de tocoferol prevista en el presente documento los derivados de tocoferol, en particular derivados funcionales, es decir los que conservan la función de soporte de la molécula precursora. Un ejemplo de un derivado de tocoferol es TPGS (D- α -tocoferilsuccinato esterificado en polietilenglicol 1000). Un tocotrienol es un tocol con tres dobles enlaces en la cadena lateral, es decir,
 55 con tres dobles enlaces adicionales en la cadena fitilo, por lo tanto, una 6-(3',7',11',15'-tetrametil-2',6',10',14'-hexadecatetraenil)-1,4-hidroquinona o un 2-metil-2-(4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trienil)croman-6-ol. Los productos naturales llevan metilos en una o más de las posiciones 5, 7, y 8 del cromanol y, por lo tanto, son idénticos, a excepción de la insaturación en la cadena lateral tipo fitilo, a los tocoferoles; también es análoga la ciclación para formar un derivado de cromanol y la oxidación para formar las tocotrienolquinonas (o cromenoles). Se usa la

terminología tocotrienol para indicar relaciones con los tocoles y tocoenoles (tipo vitamina E), la terminología cromanol para indicar relación con los compuestos isoprenoides de la vitamina K y la serie de coenzima Q.

La expresión "marcador de muerte celular" se refiere a un marcador que permite que las células vivas se distingan de las células que están muriendo o que han muerto. Por ejemplo, puede ser un compuesto o molécula que se une específicamente a las células vivas, pero no a las células muertas o moribundas, o que se une específicamente a las células muertas o moribundas, pero no a las células vivas. Los marcadores de muerte celular incluyen, por ejemplo, la familia de proteínas de anexina. Las anexinas son proteínas que se unen reversiblemente a las membranas celulares en presencia de cationes. Las anexinas útiles en la invención pueden ser naturales o pueden ser recombinantes. La proteína puede ser completa o tal vez un fragmento funcional, es decir, un fragmento o región de una anexina que se une específicamente a las mismas moléculas como la proteína completa. También se incluyen los derivados funcionales de dichas proteínas. En particular, la expresión se considera que incluye moléculas que contienen una "repetición anexina", que es un dominio de aproximadamente 70 aminoácidos que se conserva tanto dentro de anexinas individuales como también entre los miembros de la familia. Están disponibles una diversidad de anexinas, tales como las descritas en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2006/0134001A. Una anexina preferida es la anexina V, que se conoce bien en la técnica. Otras anexinas incluyen 2, 6 y 11. Se conocen en la técnica otros marcadores de muerte celular, especialmente apoptosis, incluyendo, por ejemplo, el dominio C2A de sinaptotagmina (Jung y col., Bioconjug Chem. 2004 Sep-Oct; 15(5): 983-7) y yoduro de propidio.

El marcador de muerte celular puede marcarse con una etiqueta fluorescente u otra etiqueta visible o identificable. Por ejemplo, el marcador de muerte celular se puede marcar con una etiqueta de infrarrojos de infrarrojos cercanos, en particular, un colorante de infrarrojo. El marcador de muerte celular se puede marcar utilizando técnicas estándar.

La expresión segmento posterior del ojo término se refiere a las estructuras en la parte posterior del ojo incluyendo, por ejemplo, el cristalino, malla trabecular, úvea (incluyendo el cuerpo ciliar), vítreo y la retina. En particular, la invención permite una mejor administración a la retina.

Los tocoferoles también se pueden usar en la administración de otros agentes y productos farmacéuticos activos, tales como neuroprotectores (por ejemplo, memantina), factores de crecimiento y antagonistas de factor de crecimiento (incluyendo moléculas anti-angiogénicas), anticuerpos (como Lucentis y Avastin), aptámeros (tales como Macugen), esteroides (tales como triamcinolona), agentes moleculares.

La composición de la invención también puede incluir al menos uno de fosfatidilserina (o molécula similar, tal como fosfatidiletanolamina) y colesterol o un derivado del mismo, tal como un oxiesterol.

Las composiciones de la invención se pueden usar para administrar otras moléculas, agentes o composiciones a la región posterior del ojo. Por consiguiente, la composición puede contener adicionalmente uno o más agentes a administrar. Tales agentes pueden incluir agentes terapéutica o biológicamente activos, por ejemplo.

Una composición farmacéutica de la invención se formula para ser compatible con su vía de administración prevista. Los métodos para realizar la administración se conocen por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la administración puede ser intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intravítrea, intracavitaria, subcutánea o tópica.

Las soluciones o suspensiones utilizadas para aplicación intradérmica o subcutánea incluyen típicamente al menos uno de los siguientes componentes: un diluyente estéril, tal como agua, una solución salina, aceites fijos, polietilenglicol, glicerina, propilenglicol, u otro disolvente sintético; agentes antibacterianos, tales como alcohol bencílico o parabenos de metilo; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes, tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA); tampones, tales como acetato, citrato o fosfato; y agentes de tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. El pH se puede ajustar con ácidos o bases. Tales preparaciones se pueden encerrar en ampollas, jeringas desechables, o viales de dosis múltiples.

Las soluciones o suspensiones utilizadas para la administración intravenosa o intravítrea pueden incluir un vehículo, tal como una solución salina fisiológica, agua bacteriostática, CremophorELT™ (BASF, Parsippany, N.J.), etanol, o poliol. En todos los casos, la composición debe ser estéril y fluida para una fácil inyectabilidad. La fluidez adecuada puede obtenerse a menudo utilizando lecitina o tensioactivos. La composición también debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento. La prevención de los microorganismos se puede lograr con agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal, etc. En muchos casos, pueden incluirse agentes isotónicos (azúcar), polialcoholes (manitol y sorbitol), o cloruro sódico en la composición. La absorción prolongada de la composición se puede lograr añadiendo un agente que retrase la

absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención es preferiblemente para administración tópica, es decir, preferiblemente para aplicación a la superficie del globo ocular, en forma de gotas para los ojos u otra forma tópica.

5 Por consiguiente, la composición farmacéutica puede contener adicionalmente otros portadores, vehículos o excipientes, tales como cloruro sódico, cloruro de benzalconio, dihidrogenofosfato sódico monohidrato, fosfato disódico anhidro, y agua para inyecciones.

