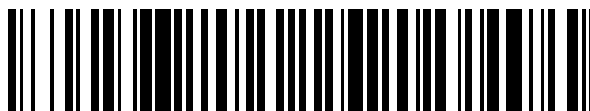


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 012**

51 Int. Cl.:

A61K 31/185 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2012** E 12380005 (4)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017** EP 2777699

54 Título: **Uso del ácido 2,5-dihidroxibenceno sulfonato para el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.09.2017

73 Titular/es:

**INVESFOVEA S.L. (100.0%)
Marqués de Urquijo 45-4°-izda.
28008 Madrid, ES**

72 Inventor/es:

OUTEIRIÑO MIGUEZ, LUIS ANTONIO

74 Agente/Representante:

TORO GORDILLO, Francisco Javier

ES 2 632 012 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

USO DEL ACIDO 2,5-DIHIIDROXIBENCENO SULFONATO PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEGENERACIÓN MACULAR RELACIONADA CON LA EDAD

5 CAMPO DE LA INVENCION

La invención describe el método de uso del dobesilato y sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de pacientes afectados de degeneración macular relacionada con la edad. En la invención la sal farmacéuticamente aceptable es la dietilamina.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La degeneración macular relacionada con la edad, como el término indica, afecta a adultos mayores y representa aproximadamente la mitad de todos los registros de deficiencias de visión o de ceguera en el mundo desarrollado (Owen et al., Br J Ophthalmol 2003). Su prevalencia aumenta con el cambio demográfico global hacia una sociedad que envejece. Las dos dramáticas disminuciones de la visión en la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) se producen bien como consecuencia de la neovascularización coroidea (AMD húmeda) que provoca una patología aguda exudativa, o bien por la pérdida de células visuales debido a la atrofia geográfica (AMD seca). En la primera condición el edema infiltrativo produce una perturbación muy significativa de la arquitectura retiniana, causando una gran pérdida de la agudeza visual. Las drusas, manchas opacas blanco amarillentas visibles en el fondo de ojo, son los hallazgos morfológicos característicos de la AMD seca. En la tomografía de coherencia óptica (TCO), las drusas aparecen como invaginación (desgarro) en la retina sensorial entre el epitelio pigmentario retiniano (EPR) y la membrana de Bruch.

Los principales objetivos del tratamiento son evitar la progresión de la enfermedad en fase precoz, o tratar sus manifestaciones si la enfermedad está ya avanzada. Sin embargo, los tratamientos actuales para la AMD húmeda establecida están asociados en muchos pacientes con efectos secundarios como la inflamación y la fibrosis (Tatar et al. Arch Ophthalmol 2000; Arevalo et al Br J Ophthalmol 2008; Van Ges RJ et al. Br J Ophthalmol 2012; Jan 20 (Epub ahead of print) y son muy caros. Además, utilizado crónicamente, el tratamiento estándar de la AMD húmeda se asocia en el 20% de los pacientes con pérdida de visión irreversible (Eldem B, Retina Scientific Congress Abstracts 2009; Chakravarthy U, Evans J, Rosenfeld. BMJ 2010). No existe actualmente ningún tratamiento eficaz para la AMD seca. Por lo tanto, es necesaria la búsqueda urgente de nuevas formas de tratamiento eficiente, seguro y menos costoso para la AMD.

Los inventores sorprendentemente encontraron que el dobesilato es capaz de normalizar la arquitectura retiniana desorganizada y también de aumentar la agudeza visual en pacientes afectados de ambas formas de AMD. Un primer aspecto de la invención se refiere a la utilización del dobesilato, sus derivados y sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de las formas de AMD seca y húmeda.

El primer aspecto de la invención se refiere a la dietilamina-2,5-dihidroxibencenosulfonato para su uso en el tratamiento de ambas formas de degeneración macular relacionada con la edad.

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

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención describe composiciones y métodos de utilización del ácido 2,5-dihidroxibenceno sulfonato y sus sales farmacéuticamente aceptables para tratar la degeneración macular relacionada con la edad. En la invención el agente terapéutico es la dietilamina 2,5-dihidroxibenceno sulfonato. La ganancia de agudeza visual después del tratamiento con dobesilato podría estar relacionada con la normalización de la arquitectura retiniana.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 muestra imágenes de TCO de un paciente con AMD húmeda, antes del tratamiento (A) y después de siete días de la aplicación intravitreal de dobesilato (B). Después del tratamiento con dobesilato, el espesor de la macula retiniana disminuyó significativamente en comparación con la basal.

