

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 208**

51 Int. Cl.:

A61K 31/185 (2006.01)

A61K 31/197 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.07.2013 PCT/EP2013/065209**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014 WO14013025**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2013 E 13737622 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 2874617**

54 Título: **Terapia basada en baclofeno y acamprosatato de trastornos de degeneración macular**

30 Prioridad:

18.07.2012 US 201261672893 P

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

30.10.2019

73 Titular/es:

**PHARNEXT (100.0%)
11-13 Rue René Jacques
92130 Issy-les-Moulineaux, FR**

72 Inventor/es:

**COHEN, DANIEL;
CHUMAKOV, ILYA y
NABIROCHKIN, SERGUEI**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

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

ES 2 729 208 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

Terapia basada en baclofeno y acamprosato de trastornos de degeneración macular

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a combinaciones para el tratamiento de trastornos de degeneración macular. Más específicamente, la presente invención se refiere a una nueva terapia combinatoria de DMRE, basada en la combinación de baclofeno y acamprosato.

Antecedentes de la invención

10 La degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) es una de las principales causas de ceguera en todo el mundo y afecta al envejecimiento de la población. Se estima que la DMRE afectará a 80 millones de personas para 2020. La prevalencia es del 10% en pacientes de 66 a 74 años de edad, que aumenta hasta el 30% en pacientes de 75 a 85 años de edad. La DMRE es una enfermedad degenerativa caracterizada por un deterioro progresivo de la mácula, que se encuentra cerca del centro de la retina. La mácula es la región más concentrada en los fotorreceptores y, por lo tanto, participa en la visión central y la agudeza visual. Hay factores de riesgo asociados con la DMRE, siendo el principal la edad de la persona mayor. Otros consisten en factores oculares (pigmentación del iris más oscuro, cirugía de cataratas previa, refracción hipermetrópica) o factores sistémicos (fumar cigarrillos, obesidad, dieta, raza, estrés retiniano (exposición a la luz solar) y enfermedades cardiovasculares). Se han asociado varios loci genéticos con la DMRE, incluidos elementos del sistema del complemento como CFH, el locus ARMS2/HTRA 1, C2, CFB, C3 y CF1. También se han asociado con la DMRE genes de la ruta del colesterol HDL (LIPC, CETP y posiblemente ABCA1 y LDL), la ruta de LDL (posiblemente APOE), la matriz extracelular (COL10A1, COL8A1, TIMP3), la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) y la ruta de la angiogénesis (VEGFA) [1,2].

25 La etiología y la patogenia de las DMRE siguen sin estar claras, incluso si se han implicado muchos procesos biológicos en la patogenia de la DMRE, como la senescencia identificada en el epitelio pigmentario de la retina (RPE; la capa de células pigmentadas justo fuera de la retina que nutre las células de la retina) con acumulación de lipofuscina, isquemia coroidea, daño oxidativo e inflamación. La atención también se ha centrado recientemente en el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) debido a su papel como diana terapéutica. Las primeras manifestaciones clínicas y patológicas de la DMRE son el engrosamiento y la pérdida de la arquitectura normal en la membrana de Bruch (la capa más interna de la coroides, la capa vascular involucrada en el suministro de nutrientes a la retina), la acumulación de lipofuscina en RPE y un mayor número de drusas grandes. Las drusas son depósitos extracelulares que se acumulan dentro de la membrana de Bruch y debajo del RPE. Se componen de restos celulares y residuos derivados de células RPE degeneradas y proteínas como las glucoproteínas, lípidos, apolipoproteínas B y E, factor X, componente amiloide P, amiloide β , inmunoglobulinas y proteínas relacionadas con la inflamación (incluidas las proteínas del sistema del complemento), tales como complejos terminales C5 y C5b-9), así como reguladores del complemento (vitronectina y clusterin). Su papel preciso en la patogenia de la DMRE sigue sin estar claro; pero ha pasado mucho tiempo desde que se reconocieron como el distintivo de la DMRE [1].

35 La presencia de muchas drusas blandas (grandes y pobremente demarcadas) en la mácula caracteriza el inicio de la DMRE, junto con el deterioro de la pigmentación del EPR. El inicio de la DMRE se asocia con un riesgo importante de progresión a una DMRE tardía, en la que ocurre una cierta discapacidad visual. La DMRE tardía se presenta en dos formas diferentes, la húmeda (1/3 de los pacientes) y la seca (2/3 de los pacientes). En la forma de DMRE húmeda o neovascular, la pérdida de visión es una consecuencia del crecimiento anormal de los vasos sanguíneos (neovascularización coroidea) en la capa de capilares de la coroides. En última instancia, este proceso conduce a sangrados, pérdidas de proteínas y cicatrización de estos vasos sanguíneos debajo de la mácula y, finalmente, causa daños irreversibles a los fotorreceptores y una rápida pérdida de la visión si no se trata. La forma seca, o atrofia geográfica, se caracteriza por la pérdida celular de RPE que se manifiesta por áreas ovaladas de hipopigmentación. Este proceso conduce a la degeneración de los fotorreceptores ya que las células RPE están involucradas en su mantenimiento. La retina adelgaza, lo que produce un deterioro progresivo de la visión [1].

50 Hasta hace poco, el tratamiento con láser (fotocoagulación) era el único tratamiento aprobado para la DMRE húmeda. Esta técnica tiene como objetivo la ablación de nuevos vasos sanguíneos coroideos asociados con pequeños daños al tejido retiniano circundante. La pérdida visual severa a largo plazo se reduce eficientemente, pero no hay ganancia de visión, así como una alta tasa de recurrencia (50%) y un 41% de riesgo de desarrollar una pérdida visual moderada inmediata. Se produce una mejoría con el uso de agentes fotosensibilizantes como la verteporfina, administrada por vía intravenosa justo antes del tratamiento con láser, que se acumula preferentemente en las membranas neovasculares [3]. A pesar de los resultados alentadores, estas opciones terapéuticas se usan mucho menos porque se dirigen solo a la etapa final de la enfermedad y no actúan en su progresión.

55 Bansal y Gupta (2010) han revisado las terapias probadas para DMRE y mencionan un estudio que incorpora una mezcla de aproximadamente diez nutrientes que comprenden taurina, ácidos grasos omega-3 (EPA, DHA), zinc, cobre, antioxidantes (vitaminas A, C, E y β -caroteno), zeaxantina y luteína. El documento WO 2005/027950 proporciona una mezcla de numerosos suplementos nutricionales, incluida la taurina, para su uso en la atención de la salud ocular. Los documentos US 2012/0027723 y WO 2010/089355 se relacionan con el uso de taurina o

sustancias similares a la taurina para la prevención y el tratamiento de enfermedades asociadas con la degeneración de las células ganglionares de la retina, como el glaucoma.

5 Los medicamentos anti-VEGF son ahora el tratamiento estándar de la patogénesis de la neovascularización coroidea. En realidad, se comercializan varios inhibidores de VEGF para esta indicación: pegaptanib, ranibizumab, aflibercept, además de bevacizumab comúnmente utilizado como un tratamiento alternativo no indicado en el prospecto. El uso de estos tratamientos se asocia con una importante estabilización y mejora visual. Sin embargo, existen dos problemas principales: la necesidad de una administración mensual rigurosa, que aumenta el riesgo de complicaciones como la endoftalmitis y los problemas de seguridad a largo plazo de los inhibidores de VEGF que pueden entrar potencialmente en la circulación sistémica después de la inyección ocular, especialmente bevacizumab y ranibizumab, provocando mayores riesgos de padecer eventos vasculares. Muchos esfuerzos se han centrado en la mejora de los protocolos de tratamiento anti-VEGF para reducir la frecuencia de las inyecciones. Como ejemplo, se ha propuesto la combinación de terapias anti-VEGF junto con terapias fotodinámicas y corticosteroides; sin embargo, los resultados más recientes reportan unas mejoras insignificantes [4,5].

15 Actualmente no hay un tratamiento que detenga o incluso ralentice la progresión de la DMRE seca. Muchas estrategias están siendo probadas en ensayos clínicos. Su objetivo es atacar las toxinas de la retina o el complemento o la suplementación con factores tróficos o el estrés oxidativo o la inflamación.

Existen obvias necesidades médicas no satisfechas con respecto a los tratamientos de DMA, ya que los tratamientos que existen no son totalmente satisfactorios.

Sumario de la invención

20 Un objeto de esta invención es proporcionar un tratamiento para tratar los trastornos de degeneración macular. Más precisamente, esta invención se refiere a composiciones para el tratamiento de trastornos de degeneración macular basados en el uso de (i) baclofeno o arbaclofeno placarbil, y (ii) acamprosato u homotaurina o taurina o etil dimetil amonio propano sulfonato.

25 Como se describe en el presente documento, los métodos y composiciones de la invención permiten una mejora inesperada y notable en las dolencias fisiológicas del globo ocular que están implicadas en la etiología de varios trastornos degenerativos de la mácula. En particular, los inventores han encontrado que las composiciones basadas en baclofeno y acamprosato son eficaces contra las lesiones angiogénicas de la retina y contra la degeneración de la retina.

30 Además, el baclofeno y el acamprosato son eficaces para reducir el estrés oxidativo y mejorar la disfunción mitocondrial y el estrés retiniano observado en la DMRE.

Un objeto de esta invención se relaciona así con una composición que comprende baclofeno y acamprosato para su uso en el tratamiento, la prevención, inhibición o detención de la progresión de un trastorno de degeneración macular y, más particularmente, de la degeneración macular seca o húmeda relacionada con la edad (DMRE), enfermedad de Stargardt, distrofia macular viteliforme temprana o adulta o retinopatía diabética.

35 Un objeto de esta invención se refiere al baclofeno para su uso en combinación con acamprosato para tratar, prevenir, inhibir o detener la progresión de un trastorno de degeneración macular y, más particularmente, de la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) seca o húmeda, enfermedad de Stargardt, distrofias maculares viteliformes de aparición temprana o adulta o retinopatía diabética.

40 Otro objeto de esta invención es el uso de una composición que comprende baclofeno y acamprosato para prevenir la progresión hacia la degeneración macular en un sujeto diagnosticado con drusas o cambios pigmentarios retinales o que experimenta degeneración retiniana o angiogénesis ocular anormal.