También se proporciona el uso de un derivado de Vitamina E como un vehículo para la administración de al menos
10 un agente a la región posterior del ojo. El derivado de Vitamina E puede usarse junto con un marcador de muerte celular, por ejemplo, pueden usarse composiciones farmacéuticas, como se ha analizado anteriormente, como vehículo. El vehículo puede usarse para administrar agentes terapéuticos, diagnóstico u otros agentes a la retina y las zonas circundantes. También se proporcionan métodos para administrar dichos agentes.

15 La invención se describirá ahora en detalle a modo de ejemplo solamente, con referencia a las figuras, en las que:

La figura 1 es una imagen DARC de una retina de rata tomada 30 minutos después del tratamiento con anexina V tópica después de la inducción de la apoptosis mediante el tratamiento con estaurosporina intravítrea (SSP). La imagen muestra claramente que la anexina V de infrarrojos se puede detectar en la
20 retina, marcando del apoptosis de las células ganglionares de la retina inducida por SSP.

La figura 2a es una imagen DARC de una retina de rata tomada 2 horas después del tratamiento con anexina V tópica después de la inducción de la apoptosis mediante el tratamiento con estaurosporina intravítrea (SSP). La imagen muestra claramente que la anexina V de infrarrojos se puede detectar en la retina, marcando del apoptosis de las células ganglionares de la retina inducida por SSP. La figura 2b es la
25 imagen histológica asociada.

La figura 3 muestra ejemplos de una combinación de Anexina 5 marcada en fluorescente (Anx-F) con diferentes derivados de Vitamina E como vehículos 1 hora después de la administración tópica.

La figura 4 contiene imágenes del ojo que muestran una secuencia temporal de paso, usando α -tocoferol Anx-F aplicada en el ojo, se tomaron las imágenes en los puntos temporales indicados después de la
30 administración tópica.

La figura 5 muestra la estructura cristalina de la Anexina 5 (mostrada a la izquierda), que es un prototipo para todos los miembros de la familia de la anexina. El núcleo altamente alfa-helicoidal de la proteína contiene los sitios de unión a calcio, y se conserva en anexinas en toda la evolución.

La figura 6 muestra representaciones esquemáticas lineales de las Anexinas 5, 2, 6 y 11. Los extremos N están a la izquierda y los extremos C a la derecha. El núcleo de cada proteína está representado por las
35 cuadrados sombreados en color gris, cada uno de los cuales corresponde a la ya conocida "repetición anexina" un dominio de aproximadamente 70 aminoácidos que se conserva tanto dentro de las anexinas individuales como también entre los miembros de la familia.

La figura 7 muestra una imagen *in vivo* obtenida utilizando Anexina 11 marcada en fluorescente con α -tocoferol del mismo ojo a las 2 horas después de la administración tópica.

La figura 8 muestra los resultados de un ensayo que prueba la combinación de un derivado de la vitamina E y un marcador de muerte celular.

La figura 9 muestra los resultados de un ensayo que prueba la administración de la carga al segmento posterior.

La figura 10 muestra Anexina marcada en fluorescente con α -tocoferol en el mismo ojo al inicio (izquierda) y
45 1 hora después de la administración (derecha), centrándose en el plano delante de la retina.

Ejemplos:

50 Las figuras 1 y 2 demuestran que el tocoferol puede usarse para administrar Anexina V al ojo.

La anexina V marcada con fluorescencia mezclada con tocoferol se administró por vía tópica en el ojo dos horas después del tratamiento con estaurosporina intravítrea (SSP) para inducir la apoptosis. La muerte celular en el ojo se midió por formación de imagen DARC.

55 **EJEMPLO 1: Administración de anexina V marcada con infrarrojos al ojo para formación de imagen por DARC (Detección de células de la retina en apoptosis).**

Se administró por vía intravítrea estaurosporina (SSP) un ojo de ojo de rata para inducir la apoptosis de las células

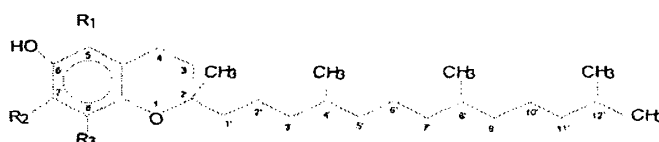
ganglionares de la retina (RGC). Dos horas más tarde, se administró por vía tópica anexina V marcada por infrarrojos mezclada con tocoferol. Se formaron imágenes del ojo usando la técnica DARC (Detección de células de la retina en apoptosis)¹ con un cSLO modificado (oftalmoscopio láser confocal de barrido) a 790 nm (Angiógrafo de retina Heidelberg 2, Heidelberg Engineering, Dossenheim, Alemania)^{1, 2, 3}. Se usaron la lente estándar (15° x 15° a 30° x 30°) y la lente de campo amplio (55° - todos los valores en grados calibrados para el ojo humano). La reflectancia y las imágenes fluorescentes correspondientes con diferentes ajustes de enfoque se tomaron de la retina de la rata. Para mejorar la relación señal-ruido y mejorar el contraste de la imagen, la salida de imagen media de una serie de imágenes individuales (hasta 100) se calculó después de la corrección de los movimientos del ojo.

- 10 La anexina V con infrarrojos se puede ver claramente en la retina, que muestra las células en apoptosis. La figura 2 se generó tomando una imagen adicional dos horas más tarde.

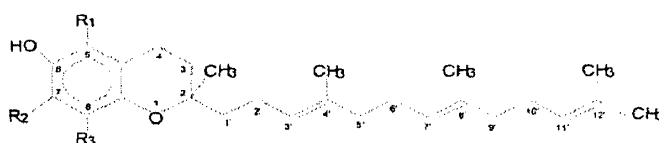
EJEMPLO 2 - Diferentes derivados de Vitamina E usados para el vehículo

- 15 La vitamina E se usa según la descripción genérica para todos los derivados de tocol y tocotrienol, con una actividad biológica similar a α -tocoferol - la primera molécula caracterizada (1). Hay 8 moléculas isómeras de Vitamina E: los cuatro tocoferoles poseen una cadena lateral de 4',8',12'-trimetiltridecil fitol y los cuatro tocotrienoles difieren por la presencia de dobles enlaces en las posiciones 3',7' y 11' de la cadena lateral.

