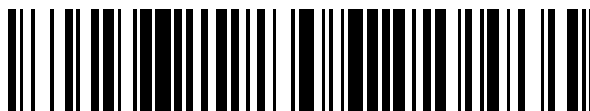


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 875**

51 Int. Cl.:

A61K 31/48 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.12.2016** **PCT/IB2016/057483**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.06.2017** **WO17098461**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2016** **E 16831636 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019** **EP 3386509**

54 Título: **Utilización de cabergolina en el tratamiento de enfermedades oculares causadas por niveles de factor de crecimiento endotelial vascular elevados**

30 Prioridad:

09.12.2015 PL 41517015

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

21.05.2020

73 Titular/es:

OSEKA, MACIEJ (100.0%)
ul. Wspólna 16 G
05-462 Duchnów, PL

72 Inventor/es:

OSEKA, MACIEJ

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 761 875 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

Utilización de cabergolina en el tratamiento de enfermedades oculares causadas por niveles de factor de crecimiento endotelial vascular elevados.

La presente invención se refiere a la utilización del agonista de receptor dopaminérgico de tipo 2 llamado cabergolina en el tratamiento de enfermedades oculares causadas por un nivel elevado de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), particularmente en el tratamiento o la prevención de trastornos retinianos que dan como resultado un incremento en la permeabilidad de los vasos sanguíneos y su angiogénesis, en la que la enfermedad ocular se selecciona de edema macular diabético, retinopatía diabética, degeneración macular senil, oclusión de la arteria retiniana y neovascularización coroidea.

El edema macular diabético (EMD) se desarrolla en pacientes con diabetes prolongada y una presentación más avanzada de retinopatía diabética. Aparece en aproximadamente 14% de las personas diabéticas. La frecuencia de aparición del EMD depende del estadio de la retinopatía y del tipo y duración de la diabetes. Tras 25 años de diabetes, el EMD se da en aproximadamente 30% de los pacientes con diabetes de tipo 1 y tipo 2 tratada con insulina y en aproximadamente 15% de los pacientes con diabetes de tipo 2 tratada con medicación oral antidiabética. El edema macular diabético se define por la presencia de exudados líquidos o duros a 1 dd (diámetro de disco del nervio óptico) o menos del centro de la mácula.

Actualmente, la retinopatía diabética (RD) es la causa más común de ceguera en los países desarrollados. Es el resultado del incremento de la prevalencia de diabetes en estos países. Según la OMS, en el año 2002, la retinopatía diabética era la causa de ceguera en 1,8 millones de personas (4.8%) en todo el mundo. En los EE.UU., cada año es el motivo de la pérdida de visión para aproximadamente 12-24 miles de pacientes que sufren de diabetes. Desde un punto de vista clínico, la RD presenta pocas variantes, tales como la retinopatía no proliferativa, la retinopatía preproliferativa, la maculopatía diabética, la retinopatía proliferativa y la retinopatía diabética avanzada. En la mayoría de estos casos, se produce edema de la retina y, en el caso de las formas proliferativas, la proliferación de vasos sanguíneos patológicos.

La degeneración macular senil (DMAE) húmeda es el motivo principal de pérdida de visión en adultos de más de 50 años. Ocurre en 8.8% de la población, más frecuentemente en mujeres, y su incidencia se incrementa con la edad y afecta a prácticamente el 28% de las personas de más de 75 años. Afecta a 50 millones de personas en todo el mundo. Debido al envejecimiento de la población, se ha incrementado el problema de la DMAE y aproximadamente 10% de las personas de más de 45 años están en riesgo de la enfermedad. La denominada forma seca de la DMAE constituye 90% de los casos de DMAE y causa lesiones atróficas dentro de la mácula y la pérdida gradual de visión. En 10% de los pacientes con DMAE, ocurre la forma húmeda (exudativa) de DMAE, que causa la carcinogénesis de vasos sanguíneos en la retina y la coroides (neovascularización coroidea, NVC), y conduce a un empeoramiento rápido de la visión o pérdida de la visión.

