

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 908**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/506** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.06.2013 PCT/KR2013/005068**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2013 WO13191401**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2013 E 13807815 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018 EP 2862573**

54 Título: **Composición para tratar o prevenir enfermedades causadas por permeabilidad vascular, que contienen imatinib o su sal farmacéuticamente aceptable como un principio activo**

30 Prioridad:

**18.06.2012 KR 20120065193**

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

**23.05.2018**

73 Titular/es:

**AJOU UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC  
COOPERATION FOUNDATION (100.0%)  
206 World Cup-ro Woncheon-dong Yeongtong-gu  
Suwon-si, Gyeonggi-do 443-721, KR**

72 Inventor/es:

**SUH, WON HEE y  
KIM, JI YEON**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 668 908 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

Composición para tratar o prevenir enfermedades causadas por permeabilidad vascular, que contienen imatinib o su sal farmacéuticamente aceptable como un principio activo

### Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para tratar o prevenir una enfermedad asociada con la permeabilidad vascular, que contiene imatinib o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un principio activo, y más en particular, a una composición farmacéutica para tratar o prevenir una enfermedad asociada con la permeabilidad vascular, que contiene, como un principio activo, imatinib o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que se ha usado como un agente terapéutico para la leucemia mieloide crónica en la técnica anterior, y a un método de tratamiento de una enfermedad asociada con la permeabilidad vascular usando la composición.

### Antecedentes de la técnica

15 Los vasos sanguíneos son órganos esenciales para la supervivencia y mantenimiento de funciones normales de todos los tipos de células en el cuerpo humano. En particular, las células endoteliales vasculares que se encuentran en la parte más interna de los vasos sanguíneos están presentes como una monocapa y forman una barrera celular que controla la fuga de proteínas, fluidos y electrolitos de la sangre a los tejidos de alrededor. Los huecos entre células endoteliales vasculares son muy estrechos en los vasos sanguíneos normales, y por lo tanto la permeabilidad de los vasos sanguíneos es baja. Sin embargo, cuando los vasos sanguíneos son infiltrados por células inflamatorias o dañados para causar hipoxia, aumenta significativamente la secreción de diferentes citoquinas y factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). En particular, el VEGF estimula la proliferación, supervivencia y migración de las células endoteliales vasculares para promover la angiogénesis, y al mismo tiempo, aumenta significativamente la permeabilidad vascular aumentando el hueco entre las células endoteliales vasculares. Por lo tanto, los vasos sanguíneos formados por el exceso de expresión de VEGF se caracterizan porque aumenta la fuga de fluidos a los tejidos de alrededor.

25 Un aumento excesivo de la permeabilidad vascular causa diferentes enfermedades. En particular, un aumento excesivo de la permeabilidad vascular en la retina o coroides estimula la hemorragia y el edema macular, y por lo tanto es la causa más común de la pérdida visual inevitable. Las enfermedades típicas que son causadas por este mecanismo patógeno incluyen la retinopatía diabética (RD), edema macular diabético (EMD), degeneración macular asociada con la edad (DMAE), neovascularización coroidal, retinopatía del prematuro (RDP), y similares. El edema macular ocurre en 2-6% de los pacientes con retinopatía diabética leve, 20-63% de los pacientes con retinopatía diabética moderada y 70% o más de los pacientes con retinopatía diabética grave. Una vez que se produce el edema macular, la pérdida de visión aparece en aproximadamente 50% de los pacientes. Con el fin de prevenir el deterioro o pérdida visual grave causado por la diabetes, se han intentado métodos de tratamiento e inhibición del edema macular reduciendo la fuga capilar, y se ha descrito que cuando se inhibe la actividad del VEGF que aumenta la permeabilidad vascular, aparece el efecto de inhibición del angioedema. Los métodos conocidos para inhibir la actividad del VEGF incluyen un método de reducción de la permeabilidad vascular inhibiendo la actividad del receptor del VEGF usando anticuerpos (bevacizumab, ranibizumab, etc.) que se unen directamente al VEGF, un método de inhibición del edema macular usando inhibidores de la PKC (proteína quinasa C) (ruboxistaurin, etc.) que induce la endocitosis de moléculas de la unión estrecha endotelial vascular, y un método que inhibe simultáneamente receptores de VEGF y Src (tirosina quinasa soluble) que están implicados en las rutas de señalización del VEGF y receptores de VEGF para aumentar la permeabilidad vascular de la retina. Sin embargo, los estudios sobre la regulación de la angiogénesis y la permeabilidad vascular, llevados a cabo hasta la fecha, se han limitado principalmente al VEGF o receptores de VEGF, y se han centrado principalmente en el desarrollo de inhibidores contra los genes. Por lo tanto, los estudios sobre la regulación de la angiogénesis y la permeabilidad vascular son todavía insuficientes.