- 20 (a). Tocol



- (b). Tocotrienol



25

Tocoferol/Tocotrienol	R ₁	R ₂	R ₃
α -	CH ₃	CH ₃	CH ₃
β -	CH ₃	H	CH ₃
γ -	H	CH ₃	CH ₃
δ -	H	H	CH ₃

Los inventores han evaluado todo lo anterior, y las imágenes en la figura 3 muestran ejemplos de una combinación de Anexina 5 marcada en fluorescente (Anx-F) con diferentes derivados de Vitamina E como vehículos 1 hora después de la administración tópica. Observar que las manchas de color blanco (marcado de células positivo a anexina 5) en las imágenes confirman el paso de la combinación a través de la córnea, el humor vítreo y sobre la retina.

- 30

El gráfico en la figura 3d muestra la actividad de cada uno de los tocoferoles como se muestra por la fluorescencia correspondiente a los niveles de anexina. Las membranas de PC:PS:Chol:Toc contienen Tocoferol al 1 o el 10 %.

- 35 Los inventores también han establecido una secuencia temporal de paso, como se muestra en la figura 4, usando uso de α -tocoferol Anx-F aplicada al ojo con imágenes tomadas en los puntos de tiempo indicados después de la administración tópica.

- 40 Los inventores creen que la razón de la claridad de la imagen en 2,5 horas se debe a que en este punto la fluorescencia en el humor vítreo se ha aclarado o se ha asentado. Sin embargo, es importante destacar que la actividad en la retina es evidente en 30 minutos después de la administración tópica.

EJEMPLO 3: Diferentes anexinas usadas para el vehículo.

- 45 Dado que la combinación de tocoferol/tocotrienol con Anexina 5 media la administración trans-escleral de la anexina

a la retina, se plantea la cuestión de si este efecto es específico de la Anexina 5 o una propiedad de la anexina genérica. Los inventores probaron esto usando otras anexinas, tales como las Anexinas 2, 6 y 11, y descubrieron que todas se pueden usar en la composición del vehículo (véase más adelante). La estructura de la Anexina 5 se muestra en la figura 5 (tomada de Huber, R., Berendes, R., Burger, A., Schneider, M., Karshikov, A., Luecke, H. Romisch, J., Paques, E. (1992). Crystal and molecular structure of human annexin V after refinement. Implications for structure, membrane binding and ion channel formation of the annexin family of proteins. J. Mol. Biol. 223: 683-704) en tres dimensiones, y a continuación en dos dimensiones junto con las de las anexinas 2, 6 y 11 (figura 6).

Estas anexinas difieren de la Anexina 5 por tener un extremo N ligeramente mayor, una duplicación de la repetición de la tétrada, y un extremo N mucho mayor, respectivamente. Puesto que todas las Anexinas probadas se pueden usar en la composición de vehículo, se atribuye esta propiedad genérica a la "repetición anexina" conservada, siendo este el único determinante molecular común a las cuatro proteínas.

La imagen *in vivo* en la figura 7 se obtuvo usando Anexina 11 marcada en fluorescente con α -tocoferol del mismo ojo 2 horas después de la administración tópica. Las manchas de color blanco demuestran claramente que la Anexina 11 se puede utilizar en la composición de vehículo para detectar la apoptosis *in vivo*.

EJEMPLO 4: La combinación de Anexinas con Vitamina E constituye un vehículo optimizado

Los inventores han demostrado que es sólo la combinación de Anexinas con las moléculas/derivados de vitamina E la que se transporta a través de la córnea después de la aplicación como una gota ocular en el ojo. Por ejemplo, ni la Anexina 5 ni la Anexina 11 entran en el ojo por sí mismas al administrarse por vía tópica. Además, como ejemplos adicionales, ni el α -tocoferol con ovoalbúmina, ni el α -tocoferol con dextrano entran en el ojo. Asimismo, δ -tocoferol y γ -tocoferol no entran en el ojo a menos que se administren como un complejo con anexina, como puede observarse en la figura 8.

Estos hallazgos también sugieren que la combinación de anexina con derivados de Vitamina E puede aumentarse y/o regularse por fosfatidilserina y colesterol. La alteración de las concentraciones de cada una de estas 4 moléculas afecta en gran medida la eficacia de la administración trans-escleral y transcorneal.

EJEMPLO 5: Administración de carga al segmento posterior del ojo.

Como se muestra en la figura 9, es posible usar las composiciones de la invención para administrar otros agentes o carga a la región posterior del ojo. Ambos ejemplos ilustran un aumento en el nivel de fluorescencia de fondo después de la administración, lo que confirma el paso de la carga a la parte posterior del ojo.

EJEMPLO 6: Administración a otras partes del ojo

Estos estudios han demostrado hasta la fecha que cuando un Anexina se administra por vía tópica en combinación con un derivado de Vitamina E, la Anexina etiquetada en fluorescencia (u otra molécula fluorescente) puede detectarse en la retina.

Para que el vehículo Anx-F llegue a la retina desde el exterior del ojo, tiene que pasar a través de la córnea, entrar en el humor acuoso de las cámaras anterior y posterior (donde entra en contacto con el iris, el cuerpo ciliar, la malla trabecular (TM) y el cristalino) y después regresar al humor vítreo, desde donde pasa a la retina.

Las imágenes *in vivo* en la figura 10 muestran la Anexina marcada en fluorescente con α -tocoferol en el mismo ojo al inicio (izquierda) y 1 hora después de la administración (derecha), centrándose en el plano delante de la retina. La señal fluorescente brillante se obtiene debido a la fluorescencia en el humor vítreo.

Por tanto, se puede utilizar el vehículo junto con una carga de diagnóstico o terapéutica apropiada para dirigirse a cualquiera de los tejidos que se han mostrado anteriormente y, por lo tanto, es aplicable a enfermedades tales como glaucoma, cataratas, uveítis, retinopatía diabética (DR), desprendimiento de retina (DR) y AMD (degeneración macular relacionada con la edad). Se cree que esta combinación de vehículo se aplicará a los tratamientos, tal como para AMD y DR, donde en la actualidad, las terapias anti-VEGF se administran como una inyección intravítrea.