También se describe en el presente documento una composición farmacéutica per se que presenta una combinación de baclofeno y acamprosato como se definió anteriormente.

45 Las composiciones de la invención típicamente comprenden además uno o varios excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Además, los compuestos como se usan en la presente invención pueden estar en forma de sales. En una realización preferida, se usa una sal de calcio de acamprosato.

Como se describirá en esta solicitud, los compuestos en las composiciones de la invención pueden formularse o administrarse juntos, por separado o secuencialmente. Dichas combinaciones también pueden formularse o administrarse juntas, por separado o secuencialmente.

50 En el presente documento también se describe un método para tratar, prevenir, inhibir o detener la progresión de un trastorno de degeneración macular en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de baclofeno y acamprosato.

Esta invención describe además el uso de baclofeno y acamprosato para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, inhibir o detener la progresión de un trastorno de degeneración macular.

La invención se puede usar en cualquier mamífero, preferiblemente seres humanos.

Leyenda de las figuras

5 Figura 1: Efecto de la terapia de combinación de baclofeno y acamprosato contra el estrés oxidativo inducido por 6OHDA. La terapia con baclofeno y acamprosato es eficaz para proteger las células neuronales. La protección aumenta correlativamente con la concentración de las mezclas. Se observa un efecto protector significativo con un aumento en la supervivencia de las neuronas TH en un 34% con la dosis 1 (16 nM y 64 pM, respectivamente), en un 46% con la dosis 2 (80 nM y 144 pM) y en un 51% con la dosis 3 (400 nM y 1600 pM) (***) $p < 0,0001$; * $p < 0,001$: significativamente diferente de las células intoxicadas con 6OHDA (prueba ANOVA + Dunnett))

10 Figura 2: Efecto de las terapias de combinación de baclofeno y acamprosato contra el estrés oxidativo inducido por $A\beta_{1-42}$. La terapia con baclofeno y acamprosato es eficaz para proteger las células neuronales del estrés oxidativo, como lo demuestra la disminución significativa observada en los niveles de sulfóxido de metionina en las células tratadas (barra gris, -61%) en comparación con las células intoxicadas no tratadas (barra negra). (***) $p < 0,0001$ significativamente diferente de células intoxicadas con $A\beta_{1-42}$ (prueba ANOVA + Dunnett post hoc)).

15 Figura 3: Efecto de la terapia de combinación de baclofeno y acamprosato contra la disfunción mitocondrial inducida por $A\beta_{1-42}$. Las terapias con baclofeno y acamprosato son eficaces para proteger las células neuronales del deterioro mitocondrial, como lo demuestra la disminución significativa observada de los niveles citoplásmicos de citocromo C en células tratadas (barra gris, -31%) en comparación con células intoxicadas no tratadas (barra negra) (***) $p < 0,0001$ significativamente diferentes de células intoxicadas con $A\beta_{1-42}$ (prueba post hoc ANOVA + Dunnett))

Descripción detallada de la invención

20 La presente invención proporciona nuevas composiciones para el tratamiento de trastornos de degeneración macular. La invención describe nuevas composiciones de fármacos que permiten una corrección eficaz de tales enfermedades y que se pueden usar en cualquier sujeto mamífero.

25 La invención es adecuada para los trastornos de degeneración macular en los que el epitelio pigmentario de la retina y, finalmente, las células neuronales de la retina están alteradas. Los ejemplos específicos de tales trastornos incluyen la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE), la degeneración macular hereditaria o la retinopatía diabética.

La degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) se refiere a la DMRE seca o húmeda, en la que el factor de riesgo principal es el envejecimiento.

30 La degeneración macular hereditaria se refiere a los síndromes de degeneración macular con un inicio más temprano como enfermedad de Stargardt o distrofias maculares viteliformes de aparición temprana y en adultos.

La invención es particularmente adecuada para tratar la DMRE.

35 Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" incluye la terapia, prevención, profilaxis, retraso o reducción de los síntomas provocados por las causas de las enfermedades o trastornos anteriores. El término tratamiento incluye, en particular, el control de la progresión de la enfermedad y los síntomas asociados. El término tratamiento incluye particularmente una protección contra lesiones angiogénicas, o una reducción o retraso de dichas lesiones y/o una inhibición de la degeneración de la retina y atrofia de RPE, o una reducción o retraso de dicha degeneración y atrofia en los sujetos tratados. El término tratamiento también incluye la detención o el retraso de la progresión de la enfermedad desde las formas tempranas hasta las formas tardías (es decir, húmedas o secas) de la DMRE.

40 El término "combinación" o "tratamiento/terapia combinatoria" designa un tratamiento en el que al menos baclofeno y acamprosato se coadministran a un sujeto para causar un efecto biológico. En una terapia combinada de acuerdo con esta invención, los al menos dos fármacos pueden administrarse juntos o por separado, al mismo tiempo o secuencialmente. Además, el al menos baclofeno y acamprosato pueden administrarse a través de diferentes rutas y protocolos. Como consecuencia, aunque puedan formularse juntos, los medicamentos de la combinación también pueden formularse por separado.

45 El término "profármaco", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier derivado funcional (o precursores) de un compuesto de la presente invención, que, cuando se administra a un sistema biológico, genera dicho compuesto como resultado de, por ejemplo, una o varias reacciones químicas espontáneas, reacciones químicas catalizadas por enzimas y/o reacciones químicas metabólicas. Los profármacos suelen ser inactivos o menos activos que el fármaco resultante y se pueden usar, por ejemplo, para mejorar las propiedades fisicoquímicas del fármaco, para dirigir el fármaco a un tejido específico, para mejorar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del fármaco y/o para reducir los efectos secundarios indeseables. Los profármacos típicamente tienen la estructura X-fármaco en la que X es un resto vehículo inerte y el fármaco es el compuesto activo, en el que el profármaco es menos activo que el fármaco, y éste se libera del vehículo in vivo.

Algunos de los grupos funcionales comunes que son susceptibles al diseño de profármacos incluyen, pero no se limitan a, grupos carboxílicos, hidroxilo, amina, fosfato/fosfonato y carbonilo. Los profármacos, típicamente producidos mediante la modificación de estos grupos, incluyen, entre otros, ésteres, carbonatos, carbamatos, amidas y fosfatos. La orientación técnica específica para la selección de profármacos adecuados es un conocimiento común y general [6-10]. Además, la preparación de profármacos se puede realizar por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Los métodos que se pueden usar para sintetizar otros profármacos se describen en numerosas revisiones sobre el tema [7,11-17]. Por ejemplo, el Arbaclofeno Placabil es un conocido profármaco del baclofeno [18,19] que se encuentra en la base de datos ChemID plus Advance (sitio web: chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/).

El término "derivado" de un compuesto incluye cualquier molécula que esté relacionada funcional y/o estructuralmente con dicho compuesto, como un ácido, amida, éster, éter, variante acetilada, variante hidroxilada, o una variante alquilada (C1-C6) de tal compuesto. El término derivado también incluye un compuesto estructuralmente relacionado que ha perdido uno o más sustituyentes de los anteriormente enumerados. Por ejemplo, la homotaurina es un derivado desacetilado de acamprosato. Los derivados de un compuesto son moléculas que tienen un grado sustancial de similitud con dicho compuesto, según se determina mediante métodos conocidos. Se pueden encontrar compuestos similares junto con su índice de similitud con una molécula principal en numerosas bases de datos como PubChem (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/search/>) o DrugBank (<http://www.drugbank.ca/>). Los derivados deberían tener un índice de similitud de Tanimoto mayor que 0,4, preferiblemente mayor que 0,5, más preferiblemente mayor que 0,6, incluso más preferiblemente mayor que 0,7 con el fármaco original. El índice de similitud de Tanimoto se usa ampliamente para medir el grado de similitud estructural entre dos moléculas. El índice de similitud de Tanimoto puede calcularse mediante un software como el Detector de subgrafía de moléculas pequeñas [20,21] disponible en línea (<http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/software/SMSD/>). Los derivados deben estar relacionados estructuralmente y funcionalmente con un compuesto original, es decir, también deben conservar al menos parte de la actividad del fármaco original, más preferiblemente deben tener una actividad protectora contra las lesiones angiogénicas de la retina o deben inhibir la degeneración de la retina.

El término "derivados" también incluye los metabolitos de medicamentos, por ejemplo, una molécula que resulte de la modificación o modificaciones (bioquímicas) o el procesamiento de dicho medicamento después de la administración a un organismo, generalmente a través de sistemas enzimáticos especializados, y que muestre o retenga cierta actividad biológica del fármaco. Se han descrito metabolitos como responsables de gran parte de la acción terapéutica del fármaco original. Un "metabolito", como se usa en este documento, designa a un fármaco modificado o procesado que retiene al menos parte de la actividad del fármaco original, preferiblemente que tiene una actividad protectora contra las lesiones angiogénicas de la retina o que inhibe la degeneración de la retina.

El término "sal" se refiere a una sal de adición de ácido inorgánico u orgánico, farmacéuticamente aceptable y relativamente no tóxica, de un compuesto de la presente invención. La formación de sales farmacéuticas consiste en unir una molécula de fármaco ácida, básica o zwitteriónica con un contraión para crear una versión salina del fármaco. Se puede usar una amplia variedad de especies químicas en la reacción de neutralización. Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención incluyen las obtenidas por reacción del compuesto principal, que funciona como una base, con un ácido inorgánico u orgánico para formar una sal, por ejemplo, sales de ácido acético, ácido nítrico, ácido tártrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico o ácido cítrico. Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención también incluyen aquellas en las que el compuesto principal funciona como un ácido y se hace reaccionar con una base apropiada para formar, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio o colina. Aunque la mayoría de las sales de un principio activo dado son bioequivalentes, algunas pueden tener, entre otras, un aumento de la solubilidad o propiedades de biodisponibilidad. La selección de sal es ahora una operación estándar común en el proceso de desarrollo de fármacos como lo han mostrado H. Stahl y C.G Wermuth en su manual [22].

En una realización particular, la designación de un compuesto pretende designar el compuesto como específicamente designado per se, así como cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización particular, se usa una formulación de liberación sostenida del compuesto.