### Descripción

#### Problema técnico

50 Los autores de la presente invención han hecho amplios esfuerzos para encontrar sustancias para tratar las enfermedades asociadas con la permeabilidad vascular entre las enfermedades oculares, y como resultado, han encontrado que el imatinib o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que se ha usado como un agente quimioterapéutico para la leucemia mieloide crónica en la técnica anterior, puede reducir la permeabilidad vascular, y por lo tanto, se puede usar como un agente para tratar una enfermedad asociada con la permeabilidad vascular, completando así la presente invención.

#### Solución técnica

55 Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para usar en el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con la permeabilidad vascular, consistiendo la composición en imatinib o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un principio activo, en donde la enfermedad asociada con la

permeabilidad vascular se selecciona del grupo que consiste en neovascularización coroidea, retinitis pigmentosa asociada con glaucoma, retinopatía del prematuro (RDP), edema macular diabético (EMD), degeneración macular asociada con la edad, glaucoma, distrofia corneal, retinosquiasis, enfermedad de Stargardt, drusas autosómicas dominantes, retinopatía diabética, distrofia macular de Best, edema macular cistoide, retinopatía isquémica, enfermedad degenerativa de la retina inducida por inflamación, retinosquiasis juvenil ligada a X, Malattia Leventinese (ML), distrofia retiniana en panal de Doyme y enfermedades inflamatorias asociadas con células endoteliales vasculares.

Efectos ventajosos

Una composición farmacéutica para tratar o prevenir una enfermedad asociada con la permeabilidad vascular de acuerdo con la presente invención contiene, como un principio activo, imatinib que se ha usado como un agente terapéutico para la leucemia mieloide crónica en la técnica anterior. Por lo tanto, la presente invención proporciona el uso nuevo del imatinib. Además, la composición farmacéutica de la presente invención puede tratar o prevenir eficazmente una enfermedad asociada con la permeabilidad vascular, y por lo tanto se puede usar ampliamente para el desarrollo de nuevos agentes para tratar enfermedades asociadas con la permeabilidad vascular.

### 15 Descripción de los dibujos

La figura 1 representa una fotografía y gráfica que muestran los resultados de analizar el efecto terapéutico de mesilato de imatinib en modelos de ratas que tienen retinopatía diabética que es una enfermedad asociada con la permeabilidad vascular aumentada. La figura 1(A) es una fotografía que muestra el efecto del mesilato de imatinib en una reducción de la permeabilidad vascular en diferentes concentraciones de mesilato de imatinib, y la figura 1(B) es una gráfica que muestra el efecto del mesilato de imatinib en una reducción de la permeabilidad vascular con diferentes concentraciones de mesilato de imatinib.

Mejor modo

Para lograr los objetivos anteriores, en un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para usar en el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con la permeabilidad vascular, consistiendo la composición en imatinib o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un principio activo, en donde la enfermedad asociada con la permeabilidad vascular se selecciona del grupo que consiste en neovascularización coroidea, retinitis pigmentosa asociada con glaucoma, retinopatía del prematuro (RDP), edema macular diabético (EMD), degeneración macular asociada con la edad, glaucoma, distrofia corneal, retinosquiasis, enfermedad de Stargardt, drusas autosómicas dominantes, retinopatía diabética, distrofia macular de Best, edema macular cistoide, retinopatía isquémica, enfermedad degenerativa de la retina inducida por inflamación, retinosquiasis juvenil ligada a X, Malattia Leventinese (ML), distrofia retiniana en panal de Doyme y enfermedades inflamatorias asociadas con células endoteliales vasculares.