La figura 2 muestra tomogramas de coherencia óptica de un paciente con AMD seca antes (A) y después (B) del tratamiento con dobesilato. Nótese la presencia de drusas (asteriscos) en el panel A. El tratamiento logra la normalización de la estructura de la retina, como consecuencia de la desaparición de las drusas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Como se utiliza en toda la descripción, salvo indicación contraria, se entenderá que los siguientes términos tienen los siguientes significados.

"Paciente" se refiere a animales, preferiblemente mamíferos, más preferentemente los seres humanos e incluye machos y hembras.

"Cantidad efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto y/o de la composición que es eficaz para lograr su propósito.

"Tratamiento", "tratar" o "tratamiento" se refiere a usar el compuesto o composiciones de la invención presente, como profilaxis para evitar los síntomas de la enfermedad o trastorno, o como terapia para mejorar una enfermedad.

"Agente terapéutico" incluye cualquier agente terapéutico que puede utilizarse para tratar o prevenir la enfermedad descrita. Los agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a compuestos antioxidantes, antiinflamatorios y similares. El agente terapéutico incluye sus sales farmacéuticamente aceptables, pro-medicamentos y productos farmacéuticos derivados de éstos.

"Transepitelial" se refiere a la liberación de un compuesto por aplicación a la superficie ocular.

"Intravitreal" se refiere a la liberación de un compuesto por aplicación directamente en el vítreo.

"Mejoría de la penetración" o "mejoría de la permeabilidad" se refiere a un aumento en la permeabilidad del tejido epitelial para un compuesto farmacológicamente activo seleccionado, de modo que aumente la velocidad a la que el compuesto penetra a través del tejido epitelial.

"Transportador" o "vehículos" se refiere a materiales de transporte adecuados para la administración de compuestos e incluye cualquier material como, por ejemplo, líquido, gel, crema, disolventes, líquidos diluyentes, solubilizadores u otros, que no sea tóxico ni que interfiera de modo perjudicial con ningún componente de la composición.

"Liberación sostenida" se refiere a la liberación de un compuesto activo y/o composición que se mantiene dentro de un rango terapéutico deseable durante un período de tiempo. La fórmula de liberación sostenida puede ser preparada por un experto en la materia utilizando cualquier método convencional conocido para obtener las características de la versión deseada.

El compuesto utilizado en este invento puede ser sintetizado por un experto en la materia utilizando los métodos convencionales o está disponible comercialmente. La síntesis de estos compuestos está divulgada por ejemplo en "The Merck Index" XIII edición, Merck Co., R. Rahway N.J. USA. 2001.

5 El compuesto y composiciones de la invención pueden ser administrados por cualquier sistema de liberación disponible y eficaz, incluyendo pero no limitado a aplicación tópica, aplicación subconjuntival o administración intravitreal, en formulaciones de unidad de dosis que contiene transportadores, adyuvantes y vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables, según se desee.

10 La administración tópica del compuesto y composiciones de la invención puede ser en forma de cremas, geles, ungüentos, dispersiones, bastones sólidos, emulsiones, gotas de microemulsión u oculares, que pueden formularse de acuerdo con los métodos convencionales utilizando excipientes adecuados.

15 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, de suspensiones acuosas estériles inyectables pueden formularse conforme a la ley conocida, utilizando a agentes de dispersión adecuados, agentes para humidificar y/o agentes en suspensión. Las preparaciones de inyecciones estériles también pueden ser una solución inyectable estéril o suspensión en un diluyente o disolvente aceptable no tóxico. Entre los vehículos aceptables y disolventes que pueden utilizarse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio.

20 En general, la dosis requerida para proporcionar una cantidad efectiva del compuesto y composición, que puede ser ajustada por cualquiera con habilidad ordinaria en la materia, variará en función de la extensión de la enfermedad, la frecuencia del tratamiento, la vía de administración, y consideraciones farmacológicas tales como la actividad, eficacia, los perfiles farmacocinéticos y toxicológicos del compuesto, según si se utiliza un sistema de administración de drogas, y si el compuesto es administrado como parte de una combinación de drogas.