Como se discutió anteriormente, la invención se relaciona con nuevos enfoques para el tratamiento de trastornos de degeneración macular como la DMRE húmeda o seca, la enfermedad de Stargardt o las distrofias maculares viteliformes de aparición temprana y en adultos o la retinopatía diabética. Como se describe en esta solicitud, los métodos y composiciones de la invención ejercen un fuerte efecto inesperado en los procesos biológicos que conducen a la degeneración macular. Además, aunque el baclofeno y el acamprosato son eficientes solos para usar en el tratamiento de la DMRE, la enfermedad de Stargardt, las distrofias maculares viteliformes de aparición temprana o en adultos y la retinopatía diabética, la invención describe más específicamente las composiciones que comprenden baclofeno en combinación con acamprosato, que proporcionan un efecto significativo in vivo en los trastornos maculares.

De hecho, la invención muestra, en la parte experimental, que las terapias de combinación que comprenden baclofeno y acamprosato pueden mejorar sustancialmente el estado de los pacientes afectados por trastornos de degeneración macular. En particular, como se muestra en la sección experimental, las combinaciones de baclofeno y acamprosato tienen un fuerte e inesperado efecto en la pérdida observada en la angiogénesis coroidea inducida y en la degeneración retiniana inducida. Más generalmente, las combinaciones de la invención también se encuentran eficaces para reducir el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial, que son características del RPE y la degeneración de la retina y, por lo tanto, componentes de la patogénesis de la DMRE.

Por lo tanto, la presente invención proporciona una nueva terapia para los trastornos de la degeneración macular basados en baclofeno y acamprosato. Más particularmente, la presente invención propone una terapia novedosa de la DMRE, húmeda o seca, y de la enfermedad de Stargardt, las distrofias maculares viteliformes de aparición temprana y adulta o la retinopatía diabética, basadas en combinaciones de baclofeno y acamprosato.

A este respecto, la invención se relaciona así con una composición que comprende baclofeno y acamprosato para su uso en el tratamiento de la DMRE húmeda o seca.

Otro objeto de la invención se refiere al baclofeno en combinación con acamprosato para su uso en el tratamiento de la DMRE húmeda o seca.

En una realización más, la invención se refiere a una composición que comprende baclofeno y acamprosato para su uso en el tratamiento de otros trastornos de degeneración macular como la enfermedad de Stargardt o las distrofias maculares viteliformes de aparición temprana y adulta o la retinopatía diabética.

La invención también describe el uso de baclofeno y acamprosato para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la DMRE húmeda o seca, la enfermedad de Stargardt o las distrofias maculares viteliformes de aparición temprana y en adultos o la retinopatía diabética.

Los números de CAS ilustrativos para baclofeno y acamprosato se proporcionan en la Tabla 1 a continuación. La Tabla 1 cita también, de forma no limitativa, sales comunes, racematos, profármacos, metabolitos o derivados para estos compuestos usados en las composiciones de la invención.

25

Tabla 1

Fármaco	Números CAS	Clase o índice de similitud de Tanimoto
Acamprosato y compuestos relacionados		
Acamprosato	77337-76-9; 77337-73-6	NA
Homotaurina	3687-18-1	0,73
Etil dimetil amonio Sulfonato de propano	/	0,77
Taurina	107-35-7	0,5
Baclofen y compuestos relacionados		
Baclofen	1134-47-0; 66514-99-6; 69308-37-8; 70206-22-3; 63701-56-4; 63701-55-3	NA
3-(p-clorofenil)-4-ácido hidroxibutírico	/	Metabolito
Arbaclofeno placarbil	847353-30-4	profármaco

Hanafi et al., 2011 [23], presentaron ejemplos específicos para profármacos de baclofeno y han mostrado que los ésteres de baclofeno y los carbamatos de éster son de particular interés para administrarse específicamente en el SNC y, por lo tanto, podrían considerarse de interés cuando se habla del reconocimiento de las células en la retina. Por lo tanto, tales profármacos son particularmente adecuados para las composiciones de esta invención. El arbaclofeno placarbil, como se mencionó anteriormente, también es un profármaco muy conocido y, por lo tanto, puede usarse en lugar del baclofeno en las composiciones de la invención. Otros profármacos para el baclofeno se pueden encontrar en las siguientes solicitudes de patente: WO2010102071, US2009197958, WO2009096985, WO2009061934, WO2008086492, US2009216037, WO2005066122, US2011021571, WO2003077902, WO2010120370.

30

35

Los profármacos útiles para el acamprosato, como el éster del ácido pantoico, los ésteres neopentil sulfonílicos, los profármacos de los ésteres neopentil sulfonílicos o los profármacos del éster neopentil sulfonílico de carboxilato enmascarado de acamprosato se encuentran mencionados en los documentos WO2009033069, WO2009033061, WO2009033054, WO2009052191, WO2009033079, US 2009/0099253, US 2009/0069419, US 2009/0082464, US 2009/0082440, y US 2009/0076147.

En una realización particular, la invención se refiere al uso de la combinación de baclofeno y acamprosato para tratar, prevenir, inhibir o detener la progresión de la DMRE seca o húmeda en un sujeto que lo necesite.

Otro objeto de la invención es el uso de esta combinación en un sujeto en el cual se han detectado cambios pigmentarios en las drusas o la retina en la mácula para prevenir, retardar o detener el desarrollo de un trastorno de degeneración macular. De hecho, la presencia de drusas blandas en la mácula o la ruptura del pigmento del RPE caracteriza al inicio de la DMRE, pero también la retinopatía diabética, en la que se observa la ruptura angiogénica del RPE que conduce a la destrucción angiogénica de la retina.

Otro objeto de la invención se refiere al uso de dicha combinación para tratar, prevenir, inhibir o detener la progresión de la retinopatía diabética en un sujeto que lo necesite.

Como se describe en los ejemplos, las terapias de composiciones de la invención ejercen un efecto beneficioso en la protección de las células del estrés oxidativo interrelacionado y el deterioro mitocondrial, que son particularmente importantes en la etiología de la DMRE. Además, las terapias de composición, que utilizan al menos baclofeno y acamprosato, tienen un fuerte efecto inesperado en los procesos biológicos implicados en la patogénesis de la DMRE húmeda o seca; son eficientes para reducir la degeneración de la retina y las lesiones de la angiogénesis coroidea. Por lo tanto, estas combinaciones representan nuevos enfoques para el tratamiento de trastornos de degeneración macular, como la DMRE seca o húmeda, en sujetos humanos.

En una terapia de combinación de esta invención, los compuestos o fármacos pueden formularse juntos o por separado, y administrarse juntos, por separado o secuencialmente.

Un objeto más de esta invención se basa en el uso de una composición, como la definida anteriormente, para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, inhibir o detener la progresión de un trastorno de degeneración macular tal como la DMRE seca y húmeda, la enfermedad de Stargardt o las distrofias maculares viteliformes de inicio temprano y en adultos o la retinopatía diabética.

La invención proporciona además un método para tratar, prevenir, inhibir o detener la progresión de un trastorno de degeneración macular tal como la DMRE seca y húmeda, la enfermedad de Stargardt o distrofias maculares viteliformes de aparición temprana y en edad adulta o la retinopatía diabética, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de una composición como se describe anteriormente.

También se describe en este documento un método para tratar, prevenir, inhibir o detener la progresión de un trastorno de degeneración macular, tal como la DMRE seca y húmeda, enfermedad de Stargardt o distrofias maculares viteliformes de aparición temprana y adulta o la retinopatía diabética, comprendiendo el método simultáneamente administrar, por separado o secuencialmente, a un sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de una composición como se describe anteriormente.

También se describe en este documento un método para tratar, prevenir, inhibir o detener la progresión de un trastorno de degeneración macular tal como la DMRE seca y húmeda, enfermedad de Stargardt o distrofias maculares viteliformes de aparición temprana y adulta o la retinopatía diabética en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar de forma simultánea, separada o secuencial al sujeto una cantidad eficaz de baclofeno y acamprosato.

Las composiciones para su uso de la invención comprenden típicamente uno o varios vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Además, en la presente invención, los fármacos o compuestos normalmente se mezclan con excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

A este respecto, se describe en este documento un método para preparar una composición farmacéutica, comprendiendo el método mezclar los compuestos anteriores en un excipiente o vehículo apropiado.

Por ejemplo, se describe un método que comprende mezclar baclofeno y acamprosato en un excipiente o vehículo apropiado.

Según las realizaciones preferidas de la invención, como se indicó anteriormente, los compuestos se usan como tales o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, o formulación de liberación sostenida de ésta.

La combinación de baclofeno y acamprosato se puede usar sola o se puede combinar adicionalmente con compuestos adicionales.

Por ejemplo, aunque es muy eficaz in vitro e in vivo, dependiendo del sujeto o de la condición específica, la terapia de combinación de la invención puede usarse adicionalmente en combinación o asociación o combinación con fármacos adicionales o tratamientos beneficiosos para la condición de degeneración macular tratada en los sujetos.

5 Otras terapias utilizadas, junto con el fármaco o los fármacos, o con la combinación o combinaciones del fármaco o de los fármacos de acuerdo con la presente invención, pueden comprender uno o más fármacos que mejoren los síntomas de la DMRE, tanto seca como húmeda. Por lo tanto, las terapias ilustrativas que pueden usarse con las combinaciones de la invención son pegaptanib, ranibizumab, aflibercept o bevacizumab. Otras terapias adicionales que podrían contemplarse son, por ejemplo, la complementación nutricional con antioxidantes y/o la ingesta de zinc.

10 En una realización particular, el fármaco o los fármacos o las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden usarse adicionalmente en pacientes que se planea que van a ser sometidos o que ya han sido sometidos a un tratamiento con láser para drusas o a una terapia fotodinámica usando, opcionalmente, verteporfina u otros fármacos anti-angiogénicos.

15 La terapia de acuerdo con la invención se puede proporcionar en el hogar, el consultorio del médico, una clínica, la sala para pacientes ambulatorios de un hospital, o un hospital, de modo que el médico pueda observar los efectos de la terapia de cerca y realizar los ajustes necesarios.

20 La duración de la terapia depende de la etapa de la enfermedad que se esté tratando, la edad y el estado del paciente, y de cómo el paciente responda al tratamiento. La dosificación, la frecuencia y el modo de administración de cada componente de la combinación se pueden controlar de forma independiente. Por ejemplo, un fármaco puede administrarse por vía oral, mientras que el segundo fármaco puede administrarse ocular o intraocularmente. La terapia de combinación se puede administrar en ciclos de administración y no administración que incluyen períodos de descanso para que el cuerpo del paciente tenga la oportunidad de recuperarse de cualquier efecto secundario imprevisto previamente. Los medicamentos también pueden formularse juntos de manera que una sola administración libere todos los medicamentos.