Los autores de la presente invención han llevado a cabo varios estudios para encontrar sustancias para tratar enfermedades asociadas con la permeabilidad vascular entre las enfermedades oculares, y han prestado atención al uso nuevo del imatinib que se había usado como un agente terapéutico para la leucemia mieloide crónica. Aunque los efectos terapéuticos del imatinib frente a enfermedades asociadas con la permeabilidad vascular no se conocían todavía, se había descrito que el imatinib presenta efectos terapéuticos frente a diferentes enfermedades, tales como la artritis reumatoide y la hepatitis vírica, además de la leucemia mieloide crónica como se conoce en general en la técnica. Por lo tanto, los autores de la presente invención esperaban que el imatinib presentara también algunos efectos terapéuticos frente a enfermedades asociadas con la permeabilidad vascular. Por consiguiente, los autores de la presente invención administraron imatinib a modelos de rata que tenían retinopatía diabética (que es una enfermedad asociada con la permeabilidad vascular aumentada) inducida por inyección de estreptozotocina (STZ), y examinaron los efectos del imatinib. Como resultado, los autores de la presente invención han encontrado que la permeabilidad vascular inducida por la inyección de STZ se reducía significativamente por la administración de imatinib, sugiriendo que el imatinib presenta el efecto de tratar o prevenir enfermedades asociadas con la permeabilidad vascular, tales como la retinopatía diabética. Por lo tanto, el imatinib o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención, se puede usar como un principio activo en una composición para prevenir o tratar enfermedades asociadas con la permeabilidad vascular.

Como se usa en la presente memoria, el término "imatinib" se refiere a un compuesto que tiene el nombre químico de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-((4-piridin-3-il)pirimidin-2-il-amino)fenil]-benzamida. El imatinib se conoce como un agente terapéutico contra la leucemia mieloide crónica, que se une al sitio de unión del ATP de la tirosina quinasa, cuya expresión es inducida por el gen Bcr-Abl, para inhibir específicamente la actividad de tirosina quinasa. El mesilato de imatinib que es una sal farmacéuticamente aceptable del imatinib está disponible en el comercio con los nombres comerciales Gleevec™ (Novartis Pharmaceuticals, EE.UU.). Además, se sabe que el imatinib presenta efectos inhibidores contra otras tirosina quinasa tales como el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas beta (PDGF-beta), Akt (proteína quinasa B), quinasa 1 y 2 regulada por señales extracelulares (ERK 1 y ERK2), c-kit y similares. Se sabe que imatinib tiene efectos en la prevención o tratamiento de enfermedades tales como la artritis reumatoide (documento WO 03/063844) y la hepatitis vírica (documento WO 2005/117885), además de en la leucemia mieloide crónica, pero los efectos de imatinib frente a las enfermedades

asociadas con la permeabilidad vascular todavía no se conocían. Los autores de la presente invención han encontrado por primera vez, que el imatinib conocido como agente terapéutico frente a la leucemia mieloide crónica, puede reducir significativamente la permeabilidad vascular que aumenta por las enfermedades asociadas con la permeabilidad vascular.

5 Como se usa en la presente memoria, la expresión “sal farmacéuticamente aceptable” significa una sal farmacéuticamente utilizable entre las sales compuestas de cationes y aniones unidos entre sí por atracción electrostática. Para el propósito de la presente invención, la expresión “sal farmacéuticamente aceptable” debe entenderse que significa una sal de adición de ácido o sal de adición de base del imatinib, que es adecuada para el tratamiento de pacientes que se prevé que desarrollen enfermedades asociadas con la permeabilidad vascular o que han desarrollado las enfermedades.

10 En la presente invención, la sal farmacéuticamente aceptable del imatinib no está específicamente limitada, siempre que se pueda usar adecuadamente para el tratamiento de pacientes que se prevé que desarrollen una enfermedad asociada con la permeabilidad vascular o que han desarrollado la enfermedad. Los ejemplos preferidos de la sal farmacéuticamente aceptable del imatinib incluyen sales de metales de imatinib, sales con bases orgánicas, sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos, sal con aminoácidos básicos o ácidos, y similares. Los ejemplos más preferidos de la sal farmacéuticamente aceptable del imatinib incluyen sales de metales tales como sales de metales alcalinos (sal de sodio, sal de potasio, etc.), sales de metales alcalinotérreos (sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario, etc.), sal de aluminio, etc.; sales con sales orgánicas tales como trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitlohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, etc.; sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc.; sales con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etc.; sales con aminoácidos básicos tales como arginina, lisina, ornitina, etc.; y sales con aminoácidos ácidos tales como ácido aspártico, ácido glutámico, etc. Lo más preferiblemente, la sal farmacéuticamente aceptable del imatinib puede ser el mesilato de imatinib.