Referencias

1. Cordeiro MF, Guo L, Luong V, et al. Real-time imaging of single nerve cell apoptosis in retinal

neurodegeneration. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 13352-13356.

2. Guo L, Salt TE, Luong V, et al. Targeting amyloid- β in glaucoma treatment. Proc Natl Acad Sci USA 2007.

3. Maass A, Lundt von Leithner P, Luong V, et al. Assessment of rat and mouse RGC apoptosis imaging in-vivo with different scanning laser ophthalmoscopes. Curr Eye Res 2007; [aceptado para publicación].

5

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de Vitamina E y un marcador de muerte celular, en la que el marcador de muerte celular es una anexina o fragmento funcional o derivado funcional de la misma, en el que el fragmento funcional se une específicamente a las mismas moléculas que la proteína completa, en la que el derivado funcional de la misma son moléculas que comprenden la repetición anexina, que es un dominio de aproximadamente 70 aminoácidos conservados entre los miembros de la familia de la anexina, en la que el derivado de Vitamina E es un derivado de tocol o tocotrienol con una actividad biológica similar a α -tocoferol, y en la que la composición es adecuada para su administración a la región posterior del ojo, comprendiendo adicionalmente la composición uno o más agentes activos terapéutica o biológicamente activos.
2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la anexina es anexina V.
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que el derivado de Vitamina E es un tocoferol o un derivado del mismo que tiene una funcionalidad similar.
4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el tocoferol es D-[alfa]-tocoferilsuccinato esterificado en polietilenglicol 1000.
5. Una composición de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que el agente terapéutica o biológicamente activo es un neuroprotector, un factor de crecimiento, un antagonista de factor de crecimiento, un anticuerpo, un aptámero, un esteroide o un agente molecular.
6. Un derivado de Vitamina E para su uso como un vehículo para potenciar la administración de al menos un agente al segmento posterior del ojo, en el que el agente es un marcador de muerte celular y en el que el marcador de muerte celular es una anexina o fragmento funcional o derivado funcional de la misma, en el que el fragmento funcional se une específicamente a las mismas moléculas que la proteína completa, en la que el derivado funcional de la misma son moléculas que comprenden la repetición anexina, que es un dominio de aproximadamente 70 aminoácidos conservados entre los miembros de la familia de la anexina y en la que el derivado de Vitamina E es un derivado de tocol o tocotrienol con una actividad biológica similar a α -tocoferol.
7. Una composición que comprende un derivado de Vitamina E y un marcador de muerte celular, para su uso en la administración de un agente a la región posterior del ojo, en la que el marcador de muerte celular es una anexina o fragmento funcional o derivado funcional de la misma, en la que el fragmento funcional se une específicamente a las mismas moléculas que la proteína completa, en la que el derivado funcional de la misma son moléculas que comprenden la repetición anexina, que es un dominio de aproximadamente 70 aminoácidos conservados entre los miembros de la familia de la anexina, y en la que el derivado de Vitamina E es un derivado de tocol o tocotrienol con una actividad biológica similar a α -tocoferol.
8. Un derivado de Vitamina E para su uso de acuerdo con la reivindicación 6 o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el derivado de Vitamina E es un tocoferol, especialmente D-[alfa]-tocoferilsuccinato esterificado en polietilenglicol 1000.
9. Un derivado de Vitamina E para su uso de acuerdo con la reivindicación 6 o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en el que el derivado de Vitamina E se forma para administración tópica.
10. Un derivado de Vitamina E para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el vehículo sirve para mejorar la administración a la retina.