25 La administración de cada fármaco de la combinación puede ser por cualquier medio adecuado que resulte en una concentración del fármaco que, combinada con el otro componente, sea capaz de mejorar la condición del paciente o tratar la enfermedad o trastorno de manera eficiente.

30 Si bien es posible que los medicamentos o las combinaciones de medicamentos se administren como productos químicos puros, es preferible presentarlos como una composición farmacéutica, también denominada, en este contexto, formulación farmacéutica. Las composiciones posibles incluyen aquellas adecuadas para la administración oral, tópica (instilaciones oculares) o parenteral (inyección intraocular).

35 Más comúnmente, estas formulaciones farmacéuticas se prescriben al paciente en "paquetes de pacientes" que contienen un número de unidades de dosificación u otros medios para la administración de dosis unitarias medidas para su uso durante un período de tratamiento distinto en un solo paquete, generalmente un paquete de ampollas. Los paquetes indicados para pacientes tienen la ventaja respecto a las recetas tradicionales, en las que el farmacéutico separa el suministro del producto farmacéutico de un suministro a granel, de que el paciente siempre tiene acceso al prospecto contenido en el paquete del paciente, que normalmente falta en las recetas tradicionales. Se ha demostrado que la inclusión de un prospecto mejora el cumplimiento del paciente con las instrucciones del médico. Por lo tanto, la invención incluye además una formulación farmacéutica, como se describe anteriormente en este documento, en combinación con el material de envasado adecuado para dichas formulaciones. En tal paquete indicado para pacientes, el uso previsto de una formulación para el tratamiento de combinación se puede inferir mediante instrucciones, equipos, suministros, adaptaciones y/u otros medios para ayudar a usar la formulación de la manera más adecuada para el tratamiento. Tales medidas hacen que un paquete indicado para pacientes sea específicamente adecuado para el tratamiento con la combinación de la presente invención.

45 Los medicamentos pueden estar contenidos, en cualquier cantidad apropiada, en cualquier sustancia vehículo adecuada. Los medicamentos pueden estar presentes en una cantidad de hasta el 99% en peso del peso total de la composición. La composición se puede proporcionar en una forma de dosificación que sea adecuada para la administración oral, parenteral (por ejemplo, intraocular) u ocular. Por lo tanto, la composición puede estar en la forma de, por ejemplo, suspensiones, emulsiones, soluciones, geles que incluyen hidrogeles, cremas, empapados, dispositivos de administración osmótica, inyectables, implantes, aerosoles o pulverizadores.

50 Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional (ver, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20^a ed.), Ed. A. R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000 y Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York).

55 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden formularse para liberar el fármaco activo sustancialmente inmediatamente después de la administración o en cualquier momento o período de tiempo predeterminado después de la administración.

Las formulaciones de liberación controlada incluyen (i) formulaciones que crean una concentración sustancialmente constante del fármaco dentro del cuerpo durante un período prolongado de tiempo; (ii) formulaciones que, después de un lapso de tiempo predeterminado, crean una concentración sustancialmente constante del fármaco dentro del cuerpo durante un período de tiempo prolongado; (iii) formulaciones que sostienen la acción del fármaco durante un período de tiempo predeterminado manteniendo un nivel de fármaco relativamente constante y efectivo en el cuerpo con una minimización concomitante de los efectos secundarios indeseables asociados con las fluctuaciones en el nivel plasmático de la sustancia activa farmacéutica; (iv) formulaciones que localizan la acción del fármaco mediante, por ejemplo, la colocación espacial de una composición de liberación controlada adyacente o en el tejido u órgano enfermo; y (v) formulaciones que tienen como objetivo la acción del fármaco mediante el uso de vehículos o derivados químicos para administrar el fármaco a un tipo de célula objetivo en particular.

La administración de medicamentos en forma de una formulación de liberación controlada es especialmente preferida en los casos en que el medicamento tiene (i) un índice terapéutico estrecho (es decir, la diferencia entre la concentración que conduce a efectos secundarios dañinos o reacciones tóxicas y la concentración que conduce a un efecto terapéutico es pequeña; en general, el índice terapéutico, TI, se define como la relación entre la dosis letal media (LD50) y la dosis efectiva media (ED50)); (ii) una ventana de absorción estrecha en el tracto gastrointestinal; o (iii) una semivida biológica muy corta, por lo que se requiere una dosificación frecuente durante un día para mantener el nivel plasmático a nivel terapéutico.

Se puede seguir cualquiera de una serie de estrategias para obtener una liberación controlada en la que la tasa de liberación sea mayor que la tasa de metabolismo del fármaco en cuestión. La liberación controlada se puede obtener mediante la selección apropiada de diversos parámetros de formulación e ingredientes, que incluyen, por ejemplo, varios tipos de composiciones y recubrimientos de liberación controlada. Por lo tanto, el fármaco se formula con excipientes apropiados en una composición farmacéutica que, al administrarse, libera el fármaco de manera controlada (soluciones de aceite, suspensiones, emulsiones, microcápsulas, microesferas, nanopartículas y liposomas).

Formas sólidas de dosificación para uso oral

Las formulaciones para uso oral incluyen tabletas que contienen la composición de la invención en una mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes o cargas inertes (por ejemplo, sacarosa, celulosa microcristalina, almidones que incluyen almidón de patata, carbonato de calcio, cloruro de sodio, fosfato de calcio, sulfato de calcio o fosfato de sodio); agentes de granulación y desintegración (por ejemplo, derivados de celulosa que incluyen celulosa microcristalina, almidones que incluyen almidón de patata, croscarmelosa sódica, alginatos o ácido algínico); agentes aglutinantes (por ejemplo, acacia, ácido algínico, alginato de sodio, gelatina, almidón, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, polivinilpirrolidona o polietilenglicol); y agentes lubricantes, deslizantes y antiadhesivos (por ejemplo, ácido esteárico, sílices o talco). Otros excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser colorantes, agentes aromatizantes, plastificantes, humectantes, agentes tamponantes y similares.

Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas, opcionalmente para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, para proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. El recubrimiento se puede adaptar para liberar la sustancia activa del fármaco en un patrón predeterminado (por ejemplo, para lograr una formulación de liberación controlada) o se puede adaptar para no liberar la sustancia activa del fármaco hasta después del paso del estómago (recubrimiento entérico). El recubrimiento puede ser un recubrimiento de azúcar, un recubrimiento de película (por ejemplo, basado en hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, metil hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, copolímeros de acrilato, polietilenglicoles y/o polivinilpirrolidona), o un recubrimiento entérico (por ejemplo, basado en copolímero de ácido metacrílico, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, succinato de hidroxipropil metilcelulosa acetato, ftalato de acetato de polivinilo, laca, y/o etilcelulosa). Se puede emplear un material de retardo temporal tal como, por ejemplo, monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

Las composiciones de tabletas sólidas pueden incluir un recubrimiento adaptado para proteger la composición de cambios químicos no deseados (por ejemplo, la degradación química antes de la liberación de la sustancia farmacéutica activa). El recubrimiento se puede aplicar sobre la forma de dosificación sólida de una manera similar a la descrita en Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.

Los medicamentos se pueden mezclar juntos en la tableta o se pueden dividir. Por ejemplo, un primer medicamento está contenido en el interior de la tableta, y un segundo medicamento está en el exterior, de manera que se libera una parte sustancial del segundo medicamento antes de la liberación del primer medicamento.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como tabletas masticables o como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte (por ejemplo, almidón de patata, celulosa microcristalina, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín), o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo, parafina líquida o aceite de

oliva. Los polvos y granulados se pueden preparar utilizando los ingredientes mencionados anteriormente en tabletas y cápsulas de una manera convencional.

Las composiciones de liberación controlada para uso oral pueden, por ejemplo, construirse para liberar el fármaco activo controlando la disolución y/o la difusión de la sustancia del fármaco activo.

- 5 La disolución o la liberación controlada por difusión se pueden lograr mediante el recubrimiento adecuado de una tableta, cápsula, gránulo o formulación granular de fármacos, o incorporando el fármaco en una matriz apropiada. Un recubrimiento de liberación controlada puede incluir una o más de las sustancias de recubrimiento mencionadas anteriormente y/o, por ejemplo, laca, cera de abeja, Glycowax, cera de ricino, cera de carnauba, alcohol estearílico, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, palmitoesterato de glicerol, etilcelulosa, resinas acrílicas, ácido di-poliláctico, butirato de celulosa, cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo, vinilpirrolidona, polietileno, polimetacrilato, metacrilato de metilo, 2-hidroximetacrilato, hidrogeles de metacrilato, 1,3-butilenglicol, metacrilato de etilenglicol y/o polietilenglicoles. En una formulación de matriz de liberación controlada, el material de la matriz también puede incluir, por ejemplo, metilcelulosa hidratada, cera de carnauba y alcohol estearílico, carbopol 934, silicona, triestearato de glicerilo, acrilato de metilo-metacrilato de metilo, cloruro de polivinilo, polietileno y/o
- 10
- 15 fluorocarbono halogenado.