La oclusión de la arteria retiniana, o la oclusión de su rama, es una afección relativamente rara. Se caracteriza por una pérdida rápida e indolora de la visión. En el caso de un tratamiento rápido, se consigue una recuperación completa o parcial de la visión. Una de las complicaciones de la oclusión de la arteria retiniana central es la proliferación de vasos sanguíneos patológicos en los tejidos oculares.

La oclusión de la vena retiniana se produce en el caso de que la vena retiniana central (oclusión de la vena retiniana central - OVRC) o su rama (oclusión de la rama de la vena retiniana- ORVR) resulte bloqueada. Lleva a diferentes tipos de degradación de la visión. La OVRC y la ORVR son las segundas enfermedades vasculares más comunes de la retina. La forma isquémica es menos común que la forma no isquémica. Las oclusiones de la vena retiniana aparecen con una incidencia de aproximadamente 2 casos por cada 1000 personas de más de 40 años de edad y de más de 5 casos por cada 1000 personas de más de 64 años de edad. Al igual que con la oclusión de la arteria retiniana central, en el caso de la oclusión de la vena retiniana posiblemente aparecen complicaciones tardías, que incluyen carcinogénesis de vasos sanguíneos patológicos en la retina y en otros tejidos oculares, por ejemplo, en el ángulo de drenaje o en el iris.

Función del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en el incremento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos y angiogénesis de los vasos sanguíneos

El VEGF es un grupo de citocinas que comprende un grupo de sustancias que incluye: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F y PlGF (factor de crecimiento placentario). Las citocinas VEGF actúan mediante receptores específicos. Actualmente se conocen unos cuantos tipos de ellos, tales como: VEGFR-1, VEGFR-2, FLK-1 y VEGFR-3. VEGF se une a receptores, induciendo una cascada de reacciones químicas, que finalmente conducen a un incremento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos y la estimulación de la proliferación y migración de células epiteliales de vasos sanguíneos y linfáticos. Las células migrantes del endotelio crean estructuras tubulares, que son las que originan los nuevos vasos sanguíneos.

La secreción de VEGF resulta estimulada por muchos factores. Entre ellos se incluyen citocinas proinflamatorias, tales como interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6), sustancias secretadas por tejidos durante el curso de la hipoxia, por ejemplo, el factor inducido por hipoxia (FIH-1), otros factores de crecimiento, por ejemplo, el factor de crecimiento transformante (TGF), el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).

El proceso de la angiogénesis en los tejidos oculares se produce mayoritariamente bajo condiciones de bajo suministro de oxígeno debido a, por ejemplo, una reducción del flujo sanguíneo o un incremento de la demanda de oxígeno del tejido y en la inflamación crónica del tejido, al liberarse factores que estimulan la secreción de VEGF. Los vasos sanguíneos que se crean de esta manera son responsables de la aparición, entre otros, de circulación colateral en el músculo cardíaco, que desempeña un papel muy importante en proporcionar una oxidación correcta de los tejidos.

Desafortunadamente, los vasos sanguíneos nuevamente generados no siempre resultan beneficiosos para el funcionamiento de los órganos. Por ejemplo, en el caso de los tejidos oculares, se produce un crecimiento patológico de los vasos sanguíneos y la degradación de la barrera hematorretiniana, que bajo condiciones normales evita la penetración excesiva de líquido de los vasos sanguíneos en los tejidos.

Función del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en el incremento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos y angiogénesis de los vasos sanguíneos en los tejidos oculares

Se produce un incremento de la secreción de VEGF en la retinopatía diabética (proliferativa y no proliferativa), en la degeneración macular senil, en la oclusión de la arteria retiniana central y en la oclusión de la vena retiniana central (o rama). El VEGF liberado incrementa la permeabilidad de los vasos sanguíneos, que conduce a la degradación de la barrera hematorretiniana, al incremento de la penetración de líquidos en la retina y en el edema de la misma. Un incremento de la presión intratissular en la retina provoca la degradación de tejidos y la atrofia de los mismos. El VEGF asimismo estimula la formación de nuevos vasos, que se caracterizan por una permeabilidad elevada, que incrementa adicionalmente el edema de los tejidos circundantes. Los vasos sanguíneos de nueva creación alteran la organización fisiológica y curso de los vasos sanguíneos en la retina y en la coroides del ojo y crecen hacia el interior de los espacios sin vasos, por ejemplo, el cuerpo vítreo. Las paredes de los vasos sanguíneos formados durante la angiogénesis son frágiles, se rompen con frecuencia y causan hemorragias en el cuerpo vítreo.