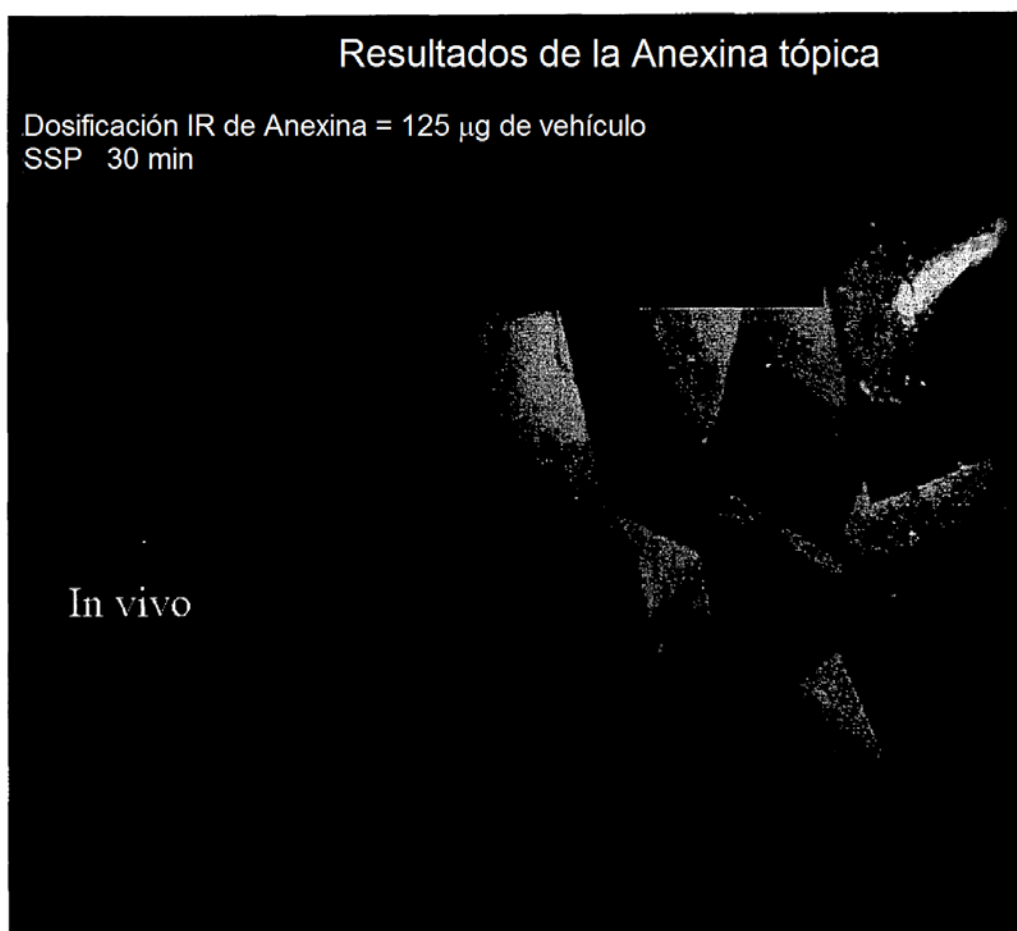


Figura 1

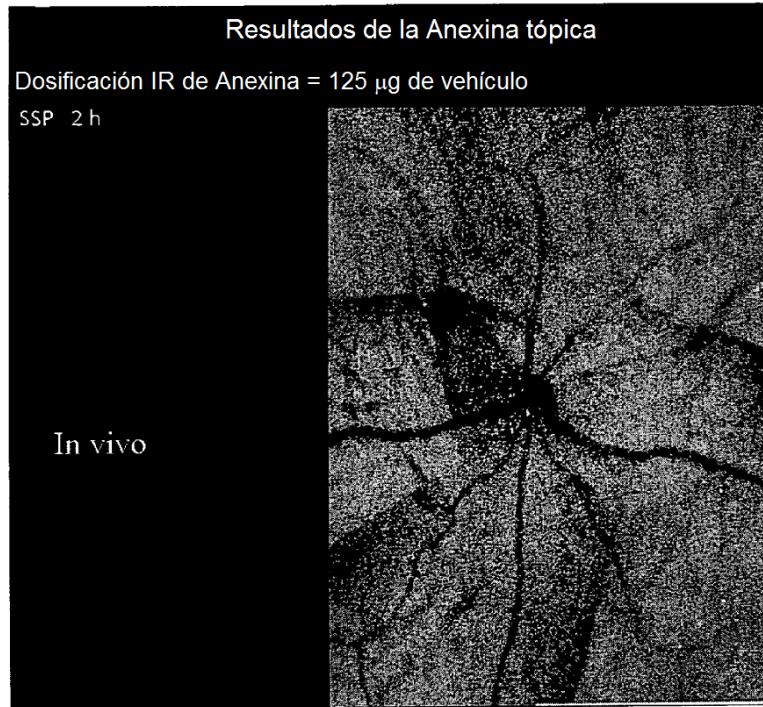


Figura 2a

Figura 2b

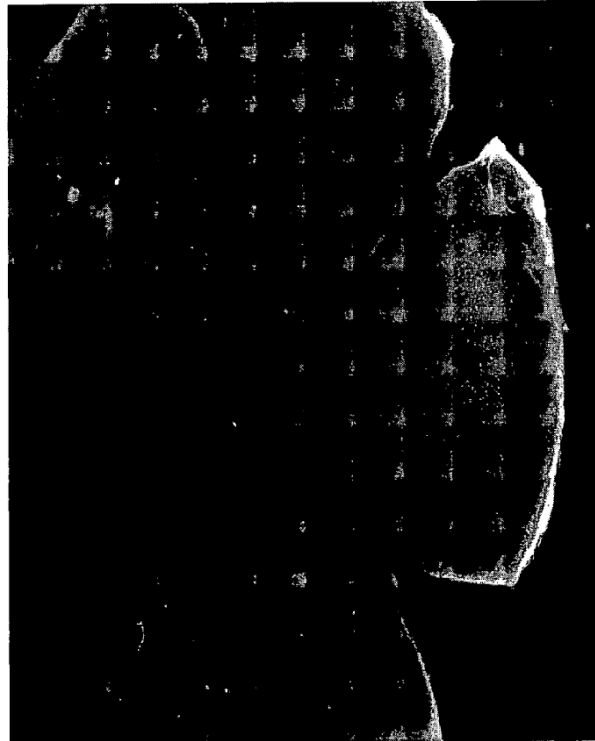
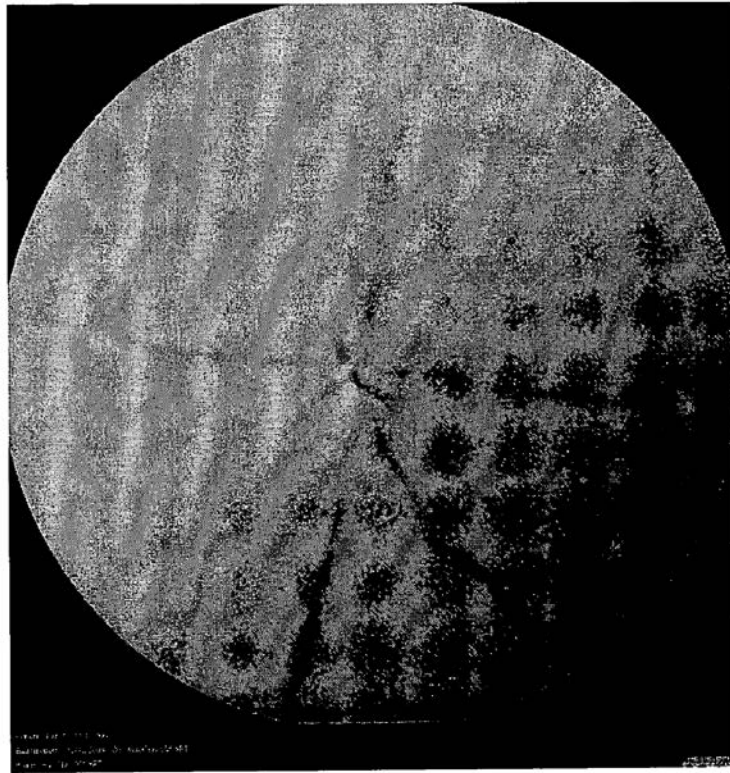