- Una composición de liberación controlada que contiene uno o más de los medicamentos de las combinaciones reivindicadas también puede estar en forma de una tableta o cápsula flotante (es decir, una tableta o cápsula que, después de la administración oral, flota sobre el contenido gástrico durante cierto período de tiempo). Una formulación de comprimido flotante del fármaco o fármacos se puede preparar granulando una mezcla del fármaco o fármacos con excipientes y 20-75% p/p de hidrocoloides, como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa. Los gránulos obtenidos se pueden comprimir luego en tabletas. En contacto con el jugo gástrico, la tableta forma una barrera de gel sustancialmente impermeable al agua alrededor de su superficie. Esta barrera de gel participa en el mantenimiento de una densidad inferior a uno, lo que permite que la tableta permanezca flotante en el jugo gástrico.
- 20

25 Líquidos para Administración Oral

- Los polvos, polvos dispersables o gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua son formas de dosificación convenientes para la administración oral. La formulación como suspensión proporciona el ingrediente activo en una mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Agentes de suspensión adecuados son, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, alginato de sodio y similares.
- 30

Composiciones parenterales

- La composición farmacéutica se puede administrar por vía parenteral mediante inyección intraocular en formas de dosificación, formulaciones, o mediante dispositivos de administración adecuados o que contengan vehículos y adyuvantes convencionales, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. La formulación y preparación de tales composiciones son bien conocidas por los expertos en la técnica de la formulación farmacéutica.
- 35

- Las composiciones para uso parenteral pueden proporcionarse en formas de dosificación unitaria (por ejemplo, en ampollas de dosis única), o en viales que contienen varias dosis y en las que se puede agregar un conservante adecuado (ver a continuación). La composición puede estar en forma de una solución, una suspensión, una emulsión, un dispositivo de infusión o un dispositivo de administración para la implantación o puede presentarse como un polvo seco para reconstituirse con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Aparte del fármaco o fármacos activos, la composición puede incluir vehículos y/o excipientes aceptables por vía parenteral adecuados. El fármaco o los fármacos activos pueden incorporarse en microesferas, microcápsulas, nanopartículas, liposomas o similares para su liberación controlada. La composición puede incluir suspensiones, solubilizantes, estabilizantes, agentes de ajuste del pH y/o agentes dispersantes.
- 40

- 45 Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden estar en la forma adecuada para la inyección estéril. Para preparar dicha composición, el fármaco o los fármacos activos adecuados se disuelven o suspenden en un vehículo líquido parenteralmente aceptable. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran: agua, agua ajustada a un pH adecuado mediante la adición de una cantidad apropiada de ácido clorhídrico, hidróxido de sodio o un tampón adecuado, 1,3-butanodiol, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. La formulación acuosa también puede contener uno o más conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo, etilo o n-propilo). En los casos en que uno de los fármacos es solo moderada o ligeramente soluble en agua, se puede agregar un agente potenciador de la disolución o solubilizante, o el disolvente puede incluir 10-60% p/p de propilenglicol o similares.
- 50

- Las composiciones parenterales de liberación controlada pueden estar en forma de suspensiones acuosas, microesferas, microcápsulas, microesferas magnéticas, soluciones de aceite, suspensiones de aceite o emulsiones. Alternativamente, el fármaco o los fármacos activos pueden incorporarse en vehículos, liposomas, nanopartículas, implantes o dispositivos de infusión biocompatibles. Los materiales para uso en la preparación de microesferas y/o microcápsulas son, por ejemplo, polímeros biodegradables/bioerosionables tales como poligalactina,
- 55

5 poli(cianoacrilato de isobutilo), poli(2-hidroxietil-L-glutamina). Los vehículos biocompatibles que se pueden usar cuando se formula una formulación parenteral de liberación controlada son carbohidratos (por ejemplo, dextranos), proteínas (por ejemplo, albúmina), lipoproteínas o anticuerpos. Los materiales para uso en implantes pueden ser no biodegradables (por ejemplo, polidimetilsiloxano) o biodegradables (por ejemplo, poli(caprolactona), poli(ácido glicólico) o poli(ortoésteres)).

Instilaciones oculares

10 Las composiciones farmacéuticas también pueden administrarse tópicamente a través de instilaciones oculares, en formas de dosificación o formulaciones que contienen excipientes y excipientes farmacéuticamente aceptables convencionalmente no tóxicos que incluyen microesferas y liposomas. Las formulaciones incluyen lociones, linimentos, geles, hidrogeles, soluciones, suspensiones, aerosoles y otros tipos de sistemas de administración de fármacos. Los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir agentes emulsionantes, antioxidantes, agentes tamponantes, conservantes, humectantes, mejoradores de la penetración, agentes quelantes, agentes formadores de gel, bases de pomadas, perfumes y agentes protectores de la piel.

Dosis y duración del tratamiento

15 Se apreciará que los fármacos de la combinación pueden administrarse concomitantemente, ya sea en la misma formulación farmacéutica o en una diferente, o secuencialmente. Si hay una administración secuencial, el retraso en la administración del segundo ingrediente activo (o adicional) no debe ser tal que pierda el beneficio del efecto eficaz de la combinación de los ingredientes activos. Un requisito mínimo para una combinación de acuerdo con esta descripción es que la combinación debe estar diseñada para su uso combinado con el beneficio del efecto eficaz de
20 la combinación de los ingredientes activos. El uso previsto de una combinación puede inferirse mediante dispositivos, suministros, adaptaciones y/u otros medios para ayudar a usar la combinación de acuerdo con la invención.

25 Las cantidades terapéuticamente eficaces de los fármacos en una combinación de esta invención incluyen, por ejemplo, cantidades que son efectivas para reducir los síntomas de la DMRE, detener o ralentizar la progresión de la enfermedad una vez que se ha manifestado clínicamente, o la prevención o la reducción del riesgo de desarrollar la forma tardía de la enfermedad.

Aunque los fármacos activos de la presente invención pueden administrarse en dosis divididas, por ejemplo, dos o tres veces al día, se prefiere una única dosis diaria de cada fármaco en la combinación, siendo la más preferida una única dosis diaria de todos los fármacos en una única composición farmacéutica.

30 La administración puede ser de una a varias veces al día durante varios días hasta varios años, e incluso puede ser de por vida al paciente. En la mayoría de los casos, se indica la administración crónica o al menos periódicamente repetida a largo plazo.

35 La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas (como cápsulas o cilindros de jeringa cargados) adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo o materiales calculados para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el vehículo farmacéutico requerido.

40 La cantidad de cada fármaco en una composición de dosis unitaria preferida depende de varios factores, incluidos el método de administración, el peso corporal y la edad del paciente, la etapa de la enfermedad y el riesgo de efectos secundarios potenciales, considerando el estado de salud general de la persona a ser tratada. Además, la información farmacogenómica (el efecto del genotipo en el perfil farmacocinético, farmacodinámico o de eficacia de un agente terapéutico) sobre un paciente en particular puede afectar a la dosis utilizada.

45 Excepto cuando se responde a casos especialmente perjudiciales, en los que pueden requerirse dosis más altas, la dosis preferida de cada medicamento en la combinación generalmente estará dentro de un intervalo de dosis que no sea superior a la dosis generalmente prescrita para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo o que se demuestre que es segura en estudios clínicos en fase 3.

50 Una ventaja notable de la invención es que cada compuesto se puede usar a dosis bajas en una terapia de combinación, mientras produce, en combinación, un efecto sinérgico que da lugar a un beneficio clínico sustancial para el paciente. La terapia de combinación puede ser efectiva en dosis cuando los compuestos tienen un efecto individualmente bajo o nulo. Por consiguiente, una ventaja particular de la invención radica en la capacidad de usar dosis subóptimas de cada compuesto, es decir, dosis que sean más bajas que las dosis terapéuticas prescritas, preferiblemente 1/2 de dosis terapéuticas, más preferiblemente 1/3, 1/4, 1/5, o incluso más preferiblemente 1/10 de dosis terapéuticas. En ejemplos particulares, se utilizan dosis tan bajas como 1/20, 1/30, 1/50, 1/100, o incluso menos, de dosis terapéuticas.

55 En tales dosis sub-terapéuticas, los compuestos no exhibirían ningún efecto secundario, mientras que la combinación o combinaciones de acuerdo con la invención es completamente efectiva en el tratamiento de la DMRE

o la enfermedad de Stargardt, distrofias maculares viteliformes de aparición temprana o en adultos o retinopatía diabética.

Una dosis preferida corresponde a cantidades desde el 1% hasta el 50% de las prescritas generalmente para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo.

- 5 La dosis más preferida puede corresponder a cantidades desde el 1% hasta el 10% de las prescritas generalmente para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo.

A continuación se proporcionan ejemplos específicos de dosis orales de medicamentos para su uso de acuerdo con la invención:

- 10 - Acamprosato entre 1 y 1000 mg/día, preferiblemente menos de 500 mg por día, más preferiblemente menos de 100 mg/día, incluso más preferiblemente menos de 10 mg/día, siendo tales dosis particularmente adecuadas para la administración oral.

- Baclofen entre 0,01 y 150 mg por día, preferiblemente menos de 100 mg por día, más preferiblemente menos de 75 mg/día, incluso más preferiblemente menos de 50 mg/día, siendo tales dosis particularmente adecuadas para la administración oral.

- 15 Cuando la composición comprende, como ingredientes activos, solo baclofeno y acamprosato, estos dos compuestos pueden usarse en diferentes proporciones, por ejemplo, en una proporción en peso de baclofeno/acamprosato comprendida entre 0,05 y 1000 (p:p), preferiblemente entre 0,05 y 500 (p:p), más preferiblemente entre 0,05 y 100 (p:p), más preferiblemente entre 0,05 y 50 (p:p).

- 20 Se entenderá que la cantidad del fármaco realmente administrado será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluida la afección o afecciones a tratar, la composición exacta que se administrará, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y la vía de administración elegida. Por lo tanto, los intervalos de dosificación anteriores pretenden proporcionar una guía general y soporte para las enseñanzas de este documento, pero no pretenden limitar el alcance de la invención.

Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos y no limitativos.

25 Ejemplos

I. Efecto de las combinaciones de la invención sobre el estrés oxidativo.

- Se ha demostrado que el estrés oxidativo está fuertemente asociado con la patogénesis de la DMRE. Se sospecha que este fenómeno es la causa de la disfunción mitocondrial que, a su vez, genera especies reactivas de oxígeno. Tanto las células RPE como las células nerviosas de la retina son particularmente susceptibles a los ataques oxidativos [24,25]. En los experimentos que se muestran a continuación, los inventores han encontrado que las composiciones que comprenden baclofeno y acamprosato son particularmente eficientes para reducir el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial inducida por 6-hidroxidopamina (6-OHDA) o amiloide β , encontrándose esta última como un componente de la drusa.

- 35 a. Las combinaciones de baclofeno y acamprosato son eficaces para proteger las células neuronales del envenenamiento mitocondrial inducido químicamente por 6OHDA.

- 6-OHDA es un fármaco neurotóxico que destruye las neuronas al generar especies reactivas de oxígeno e inducir a la muerte mitocondrial en las células. Debido a su similitud estructural con la dopamina, se cree que la 6OHDA entra específicamente dentro de las neuronas dopaminérgicas a través de transportadores activos de dopamina específicos. No obstante, los resultados a continuación muestran que las combinaciones de la invención son eficientes para proteger las células nerviosas del estrés oxidativo.