Actualmente, con el fin de reducir el edema de los tejidos oculares e inhibir la angiogénesis, se utilizan inhibidores de VEGF o de sus receptores, tales como ranibizumab (fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado recombinante contra VEGF-A), bevacizumab (anticuerpo monoclonal humanizado recombinante contra VEGF-A) y aflibercept (fragmento Fc de un receptor de VEGF). Se administran en forma de inyecciones intravítreas repetidas, habitualmente a intervalos de uno o dos meses. La forma inyección de administración de los inhibidores de VEGF requiere condiciones de administración estériles, limita el número de potenciales y pacientes y presenta un elevado riesgo de efectos secundarios.

Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad de desarrollo de nuevos medios de tratamiento de enfermedades oculares causadas por un nivel elevado de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), que resulten eficaces y fácilmente disponibles y con un modo de administración más sencillo.

Con el fin de encontrar la solución a este problema, en el contexto de la presente invención se han llevado a cabo amplias investigaciones e inesperadamente se ha descubierto que los agonistas de los receptores dopaminérgicos de tipo 2 podrían resultar útiles en el tratamiento de enfermedades oculares causadas por un nivel elevado de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), particularmente en el tratamiento o la prevención de enfermedades de los tejidos oculares, que resultan de un incremento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos y su carcinogénesis. Además, en el contexto de la presente invención se ha descubierto que el agonista más preferido del receptor dopaminérgico D2 es la cabergolina.

De esta manera, la presente invención da a conocer la utilización de agonistas de receptor dopaminérgico de tipo 2 y, en particular, se refiere a la utilización de cabergolina en el tratamiento de enfermedades oculares causadas por un nivel elevado de VEGF en los tejidos oculares, que conduce al edema de los mismos y a la formación de vasos sanguíneos patológicos.

De esta manera, la invención se refiere a la utilización de cabergolina y da a conocer además la utilización de otros agonistas de un receptor dopaminérgico D2, en el tratamiento de enfermedades oculares causadas por un nivel elevado de factor de crecimiento vascular endotelial.

La presente invención se refiere además a la posibilidad de utilizar cabergolina, y da a conocer además la utilización de otros agonistas de un receptor dopaminérgico D2, en el tratamiento de enfermedades oculares causadas por un nivel elevado de factor de crecimiento vascular endotelial, en particular de enfermedades de una retina ocular causadas por un incremento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos y/o su angiogénesis.

La invención se refiere además a una composición farmacéutica que contiene como un principio activo la cabergolina o, según una exposición, otros agonistas del receptor dopaminérgico D2, para la utilización en el tratamiento de enfermedades oculares causadas por un nivel elevado de factor de crecimiento vascular endotelial, en particular enfermedades de la retina ocular causadas por un incremento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos y/o su carcinogénesis.

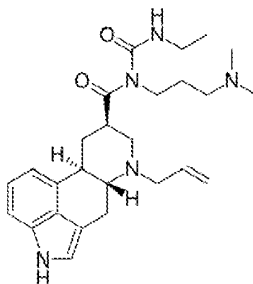
Preferentemente, la composición según la invención es para la administración oral.

Función de los receptores dopaminérgicos D2 en la inhibición de los efectos de VEGF

Se ha demostrado en investigación empírica que la dopamina que actúa mediante receptores D2 de dopamina inhibe la permeabilidad de los vasos sanguíneos y la proliferación y migración de las células vasculares endoteliales. Dicha actividad presumiblemente se consigue reduciendo el número de receptores de VEGF y reduciendo la afinidad de los receptores de VEGF-2 para VEGF. Las observaciones anteriores están respaldadas por datos clínicos. El agonista de los receptores dopaminérgicos D2 llamado cabergolina se utiliza con éxito en la prevención y el tratamiento del síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS). El OHSS se relaciona con una secreción incrementada de VEGF por las células granulosas del folículo ovárico debida a la estimulación hormonal de la ovulación y a un incremento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos que resulta de la activación del receptor de VEGF-2.