Figura 3a



α -tocoferol

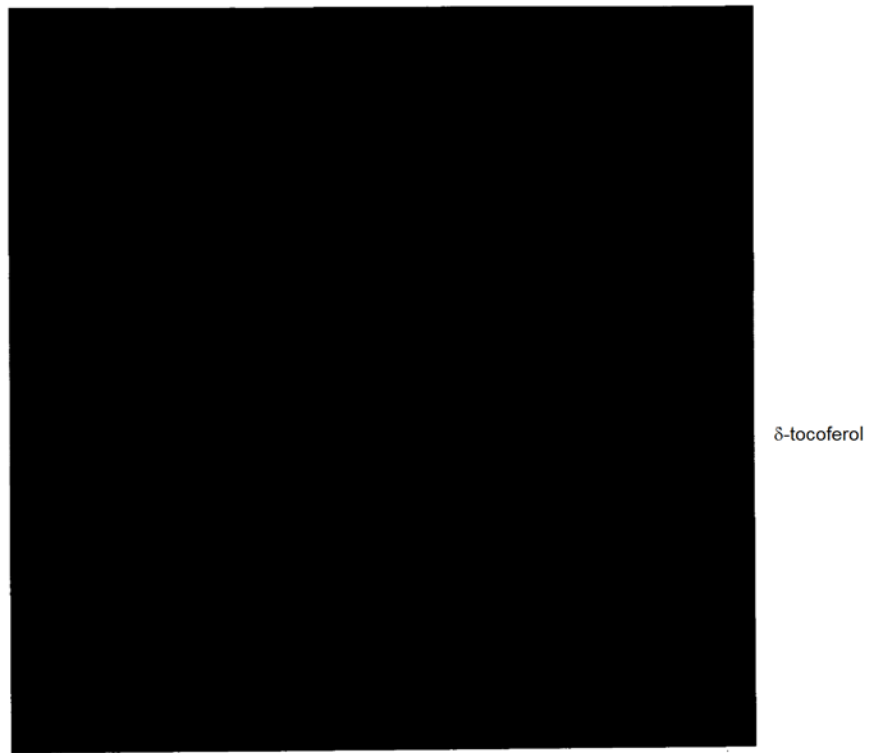


Figura 3b

Figura 3c

γ -tocoferol

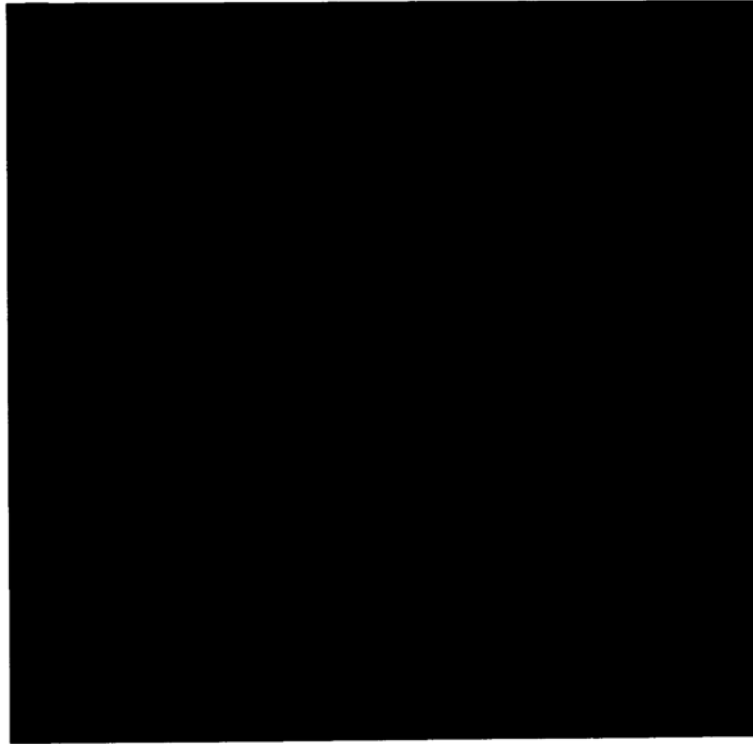
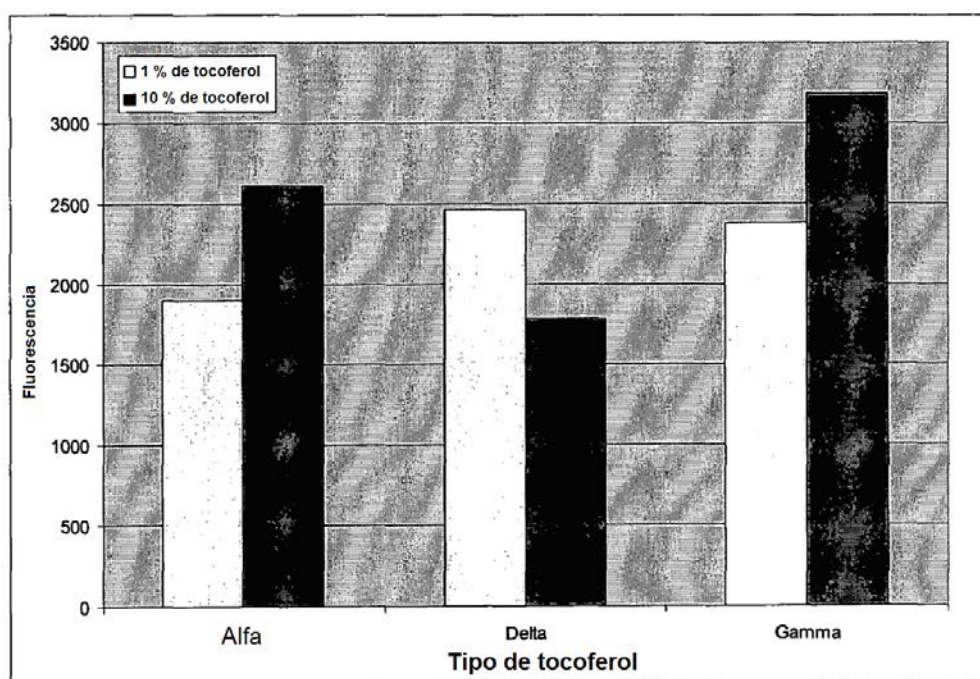