Cultivo de neuronas dopaminérgicas mesencefálicas.

- Las neuronas dopaminérgicas de rata se cultivaron como describen Schinelli et al. (1988) [26]. Las ratas hembras embarazadas de 15 días de gestación fueron sacrificadas por dislocación cervical (Ratas Wistar; Janvier) y se extrajeron los fetos del útero. Los mesencéfalos embrionarios se retiraron y se colocaron en medio helado de Leibovitz (L15; PanBiotech) que contenía 2% de penicilina-estreptomina (PS; PanBiotech) y 1% de albúmina de suero bovino (BSA; PanBiotech). Solo las porciones ventrales de la flexión mesencefálica se usaron para las preparaciones celulares, ya que ésta es la región del cerebro en desarrollo rica en neuronas dopaminérgicas. Las neuronas intermedias se disociaron mediante tripsinización durante 20 minutos a 37°C (tripsina EDTA 1X; PanBiotech). La reacción se detuvo mediante la adición de medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM; PanBiotech) que contenía ADNasa I de grado II (0,1 mg/ml; PanBiotech) y 10% de suero de ternera fetal (FCS; Invitrogen). Las células luego se disociaron mecánicamente por 3 pases a través de una pipeta de 10 ml y se centrifugaron a 180 x g durante 10 min a + 4°C en una capa de BSA (3,5%) en medio L15. El sobrenadante se descartó y las células del sedimento se volvieron a suspender en un medio de cultivo definido que consistía en Neurobasal (Invitrogen) suplementado con B27 (2%; Invitrogen), L-glutamina (2 mM; PanBiotech) y 2% de solución

de PS y 10 ng/ml de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, PanBiotech) y 1 ng/ml de factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF, PanBiotech). Las células viables se contaron en un citómetro Neubauer utilizando la prueba de exclusión de azul de tripano. Las células se sembraron a una densidad de 40.000 células/pocillo en placas de 96 pocillos (recubiertas previamente con poli-L-lisina (Greiner)) y se cultivaron a 37°C en una atmósfera de aire humidificado (95%)/CO₂ (5%). La mitad del medio se cambió cada 2 días con medio recién preparado. De cinco a seis por ciento de la población de células neuronales eran neuronas dopaminérgicas.

6-OHDA y la exposición de los compuestos de ensayo

El día 6 del cultivo, se eliminó el medio y se añadió medio recién preparado, sin o con 6OHDA a las siguientes concentraciones: 20 µM durante 48 horas diluidas en medio de control. Los compuestos de ensayo se incubaron previamente durante 1 hora antes de la aplicación de 6-OHDA durante 48 horas.

Evaluación del punto final: medida del número total de neuronas TH positivas.

Después de 48 horas de intoxicación con 6OHDA, las células se fijaron con una solución de paraformaldehído al 4% (Sigma) en PBS, pH = 7,3 durante 20 minutos a temperatura ambiente. Las células se lavaron de nuevo dos veces en PBS, y luego los sitios permeabilizados y no específicos se bloquearon con una solución de PBS que contenía 0,1% de saponina (Sigma) y 1% de FCS durante 15 minutos a temperatura ambiente. Luego, las células se incubaron con el anticuerpo monoclonal anti-tirosina hidroxilasa producido en ratón (TH, Sigma) a una dilución de 1/1000 en PBS que contenía FCS al 1%, saponina al 0,1%, durante 2 horas a temperatura ambiente. Estos anticuerpos se revelaron con IgG anti-ratón de cabra Alexa Fluor 488 (Molecular Probes) a una dilución 1/800 en PBS que contenía 1% de FCS, 0,1% de saponina, durante 1 hora a temperatura ambiente.

Para cada condición, se tomaron 2 x 10 imágenes (que representan ~ 80% del área total del pocillo) por pocillo utilizando InCell Analyzer™ 1000 (GE Healthcare) con un aumento de 10x. Todas las imágenes fueron tomadas en las mismas condiciones. El análisis del número de neuronas TH positivas se realizó utilizando el software Developer (GE Healthcare).

Los datos se expresan en porcentaje de las condiciones de control (sin intoxicación, sin 6OHDA = 100%) para expresar la lesión de 6OHDA. Todos los valores se expresan como media +/- SEM (es decir, media) de los 3 cultivos (n = 6 pocillos por condición por cultivo). Los análisis estadísticos consisten en un ANOVA seguido de las pruebas de Dunnett y PLSD Fisher cuando se permitió usar el software Statview versión 5.0.

Resultados

Los resultados se resumen en la tabla 2. Se observa un efecto neuroprotector para los compuestos y combinaciones de la invención en la prueba de supervivencia de las neuronas TH después de 48 h de lesión por 6-OHDA en las neuronas dopaminérgicas.

Tabla 2

In vitro				In vivo		
				Degeneración retiniana		
	resistencia de 6OHDA	nivel de MetO	nivel de CytC	lesiones neovasculares	espesor de ONL	amplitud de la a-onda
baclofeno	mejora	-	-	na	na	na
acamprosato	mejora	-	-	na	na	na
Baclofen y acamprosato	mejora	--	--	disminución	aumento	aumento

*ONL capa nuclear externa de la retina; na: no disponible; - y -- intensidad del efecto reductor de las composiciones.

Una incubación de 48 h de 6-OHDA (20 µM) con neuronas mesencefálicas produjo una intoxicación significativa de las neuronas dopaminérgicas (alrededor del -33% de las neuronas TH) en todos los experimentos (control, fig. 1).

BDNF se utilizó como control positivo. 1 hora de tratamiento previo con BDNF a 1,85 nM protegió significativamente las neuronas dopaminérgicas de esta lesión con 6-OHDA.

Como se muestra en la Fig. 1, el baclofeno-acamprosato protege con éxito las neuronas dopaminérgicas de la intoxicación por 6-OHDA, de una manera dependiente de la dosis.

b. Las combinaciones de baclofeno y acamprosato son eficaces para proteger las células neuronales del envenenamiento mitocondrial β amiloide y el subsiguiente estrés oxidativo.

El amiloide β es conocido como una toxina mitocondrial que desencadena el colapso mitocondrial y que también causa estrés oxidativo. Que el amiloide β se encuentre en las drusas es importante porque su acumulación indica un signo temprano de la DMRE.

- 5 Los inventores han observado que las combinaciones de baclofeno y acamprosato son eficaces para proteger contra el estrés oxidativo inducido por el amiloide β y la intoxicación mitocondrial. De hecho, los niveles de metionina sulfóxido (MetO, un marcador del estado de estrés oxidativo de las células) y el citocromo C (la liberación de citocromo C dentro del citoplasma es un marcador de deterioro mitocondrial) se reducen significativamente dentro de las células nerviosas cultivadas en presencia de amiloide β pero cuando se tratan con composiciones de baclofeno y acamprosato.
- 10 Cabe destacar que CytC también se ha descrito como un marcador potencial para la degeneración de las células retinianas mediante imágenes espectroscópicas uv/vis [27], lo que subraya la importancia de la disfunción oxidativa y mitocondrial en la DMRE.

Cultivo de células corticales

- 15 Se cultivaron neuronas corticales de rata según lo descrito por Singer et al., 1999 [28]. Brevemente, se sacrificaron por dislocación cervical ratas hembras embarazadas de 15 días de gestación (Ratas Wistar) y se extrajeron los fetos del útero. Se retiró la corteza y se colocó en medio helado de Leibovitz (L15) que contenía 2% de Penicilina 10.000 U/ml y 10 mg/ml de estreptomycin y 1% de albúmina de suero bovino (BSA). La corteza se disoció con tripsina (0,05%) durante 20 minutos a 37°C. La reacción se detuvo mediante la adición de medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía ADNasa1 grado II (0,1 mg/mL) y 10% de suero de ternera fetal (FCS). Las células fueron luego disociadas mecánicamente por 3 pases en serie a través de una pipeta de 10 ml. Las células se centrifugaron a 515 x g durante 10 minutos a 10°C. El sobrenadante se descartó y el sedimento de células se volvió a suspender en un medio de cultivo definido que consistía en Neurobasal suplementado con B27 (2%), L-glutamina (0,2 mM), 2% de solución de PS y 10 ng/mL de BDNF. Las células viables se contaron en un citómetro Neubauer utilizando la prueba de exclusión de azul de tripán. Las células se sembraron a una densidad de 30.000 células/pocillo (para la investigación CytC) o 15.000 células/pocillo (para la evaluación de MetO) en placas de 96 pocillos (los pocillos se recubrieron previamente con poli-L-lisina (10 μ g/mL) y se cultivaron a 37°C en una atmósfera de aire humidificada (95%/CO₂ (5%).
- 20
- 25

Después de 11 días de cultivo, las neuronas corticales se intoxicaron con péptido amiloide- β_{1-42} humano a 1,25 μ M durante 4 horas.

- 30 Intoxicación humana amiloide- β_{1-42}

El β_{1-42} humano se reconstituyó en un medio de cultivo definido a 40 μ M (solución madre) y se colocó lentamente a 37°C durante 3 días en la oscuridad. El medio de control se preparó en las mismas condiciones.

Después de 3 días, se incubaron 1,25 μ M de este péptido amiloide durante 4 horas en neuronas corticales, diluidas en medio de control.

- 35 Se usó BDNF a 50 ng/ml como control positivo. Se disolvió BDNF en medio de cultivo y se incubó previamente durante 1 h antes de la aplicación de amiloide β_{1-42} . La mezcla de prueba (baclofeno 80 nM y acamprosato 0,32 nM) se incubó previamente durante 1 h antes de la aplicación del amiloide β_{1-42} .

Mediciones del estrés oxidativo: ensayo de MetO

- 40 Después de 4 horas de intoxicación, las células se fijaron con una solución fría de etanol (95%) y ácido acético (5%) durante 5 min. Las células fueron luego permeabilizadas y los sitios no específicos se bloquearon con una solución de solución salina tamponada con fosfato (PBS; PanBiotech) que contenía 0,1% de saponina (Sigma) y 1% de suero de ternera fetal (FCS) durante 15 minutos a temperatura ambiente. Luego, las células se incubaron con anticuerpo monoclonal anti-proteína 2 asociada a microtúbulos (MAP-2; Sigma). Este anticuerpo tiñe específicamente los cuerpos celulares y las neuritas de las neuronas. Se realizó una tinción conjunta utilizando el anticuerpo primario policlonal de MetO (Euromedex).
- 45

Estos anticuerpos se revelaron con IgG anti-ratón de cabra Alexa Fluor 488 (Molecular Probes) y con IgG anti-conejo de cabra Alexa Fluor 568 (Molecular Probes). Los núcleos de las neuronas se marcaron con un marcador fluorescente (solución de Hoechst, SIGMA).