15 Como se usa en la presente memoria, la expresión “enfermedad asociada con la permeabilidad vascular” significa una enfermedad causada por la alteración de la regulación normal de la permeabilidad vascular, y en general se refiere a una enfermedad en la que los vasos sanguíneos cambian para aumentar la permeabilidad vascular para producir así hemorragia. Los ejemplos específicos de la enfermedad asociada con la permeabilidad vascular incluyen la neovascularización coroidea, retinitis pigmentosa asociada con glaucoma, retinopatía del prematuro (RDP), retinopatía diabética proliferativa, degeneración macular asociada con la edad, glaucoma, distrofia corneal, retinosquiasis, enfermedad de Stargardt, drusas autosómicas dominantes, distrofia macular de Best, retinopatía diabética no proliferativa, edema macular cistoide, retinopatía isquémica, enfermedad degenerativa de la retina inducida por inflamación, edema macular diabético (EMD), retinosquiasis juvenil ligada a X, Malattia Leventinese (ML), distrofia retiniana en panal de Dooyne, enfermedades inflamatorias asociadas con células endoteliales vasculares, etc.

20 Como se usa en la presente memoria, el término “tratamiento” o “tratar” se refiere a la intervención clínica en un intento de alterar el curso natural del individuo o célula que se está tratando, y se puede llevar a cabo para la profilaxis o durante el curso de la patología clínica. Los efectos deseables del tratamiento incluyen prevenir la aparición o recurrencia de la enfermedad, aliviar los síntomas, disminuir cualquiera de las consecuencias patológicas directas o indirectas de la enfermedad, prevenir la metástasis, disminuir la velocidad de avance de la enfermedad, mejorar o paliar el estado de la enfermedad, y producir la remisión o el pronóstico mejorado.

25 En la presente invención, “tratamiento” o “tratar” preferiblemente se entiende que significa tratar una enfermedad asociada con la permeabilidad vascular usando imatinib o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 Como se usa en la presente memoria, el término “prevención” o “prevenir” significa todas las acciones que inhiben o retrasan el desarrollo de la enfermedad asociada con la permeabilidad vascular por administración de la composición farmacéutica de la presente invención, que contiene imatinib o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un principio activo, a un sujeto que se prevé que desarrolle la enfermedad.

35 En un ejemplo de la presente invención, se administró estreptozotocina (STZ) a ratas para inducir retinopatía diabética que es una enfermedad asociada con la permeabilidad vascular, y se administró mesilato de imatinib a las ratas. Como resultado, se mostró que la permeabilidad vascular en las ratas se reducía significativamente (fig. 1), sugiriendo que el imatinib o una de sus sales farmacéuticamente aceptables presenta efectos terapéuticos frente a las enfermedades asociadas con la permeabilidad vascular.

40 Además, la composición farmacéutica de la presente invención puede contener además un vehículo, excipiente o diluyente adecuado que se usa habitualmente en la preparación de composiciones farmacéuticas. Específicamente, la composición farmacéutica se puede formular en formas farmacéuticas orales, que incluyen polvos, gránulos, comprimidos, cápsulas, suspensiones, emulsiones, jarabe y aerosol, preparaciones para aplicación externa, supositorios y soluciones inyectables estériles. Los vehículos, excipientes y diluyentes que puede contener la composición farmacéutica de la presente invención, incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, xilitol,