25 La cantidad de dobesilato que pueda ser eficaz en el tratamiento de la AMD, puede determinarse mediante técnicas clínicas estándar, incluida la referencia a Goodman y Gilman supra: Desk Reference, Medical Economics Company, Inc. del médico; Oradell N.J. 1995; and Drug Facts and Comparisons; Inc. St. Louis, MO, 1993. La dosis exacta a utilizar en la formulación dependerá también de la vía de administración y la gravedad de la enfermedad o trastorno, y debe ser decidida por el médico y las
30 circunstancias del paciente.

EJEMPLOS

El siguiente ejemplo no limitante describe y permite a cualquier experto en la materia utilizar la presente invención.

35

Ejemplo 1. Efecto del dobesilato en la degeneración macular húmeda relacionada con la edad.

Un hombre de 70 años de edad previamente tratado con bevacizumab y ranibizumab intravitrealmente con resultados insatisfactorios, refiere un intenso metamorfismo en el ojo izquierdo. El
40 paciente recibió una solución intravítrea de dobesilato (150 µl) en condiciones estériles siguiendo las Internacionales Guidelines for Intravitreal Injections (Aiello L. Retina 2004) en su ojo izquierdo. El dobesilato fue administrado como una solución al 12,5% de dietilamonium 2,5-dihidroxibenceno sulfonato (Etamsylate, Dicynone ®. Sanofi-Aventis).

45 El pH de la solución fue 3.2 a la apertura del vial y 5.2 tras un 1:20 dilución en Milli-Q ®, respectivamente. Las evaluaciones oftalmológicas incluyeron pruebas de agudeza visual (AV) de Shellen

y Tomografía de Coherencia Óptica (TCO) a través de la pupila dilatada. La TCO es una tecnología interferométrica potente utilizada para obtener, de manera no invasiva, imágenes de cortes transversales del tejido con resolución micrométrica, profundidad milimétrica de penetración y velocidad de imágenes de video (Huang, Science 1991; 254: 1178-1181). Esta forma de histología óptica es ideal para imágenes de estructuras laminares como la retina. Para estudios con TCO, hemos utilizado una línea horizontal a 30° que pasa directamente por el centro de la fovea. El espesor central fue medido con TCO y se considera como la distancia entre la membrana limitante interna y el epitelio pigmentario retiniano (EPR), e incluye el líquido intraretinal.

Antes del tratamiento, la TCO muestra un aumento significativo del grosor de la retina con una perturbación importante de la arquitectura retiniana (A). La normalización del espesor de la retina fue documentada por TCO a los siete días (B) del tratamiento con dobesilato; después de la inyección con dobesilate intravitreal, el espesor de la macula retiniana disminuyó significativamente 217 μm (530 μm antes del tratamiento vs 312 μm después del tratamiento). Esta normalización de la arquitectura retiniana después del tratamiento con dobesilato se asoció con una mejoría visual correspondiente. El dobesilato aumentó un 25% de agudeza visual (AV) después del tratamiento. El área coroidea revela en la TCO menos imágenes vasculares que se aprecian mejor en el área de la fovea.

Ejemplo 2. Efecto del dobesilate en la degeneración macular seca relacionada con la edad.

Hombre de 57 años de edad con degeneración macular seca relacionada con la edad, previamente tratado con bevacizumab intravitrealmente con resultados insatisfactorios. El paciente refirió metamorfia intensa en ojo derecho desde los últimos cinco días. El paciente recibió una solución intravitrea de dobesilato (250 μl) en condiciones estériles siguiendo las Internacional Guidelines for Intravitreal Injections (Aiello L. Retina 2004) en su ojo derecho. El dobesilato fue administrado como una solución al 12,5% de dietilamonium 2,5-dihidroxibenceno sulfonato (Etamsylate, Dicynone ®. Sanofi-Aventis). Los exámenes oftálmicos incluyeron test de agudeza visual (AV) de Shellen y Tomografía de Coherencia Óptica (TCO). La resolución completa de la perturbación de la estructura retiniana fue documentada por TCO a los once días de tratamiento (para comparar ver las TCO antes (A) y después (B) del tratamiento). Nótese que las drusas (A, asteriscos) han desaparecido después del tratamiento (B). La normalización de la estructura retiniana coincide con una mejoría de la agudeza visual. El dobesilatoe duplicó la agudeza visual (AV) (0,4 antes del tratamiento vs 0,8 después del tratamiento).