Figura 3d



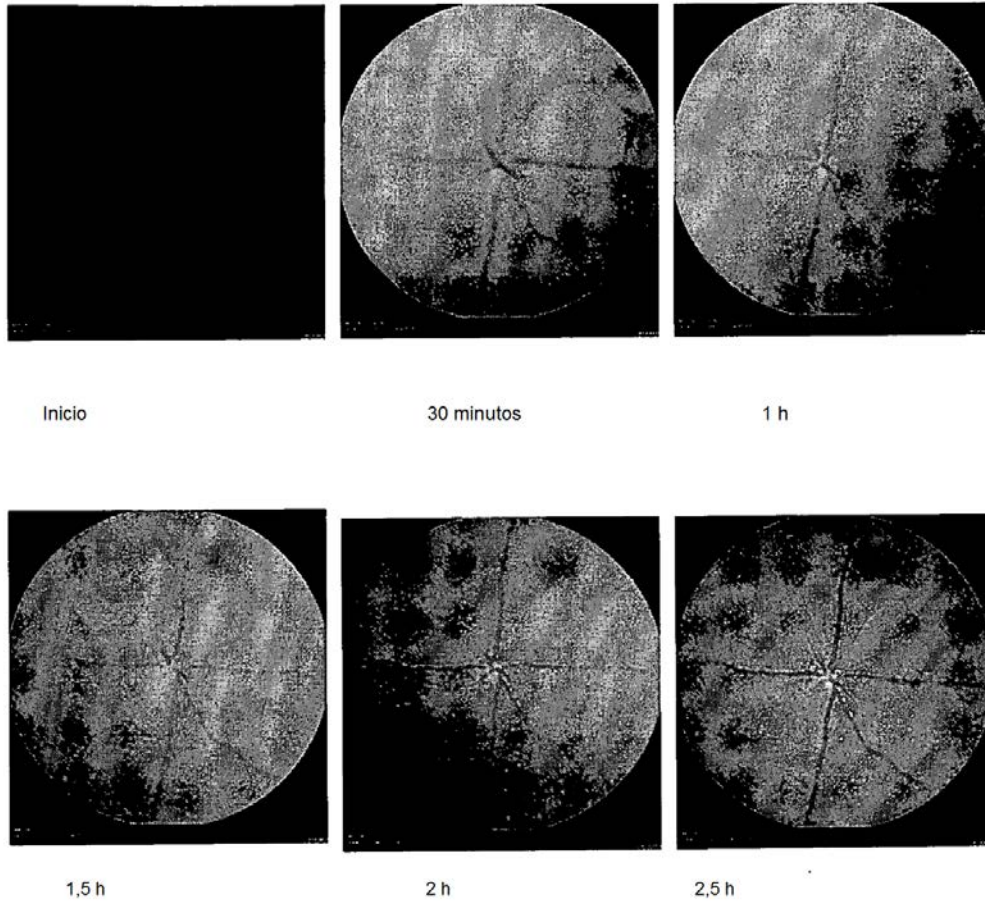


Figura 4



Figura 5

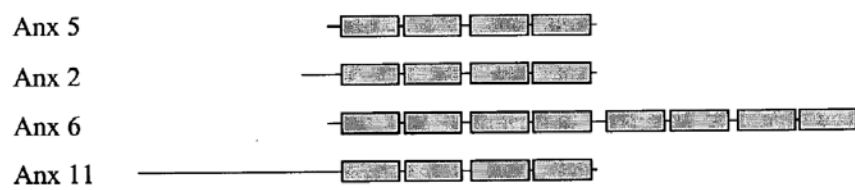


Figura 6

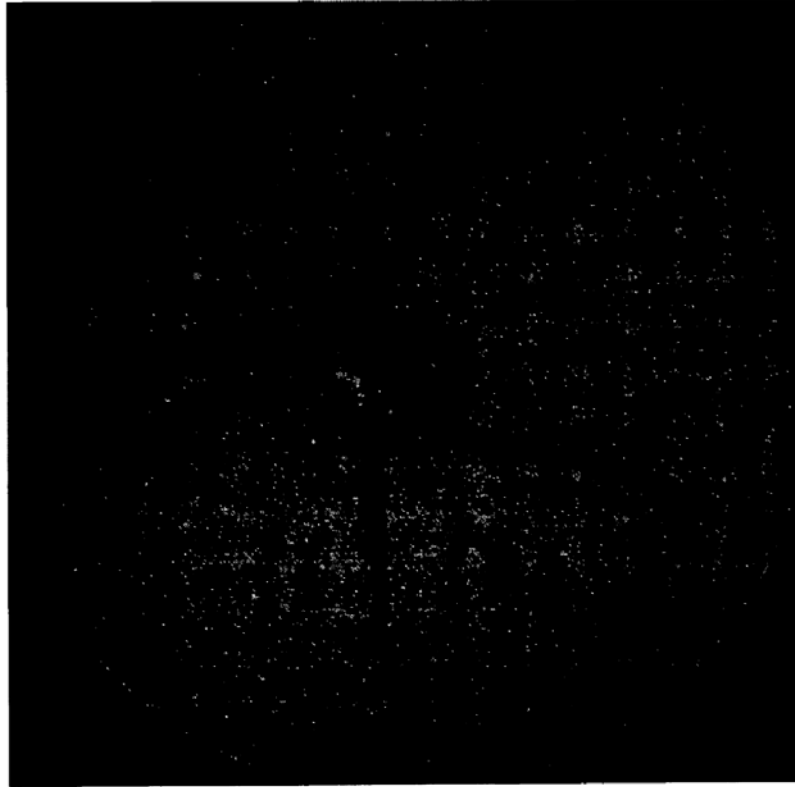
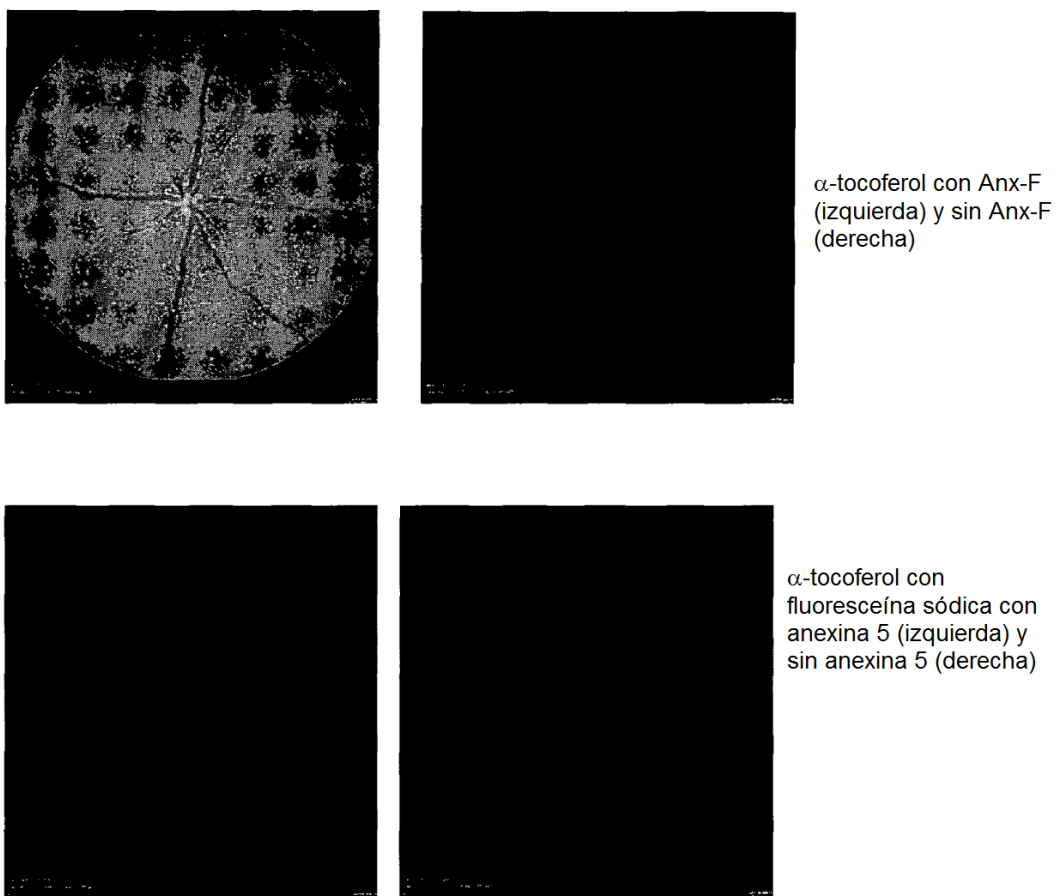
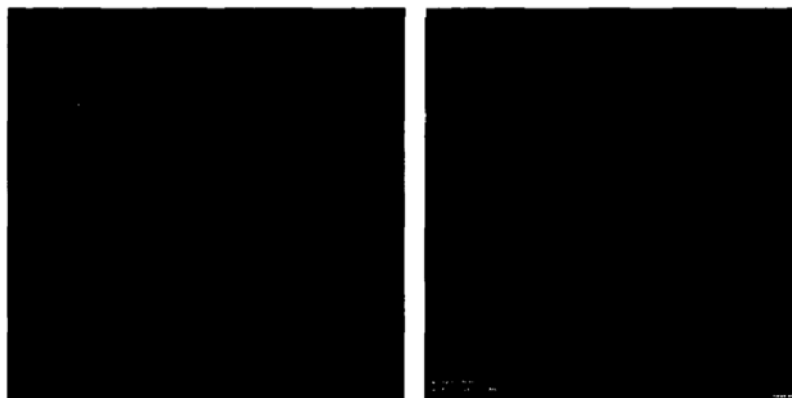


Figura 7



Apreciar el alto nivel de fluorescencia en el ojo con anexina 5 (izquierda)

Figura 8



δ -tocoferol con Anx-F (izquierda) y sin Anx-F (derecha)