Mediciones de estrés oxidativo e integridad mitocondrial: ensayo de citocromo C citoplásmico (CytoC)

- 50 Este ensayo se realizó esencialmente como se indicó anteriormente, excepto que se usó un anticuerpo primario CytoC policlonal (Abcam) para detectar el citocromo C citoplásmico.

Análisis estadístico

Los datos se expresan en porcentaje de las condiciones de control (sin intoxicación, sin amiloide = 100%) para expresar la lesión amiloide. Todos los valores se expresan como media +/- SEM (es decir, media) de los 3 cultivos (n = 6 pocillos por condición). El análisis se realizó utilizando un ANOVA seguido de la prueba de Dunnett y prueba de PLSD Fisher cuando se permitió (software Statview, versión 5.0).

5 Resultados

Los resultados se resumen en la tabla 2. Las composiciones de la invención son eficaces para proteger las células nerviosas del estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial que son componentes de la patogénesis de la DMRE.

10 Se observa una disminución significativa (-61%) en los residuos de sulfóxido de metionina de las células en células neuronales intoxicadas con A β ₁₋₄₂ cuando se tratan previamente con una combinación de baclofeno y acamprosato (fig. 2). Esto se confirma por la disminución de la liberación del citocromo C en el citoplasma de las células intoxicadas tratadas en comparación con las células intoxicadas no tratadas, que es la indicación de una inhibición del deterioro mitocondrial (fig. 3). Por lo tanto, la composición de baclofeno y acamprosato protege eficazmente las células neuronales del estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial observada en la DMRE.

II. Inhibición in vivo de lesiones angiogénicas coroideas.

15 La neovascularización coroidea (CNV) es una causa importante de la pérdida severa de la visión central en pacientes con DMRE húmeda. El efecto de las combinaciones de la invención sobre la DMRE húmeda se evaluó en un modelo de ratón para la angiogénesis coroidea.

En este modelo, el día 0, las quemaduras de coroides se inducen mediante el tratamiento con láser de argón en los ojos de ratas (6 quemaduras por ojo).

20 El compuesto de referencia y los compuestos y combinaciones de la invención se administran por vía oral un día antes de las lesiones o en el D0.

25 En los días 14 y 21 de tratamiento, la cuantificación de la pérdida en cada lesión se mide mediante angiografía con fluoresceína: los animales anestesiados recibieron una inyección subcutánea de fluorosina sódica. Las imágenes se toman con un angiograma retiniano y la intensidad de la tinción con fluoresceína de cada lesión se clasifica utilizando una puntuación de pérdida (de 0 = sin pérdida a 3 = pérdida fuerte) (24).

El día 23, se sacrificaron los animales y se recogieron las retinas. El volumen de cada lesión neovascular se midió utilizando Isolectina B4 marcada con FITC (detección con un microscopio apotomo ZIS).

La combinación de baclofeno y acamprosato es eficaz para disminuir la pérdida de lesiones neovasculares y para limitar su grado como se menciona en la tabla 2.

30 III. Mejora in vivo de la función retiniana y protección de los tejidos de la retina en la degeneración retiniana.

Se ha demostrado que la luz azul causa una reacción fotoquímica que produce radicales libres en el RPE, los bastones y los conos. Se cree que esta producción de radicales libres finalmente obstruye el sistema de mantenimiento de la mácula y produce una degeneración macular seca (25).

35 Los compuestos y combinaciones de la invención se prueban en un modelo de rata de degeneración retiniana inducida por luz azul. Su eficacia en la protección contra la degeneración de la retina se evalúa mediante electrorretinografía que mide los potenciales eléctricos aportados por diferentes tipos de células dentro de la retina en respuesta a un estímulo.

Brevemente, en D0, las ratas Sprague Dawley adaptadas a la oscuridad se exponen durante 6 horas a una luz fluorescente azul intensa.

40 A los animales se les administra una combinación de baclofeno y acamprosato, administrados por vía oral, desde 2 días o un día antes de las lesiones o al menos en D0. La degeneración de la retina se evalúa comparando la amplitud de la onda a del ERG medida antes y en los días D7 y D14 a partir de la inducción.

45 El día 14 se sacrifican ratas y se recogen los ojos; el estudio electrofisiológico se completa con una medida histológica del grosor de la capa nuclear externa de la retina (ONL), que también es un marcador de la integridad de la retina.

50 Los resultados se resumen en la tabla 2. En los animales tratados con combinación de baclofeno y acamprosato, hay un aumento significativo en la amplitud de la onda a del ERG medido después de la exposición a la luz azul (D7-D14), en comparación con los animales no tratados. Esta mejora en las funciones electrofisiológicas se correlaciona con la observación de que, en animales tratados, ONL es globalmente más grueso que en animales no tratados. Estos resultados muestran que las combinaciones de la invención son eficaces para proteger los ojos de la degeneración de la retina.

Referencias

- 1 Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG & Wong TY (2012) Age-related macular degeneration. *Lancet* 379, 1728-38.
- 5 2 Wu KHC, Madigan MC, Billson FA & Penfold PL (2003) Differential expression of GFAP in early v late AMD: a quantitative analysis. *The British journal of ophthalmology* 87, 1159-66.
- 3 Wormald R, Evans J, Smeeth L & Henshaw K (2007) Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, CD002030.
- 4 Semeraro F, Morescalchi F, Parmeggiani F, Arcidiacono B & Costagliola C (2011) Systemic adverse drug reactions secondary to anti-VEGF intravitreal injection in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Current vascular pharmacology* 9, 629-46.
- 10 5 Jeganathan VSE & Verma N (2009) Safety and efficacy of intravitreal anti-VEGF injections for age-related macular degeneration. *Current opinion in ophthalmology* 20, 223-5.
- 6 Etmayer P, Amidon GL, Clement B & Testa B (2004) Lessons learned from marketed and investigational prodrugs. *Journal of medicinal chemistry* 47, 2393-404.
- 15 7 Beaumont K, Webster R, Gardner I & Dack K (2003) Design of ester prodrugs to enhance oral absorption of poorly permeable compounds: challenges to the discovery scientist. *Current drug metabolism* 4, 461-85.
- 8 Heimbach T, Oh DM, Li LY, Rodriguez-Hornedo N, Garcia G & Fleisher D (2003) Enzyme-mediated precipitation of parent drugs from their phosphate prodrugs. *International journal of pharmaceutics* 261, 81-92.
- 20 9 Yang CY, Dantzig AH & Pidgeon C (1999) Intestinal peptide transport systems and oral drug availability. *Pharmaceutical research* 16, 1331-43.
- 10 Steffansen B, Nielsen CU, Brodin B, Eriksson AH, Andersen R & Frokjaer S (2004) Intestinal solute carriers: an overview of trends and strategies for improving oral drug absorption. *European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences* 21, 3-16.
- 11 Stella VJ (2007) *Prodrugs: challenges and rewards*. Springer Singapore Pte. Limited.
- 25 12 Wermuth CG (2011) *The Practice of Medicinal Chemistry* Elsevier Science.
- 13 Stella VJ (2004) Prodrugs as therapeutics. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 14, 277-280.
- 14 Higuchi T & Stella VJ (1975) *Pro-drugs as Novel Drug Delivery System*, ACS Sympos American Chemical Society, Washington, DC.
- 30 15 Stella VJ & Nti-Addae KW (2007) Prodrug strategies to overcome poor water solubility. *Advanced drug delivery reviews* 59, 677-94.
- 16 Roche EB (1977) *Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs: a symposium*, American P The Academy, Washington, DC.
- 17 Pezron I, Mitra AK, Duvvuri S & Tirucherai GS (2002) Prodrug strategies in nasal drug delivery. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 12, 331-340.
- 35 18 Lal R, Sukbuntherng J, Tai EHL, Upadhyay S, Yao F, Warren MS, Luo W, Bu L, Nguyen S, Zamora J, Peng G, Dias T, Bao Y, Ludwikow M, Phan T, Scheuerman RA, Yan H, Gao M, Wu QQ, Annamalai T, Raillard SP, Koller K, Gallop MA & Cundy KC (2009) Arbaclofen placarbil, a novel R-baclofen prodrug: improved absorption, distribution, metabolism, and elimination properties compared with R-baclofen. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 330, 911-21.
- 40 19 Xu F, Peng G, Phan T, Dilip U, Chen JL, Chernov-Rogan T, Zhang X, Grindstaff K, Annamalai T, Koller K, Gallop MA & Wustrow DJ (2011) Discovery of a novel potent GABA(B) receptor agonist. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 21, 6582-5.
- 20 Leach AR & Gillet VJ *An Introduction to Chemoinformatics* (Springer-Verlag New York Inc, ed.).
- 45 21 Rahman SA, Bashton M, Holliday GL, Schrader R & Thornton JM (2009) Small Molecule Subgraph Detector (SMSD) toolkit. *Journal of cheminformatics* 1, 12.
- 22 Stahl PH & Wermuth CG (2008) *Pharmaceutical Salts* Wiley.