REIVINDICACIONES

5 1.- Uso de la dietilamina-2,5-dihidroxibencenosulfonato para el tratamiento de ambas formas de degeneración macular relacionada con la edad

 2.- Uso de la dietilamina-2,5-dihidroxibencenosulfonato según la reivindicación 1 donde el compuesto puede ser administrado por aplicación tópica, subconjuntival o intravítrea.

10

 3.- Uso de la dietilamina-2,5-dihidroxibencenosulfonato según la reivindicación 1 en donde el agente terapéutico puede ser administrado utilizando una liberación lenta del compuesto activo.

 4.- Uso de la dietilamina-2,5-dihidroxibencenosulfonato según cualquiera de las reivindicaciones 15 1 al 3. en el que el agente terapéutico puede ser administrado usando suspensiones acuosas estériles inyectables.

 5.- Uso de la dietilamina-2,5-dihidroxibencenosulfonato según la reivindicación 1 para incrementar la agudeza visual asociada con ambas formas de la degeneración macular asociada a la 20 edad.

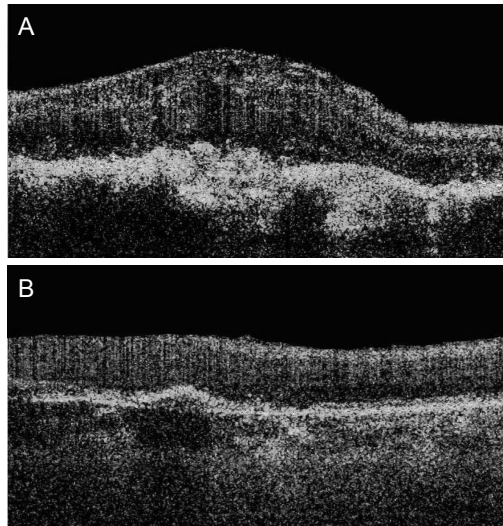


Figura 1

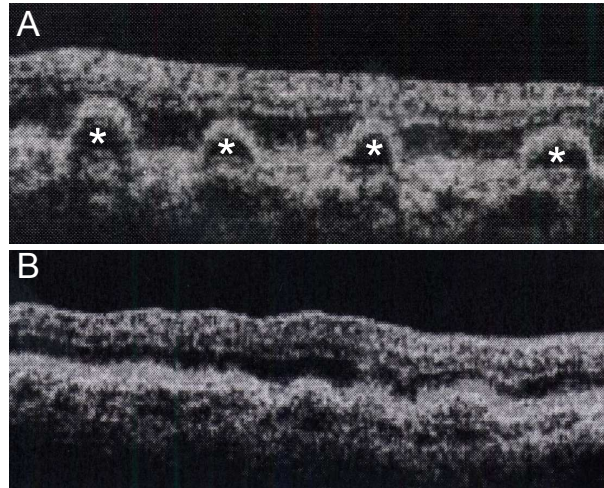


Figura 2

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 Esta lista de referencias citadas por el solicitante es para conveniencia del lector. No forma parte del documento de la Patente Europea. Aunque se ha tenido mucho cuidado en la compilación de las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la EPO declina responsabilidades por este asunto.

Documentos no de patentes citadas en la descripción

10

- OWEN et al. *Br J Ophthalmol*, 2003 [0002]
- TATAR et al. *Arch Ophthalmol*, 2000 [0003]
- AREVALO et al. *Br J Ophthalmol*, 2008 [0003]
- VAN GEEST RJ et al. *Br J Ophthalmol*, 2012 [0003]
- ELDEM B. *Retina Congress Scientific Abstracts*, 2009 [0003]
- CHAKRAVARTHY U ; EVANS J. *Rosenfeld. BMJ*, 2010 [0003]
- The Merck Index. Merck & Co, 2001 [0019]
- Physician's Desk Reference. Medical Economics Company, Inc, 1995 [0024]
- Drug Facts and Comparisons. Inc. St. Louis, 1993 [0024]
- HUANG. *Science*, 1991, vol. 254, 1178-1181 [0026]
- AIELLO L. *Retina*, 2004, vol. 24, S9-S19 [0028]