Efectos farmacológicos del agonista del receptor dopaminérgico D2, cabergolina.

La cabergolina, con la estructura según la fórmula presentada a continuación, es un agonista del receptor dopaminérgico D2.



La cabergolina se utiliza en el tratamiento de trastornos relacionados con una secreción excesiva de prolactina (por ejemplo, trastornos menstruales, falta de ovulación, galactorrea), adenoma pituitario, hiperprolactinemia idiopática y síndrome de la silla turca vacía). La cabergolina se utiliza en el tratamiento de los trastornos anteriormente indicados en dosis de 0.5 mg una vez al día, o de 0.25 mg a 4.5 mg una vez a la semana. La cabergolina asimismo se utiliza con éxito en la prevención y tratamiento del OHSS, con una dosis diaria de 0.5 mg a 1 mg durante 7 a 14 días desde la estimulación de la ovulación.

La solicitud de patente polaca nº P.343593 se refiere a la utilización de cabergolina en el tratamiento del síndrome de las piernas inquietas, mientras que en las solicitudes de patentes polacas nº P.344574, nº P.380898 y nº P.383475 se describe la utilización de cabergolina en combinación con pramipexol para el tratamiento de la atrofia de múltiples sistemas, la parálisis supranuclear progresiva y la enfermedad de Parkinson. La patente EP 2 156 833 da a conocer la utilización del agonista no ergot selectivo de receptor de la dopamina 2 llamado pramipexol para el tratamiento de la degeneración macular senil exudativa, la retinopatía diabética, el edema macular diabético, la vitreoretinopatía proliferativa, la oclusión de la arteria retiniana, la oclusión de la vena retiniana y la maculopatía neovascular. Se informa de que el pramipexol posee un excelente efecto inhibidor de la neovascularización y un efecto supresor de la hiperpermeabilidad vascular en el coroides y la retina. Sin embargo, en la patente EP 2 156 833, se ha observado que el agonista no selectivo de receptor de la dopamina, así como el agonista ergot selectivo de receptor de la dopamina 2 bromocriptina, presentan un efecto reducido o nulo.

Ejemplo 1

Efectos de la administración de cabergolina sobre la permeabilidad de la barrera hematorretiniana y sobre el grosor retiniano en un modelo experimental de retinopatía diabética

La investigación se ha llevado a cabo en un modelo experimental de ratas de la cepa Wistar. Con el fin de causar diabetes, en las ratas se inyectó por vía intraperitoneal estreptozocina a una dosis de 60 mg/kg de peso corporal (p.c.). Treinta días después de la administración de estreptozocina, se midió el nivel de glucosa en sangre y únicamente las ratas con niveles de glucosa en sangre superiores a 250 mg% fueron incluidas en el experimento.

Durante el curso del experimento, se evaluaron los parámetros siguientes: permeabilidad de la barrera hematorretiniana utilizando el método de dextrano (BRB) y grosor de la retina utilizando tomografía de coherencia óptica (TCO).

- 5 En el experimento, se compararon 4 grupos experimentales: animales sanos sin administración de cabergolina, animales sanos con administración de cabergolina (14 días de utilización), animales con diabetes sin cabergolina y animales con diabetes con cabergolina (14 días de utilización). La cabergolina se administró en los animales en forma oral a una dosis de 0.05 mg/kg p.c. durante 14 días.