eritritol, maltitol, almidón, goma arábica, alginato, gelatina, fosfato de calcio, silicato de calcio, celulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, agua, hidroxibenzoato de metilo, hidroxibenzoato de propilo, talco, estearato magnésico y aceite mineral. La composición farmacéutica de la presente invención se puede formular con diluyentes o excipientes usados habitualmente, tales como cargas, aditivos, aglutinantes, agentes humectantes, disgregantes, tensioactivos, etc. Las formulaciones sólidas para administración oral incluyen comprimidos, píldoras, polvos, gránulos, cápsulas y similares, y dichas formulaciones sólidas comprenden, además del imatinib o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, al menos un excipiente, por ejemplo, almidón, carbonato de calcio, sacarosa, lactosa o gelatina. Además de los excipientes simples, también se pueden usar lubricantes tales como estearato de magnesio o talco. Las formulaciones líquidas para administración oral incluyen suspensiones, soluciones, emulsiones y jarabes, y pueden contener diferentes excipientes, por ejemplo, agentes humectantes, agentes de sabor, agentes aromatizantes y conservantes, además de agua y parafina líquida, que son diluyentes simples usados con frecuencia. Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones acuosas esterilizadas, soluciones no acuosas, suspensiones, emulsiones, preparaciones liofilizadas y supositorios. Como disolventes o agentes de suspensión no acuosos, se pueden usar propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, ésteres inyectables tales como oleato de etilo, y similares. Como la base de los supositorios se pueden usar Witepsol, Macrogol, Tween 61, manteca de cacao, grasa laurina, glicerogelatina y similares.

El contenido de imatinib o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en una composición farmacéutica de acuerdo con una realización de la presente invención no está específicamente limitado, pero es preferiblemente 0,0001-50% en peso y más preferiblemente 0,01-10% en peso, basado en el peso total de la composición.

La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Como se usa en la presente memoria, la expresión "cantidad farmacéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para tratar o prevenir enfermedades, en una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. El nivel de dosis eficaz de la composición se puede determinar dependiendo de factores, que incluyen la gravedad de la enfermedad, la actividad del fármaco, la edad del paciente, peso, salud y sexo, la sensibilidad del paciente al fármaco, el tiempo de administración de la composición de la presente invención, la vía de administración de la composición, la velocidad de excreción, la duración del tratamiento, los fármacos usados en combinación con la composición y otros factores conocidos en el campo médico. La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar de forma individual o en combinación con otros agentes terapéuticos, y se puede administrar de forma secuencial o simultánea con agentes terapéuticos convencionales. La composición se puede administrar en una sola o múltiples formas farmacéuticas. Es importante administrar la composición en la cantidad mínima que puede presentar el efecto máximo sin causar efectos secundarios, en vista de todos los factores descritos antes.

La dosis de la composición farmacéutica de la presente invención la puede determinar un experto en la técnica en vista del uso previsto, la gravedad de la enfermedad, la edad del paciente, peso, sexo y anamnesis, o la clase de sustancia que se usa como un principio activo. Por ejemplo, la composición farmacéutica de la presente invención que contiene imatinib o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede administrar a mamíferos, incluyendo seres humanos, en una dosis diaria de 1-20 mg/kg, y preferiblemente 1-10 mg/kg. La dosis diaria de la composición de la presente invención no está específicamente limitada, pero se puede tomar en una dosis unitaria o se puede dividir en varias dosis.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para prevenir o tratar una enfermedad asociada con la permeabilidad vascular, comprendiendo el método la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que contiene imatinib o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un principio activo, a un sujeto que está en riesgo de desarrollar o que ha desarrollado la enfermedad asociada con la permeabilidad vascular.

Como se ha descrito antes, el imatinib o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención, se puede usar como un principio activo en una composición farmacéutica para prevenir o tratar una enfermedad asociada con la permeabilidad vascular, y por lo tanto la composición se puede usar para prevenir o tratar una enfermedad asociada con la permeabilidad vascular.

Como se usa en la presente memoria, el término "sujeto" significa todos los animales (incluyendo seres humanos) que están en riesgo de desarrollar o que han desarrollado la enfermedad asociada con la permeabilidad vascular. La enfermedad asociada con la permeabilidad vascular se puede aliviar o tratar por la administración de la composición de la presente invención a un sujeto.

Como se usa en la presente memoria, el término "aliviar" se refiere a todas las acciones que mejoran o cambian de forma beneficiosa una enfermedad asociada con la permeabilidad vascular por administración de la composición de la presente invención.

Como se usa en la presente memoria, el término "administrar" significa introducir la composición farmacéutica de la presente invención en un sujeto por cualquier método adecuado. La composición farmacéutica de la presente

invención se puede administrar por varias vías, que incluyen las vías oral o parenteral, con la condición de que llegue al tejido objetivo.