γ -tocoferol con Anx-F (izquierda) y sin Anx-F (derecha)

Figura 8 continuación



Fluoresceína sódica: Imágenes tomadas al inicio (izquierda) y 2 h después de la administración con combinación de anexina y derivado de vitamina E



YoPro: Imágenes tomadas al inicio (izquierda) y 2 h después de la administración con combinación de anexina y derivado de vitamina E.

Figura 9

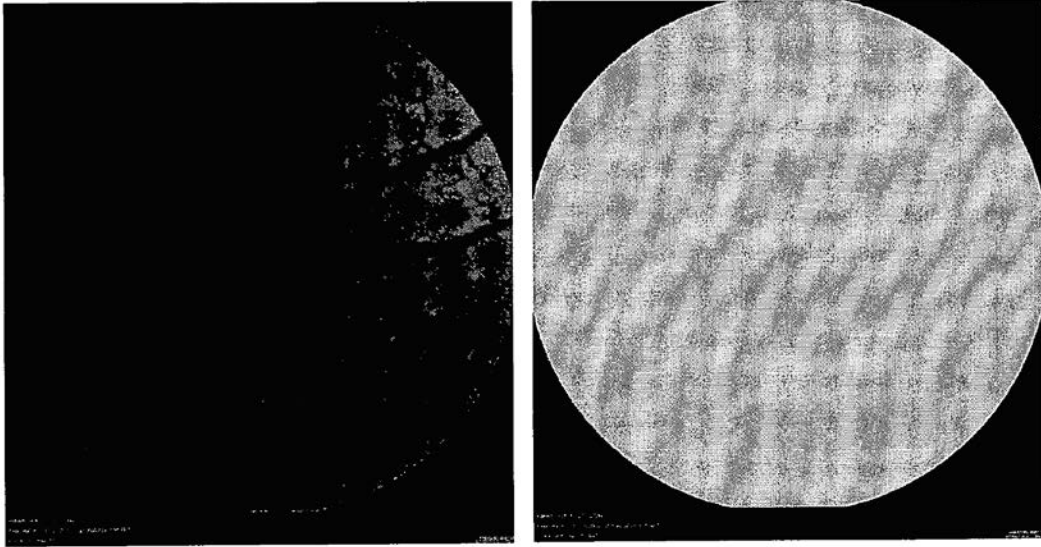


Figura 10