Grupo experimental/parámetro	BRB ($\mu\text{l/g/min}$)	TCO (μm)
Grupo de control	25.6 $\pm$ 4.5	272 $\pm$ 10
Grupo con diabetes sin cabergolina	54.6 $\pm$ 12.1	383 $\pm$ 29
Grupo sano con cabergolina	22.4 $\pm$ 7.5	281 $\pm$ 14
Grupo con diabetes con cabergolina	35.8 $\pm$ 10.6	320 $\pm$ 35

Ejemplo 2

Efectos de la administración de cabergolina sobre la permeabilidad de la barrera hematorretiniana y sobre el grosor retiniano en un modelo experimental de oclusión de la vena retiniana central

La investigación se llevó a cabo en un modelo experimental de ratas de la cepa Wistar. Se llevó a cabo la oclusión de la vena retiniana central utilizando un láser de 532 nm.

Durante el curso del experimento, se evaluaron los parámetros siguientes: permeabilidad de la barrera hematorretiniana utilizando el método de dextrano (BRB) y grosor de la retina utilizando tomografía de coherencia óptica (TCO).

En el experimento, se compararon 4 grupos experimentales: animales sanos sin administración de cabergolina, animales sanos con administración de cabergolina (14 días de utilización), animales con oclusión de la vena retiniana central sin cabergolina y animales con oclusión de la vena retiniana central con cabergolina (14 días de utilización). La cabergolina se administró en los animales en forma oral a una dosis de 0.05 mg/kg p.c. durante 14 días.

Grupo experimental/parámetro	BRB ($\mu\text{l/g/min}$)	TCO (μm)
Grupo de control	23.2 $\pm$ 6.8	235 $\pm$ 14
Grupo con oclusión de la vena retiniana central sin cabergolina	48.9 $\pm$ 14.6	419 $\pm$ 36
Grupo sano con cabergolina	25.1 $\pm$ 4.2	258 $\pm$ 13
Grupo con oclusión de la vena retiniana central con cabergolina	33.3 $\pm$ 12.9	343 $\pm$ 28

Ejemplo 3

Efectos de la administración de cabergolina sobre la permeabilidad de la barrera hematorretiniana y sobre el grosor retiniano en un modelo experimental de neovascularización coroidea (NVC)

La investigación se llevó a cabo en un modelo experimental de ratas de la cepa Wistar. Se llevó a cabo la neovascularización coroidea (NVC) mediante fotocoagulación de la retina utilizando un láser de 532 nm.

Durante el curso del experimento, se evaluaron los parámetros siguientes: permeabilidad de la barrera hematorretiniana utilizando el método de dextrano (BRB) y grosor de la retina utilizando tomografía de coherencia óptica (TCO).

En el experimento, se compararon 4 grupos experimentales: animales sanos sin administración de cabergolina, animales sanos con administración de cabergolina (14 días de utilización), animales con NVC sin cabergolina y animales con NVC con cabergolina (14 días de utilización). La cabergolina se administró en los animales en forma oral a una dosis de 0.05 mg/kg p.c. durante 14 días.

Grupo experimental/parámetro	BRB ($\mu\text{l/g/min}$)	TCO (μm)
Grupo de control	27.3 $\pm$ 9.2	242 $\pm$ 28
Grupo con NVC sin cabergolina	43.1 $\pm$ 9.9	362 $\pm$ 32
Grupo sano con cabergolina	28.5 $\pm$ 6.6	221 $\pm$ 22
Grupo con NVC con cabergolina	37.4 $\pm$ 15.2	283 $\pm$ 17

REIVINDICACIONES

- 5 1. Cabergolina para la utilización en el tratamiento de enfermedades oculares causadas por un nivel elevado del factor de crecimiento endotelial vascular, en la que la enfermedad ocular se selecciona de entre edema macular diabético, retinopatía diabética, degeneración macular senil, oclusión de arteria retiniana, oclusión de vena retiniana y neovascularización coroidea.
- 10 2. Composición farmacéutica que comprende cabergolina como un principio activo para la utilización en el tratamiento de enfermedades oculares causadas por un nivel elevado del factor de crecimiento endotelial vascular, en la que la enfermedad ocular se selecciona de entre edema macular diabético, retinopatía diabética, degeneración macular senil, oclusión de arteria retiniana, oclusión de vena retiniana y neovascularización coroidea.
3. Composición para la utilización según la reivindicación 2 para la administración oral.