5 En el método para el tratamiento de la enfermedad asociada con la permeabilidad vascular de acuerdo con la presente invención, la composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar por cualquier vía general, con la condición de que llegue al tejido objetivo. La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar por vía intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica, oral, intranasal, intrapulmonar o intrarrectal, dependiendo del uso previsto, pero no está específicamente limitada a estas. Además, la composición se puede administrar usando cualquier sistema capaz de suministrar el principio activo a las células objetivo.

10 Modo para la invención

En lo sucesivo, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a los ejemplos. Sin embargo, estos ejemplos tienen solo fines ilustrativos, y el alcance de la presente invención no está limitado a estos ejemplos.

Ejemplo 1: Efecto del mesilato de imatinib en modelos animales

15 Se administró a ratas Sprague Dawley (SD) por vía intraperitoneal estreptozotocina (STZ; Sigma) con una dosis de 200 mg/kg (grupo de control), o se les inyectó STZ a la vez que la retina de los modelos animales se trataba con 50, 100 o 250 mg de mesilato de imatinib (Novartis, Suiza) (grupos de ensayo). Después de una semana, se midió el nivel de glucosa del grupo de control, y como resultado, el grupo de control mostraba un nivel de glucosa de 300 mg/dl o mayor.

20 Por otro lado, después de alojar los modelos animales (grupos de control y de ensayo) durante 2 semanas, los modelos animales se anestesiaron y se les inyectó por vía intracardiaca dextrano marcado con isotiocianato de fluoresceína (FITC), de modo que fluyera la sustancia fluorescente a lo largo de los vasos sanguíneos. Después de 30 minutos, se extirparon las retinas de los modelos animales, se separaron y se montaron planas, y se observó el grado de la distribución de la sustancia fluorescente en las retinas con un microscopio de fluorescencia (fig. 1). La fig. 1 representa una fotografía y gráfica que muestran los resultados de analizar el efecto preventivo del mesilato de imatinib en la inducción de la retinopatía diabética en los modelos de enfermedad asociada con la permeabilidad vascular aumentada. Específicamente, la fig. 1(A) es una fotografía que muestra el efecto de mejora de la permeabilidad vascular dependiendo de las concentraciones de tratamiento de mesilato de imatinib, y la fig. 1(B) es una gráfica que muestra el efecto en la prevención de la enfermedad asociada con la permeabilidad vascular dependiendo de las concentraciones de tratamiento de mesilato de imatinib. Como puede verse en la fig. 1, se confirmó que en la retina de los modelos animales a los que se inyectó STZ (grupo de control), la permeabilidad vascular de la retina aumentó de modo que la sustancia fluorescente escapaba al tejido perivascular para inducir la retinopatía diabética. Sin embargo, en el caso del tratamiento con mesilato de imatinib al mismo tiempo que la inyección de STZ, se confirmó que el grado de fuga de la sustancia fluorescente se reducía significativamente para aliviar o prevenir la inducción de la retinopatía diabética.

35 A partir de los resultados anteriores, se podía ver que el mesilato de imatinib se puede usar para tratar o prevenir la retinopatía diabética en la que aumenta la permeabilidad vascular.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición para usar en el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con la permeabilidad vascular, consistiendo la composición en imatinib (4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-((4-piridin-3-il)pirimidin-2-il-amino)fenil]-benzamida) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un principio activo, en donde la enfermedad asociada con la permeabilidad vascular se selecciona del grupo que consiste en neovascularización coroidea, retinitis pigmentosa asociada con glaucoma, retinopatía del prematuro ( RDP), edema macular diabético (EMD), degeneración macular asociada con la edad, glaucoma, distrofia corneal, retinosquiasis, enfermedad de Stargardt, drusas autosómicas dominantes, retinopatía diabética, distrofia macular de Best, edema macular cistoide, retinopatía isquémica, enfermedad degenerativa de la retina inducida por inflamación, retinosquiasis juvenil ligada a X, Malattia Leventinese (ML), distrofia retiniana en panal de Doyme y enfermedades inflamatorias asociadas con células endoteliales vasculares.
2. La composición para usar según la reivindicación 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable del imatinib es el mesilato de imatinib.
3. La composición para usar según la reivindicación 1, que además comprende un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.
4. La composición para usar según la reivindicación 1, en donde el contenido de imatinib o sus sales farmacéuticamente aceptables es 0,0001-50% en peso basado en el peso total de la composición.

[Fig. 1]