- 23 Hanafi R, Mosad S, Abouzid K, Niess R & Spahn-Langguth H (2011) Baclofen ester and carbamate prodrug candidates: a simultaneous chromatographic assay, resolution optimized with DryLab. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 56, 569-76.
- 5 24 Stone WL, Farnsworth CC & Dratz EA (1979) A reinvestigation of the fatty acid content of bovine, rat and frog retinal rod outer segments. *Experimental eye research* 28, 387-97.
- 25 Liang F-Q & Godley BF (2003) Oxidative stress-induced mitochondrial DNA damage in human retinal pigment epithelial cells: a possible mechanism for RPE aging and age-related macular degeneration. *Experimental eye research* 76, 397-403.
- 10 26 Schinelli S, Zuddas A, Kopin IJ, Barker JL & Di Porzio U (1988) 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine metabolism and 1-methyl-4-phenylpyridinium uptake in dissociated cell cultures from the embryonic mesencephalon. *Journal of neurochemistry* 50, 1900-7.
- 27 Hollmach J, Schweizer J, Steiner G, Knels L, Funk RHW, Thalheim S & Koch E (2011) Characterization of cytochrome c as marker for retinal cell degeneration by uv/vis spectroscopic imaging. In *Clinical and Biomedical Spectroscopy and Imaging II* (Ramanujam N and P, ed), p. 80871F. OSA, Washington, D.C.
- 15 28 Singer CA, Figueroa-Masot XA, Batchelor RH & Dorsa DM (1999) The mitogen-activated protein kinase pathway mediates estrogen neuroprotection after glutamate toxicity in primary cortical neurons. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 19, 2455-63.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende (i) baclofeno o arbaclofeno placarbil, o una sal o una formulación de liberación sostenida de los mismos, y (ii) acamprosato u homotaurina o taurina o etil dimetil amonio propano sulfonato, o una sal o una formulación de liberación sostenida de los mismos, para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno de degeneración macular en un sujeto que lo necesite, o para inhibir o detener la progresión de dicho trastorno.
2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el trastorno de degeneración macular se selecciona de degeneración macular relacionada con la edad (DMRE), seca o húmeda, enfermedad de Stargardt, distrofias maculares viteliformes de aparición temprana o adulta y retinopatía diabética.
- 10 3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que se ha diagnosticado al sujeto que tiene drusas o cambios pigmentarios retinianos.
4. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para prevenir la evolución desde una DMRE inicial a las formas húmedas o secas de DMRE en un paciente que la necesite.
- 15 5. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el sujeto está experimentando degeneración retiniana o angiogénesis ocular anormal.
6. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
7. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que los compuestos en dicha composición se formulan o administran juntos, por separado o secuencialmente.
- 20 8. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicha composición se administra repetidamente al sujeto.
9. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que se usa una sal de calcio de acamprosato.
- 25 10. Baclofen o arbaclofeno placarbil, o una sal o formulación de liberación sostenida de los mismos; en combinación con al menos acamprosato u homotaurina o taurina o etil dimetil amonio propano sulfonato, o una de sus sales o formulaciones de liberación sostenida, para usar en el tratamiento o la prevención de un trastorno de degeneración macular en un sujeto que lo necesite, o para inhibir o detener la progresión de dicho trastorno.

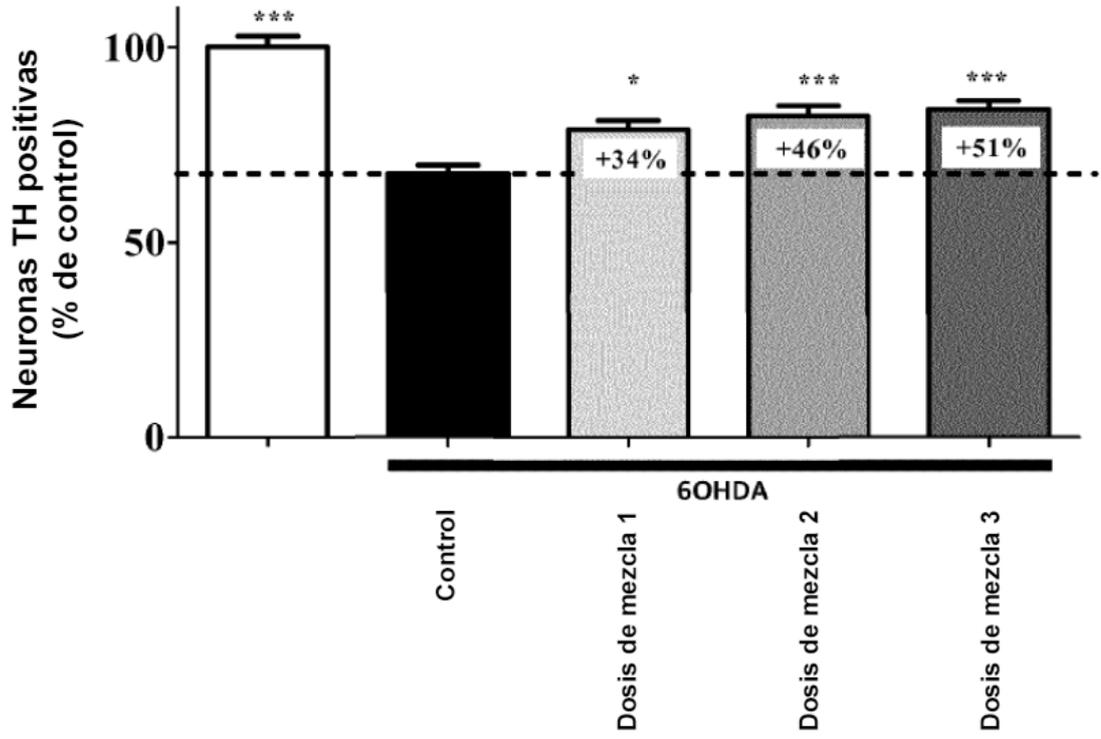


Figura 1

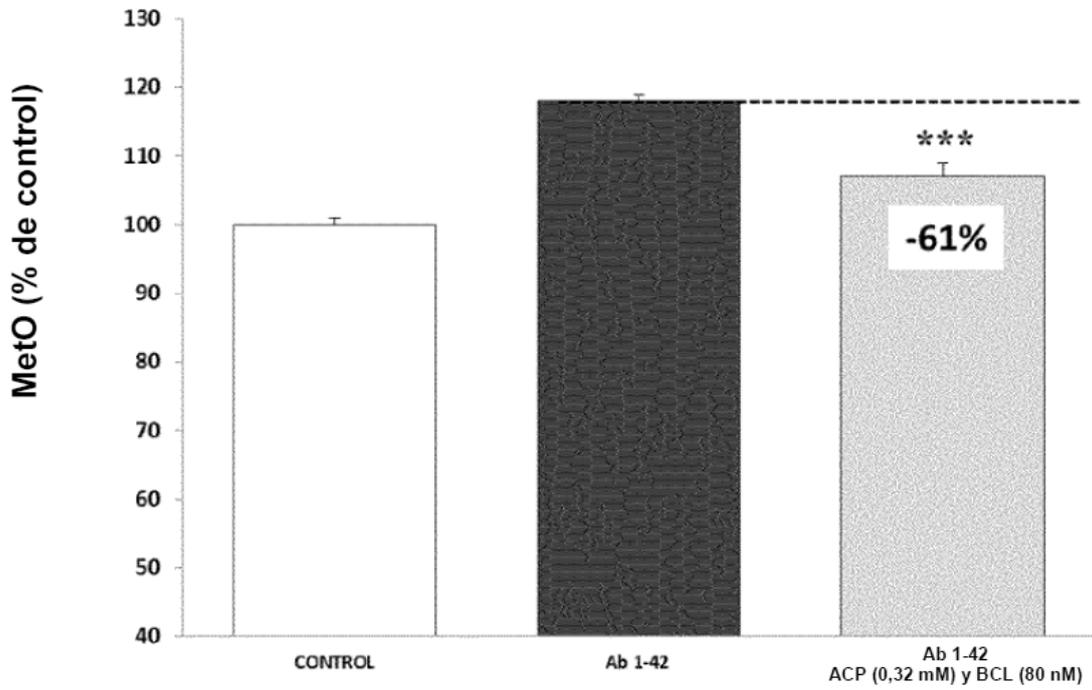


Figura 2

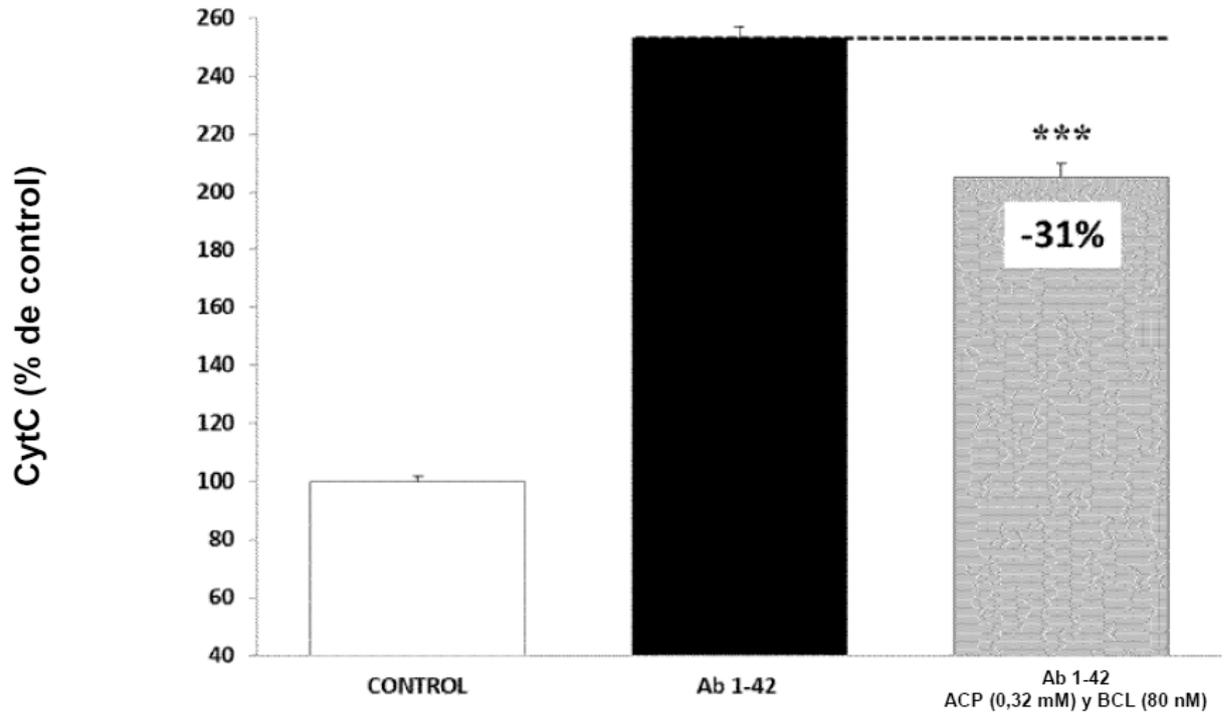


Figura 3