

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 792 923**

51 Int. Cl.:

C07C 215/30 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/138 (2006.01)

A61K 31/35 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.05.2013 PCT/US2013/039562**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.11.2013 WO13166449**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2013 E 13784718 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020 EP 2844636**

54 Título: **Métodos para el tratamiento de la retinopatía diabética proliferativa**

30 Prioridad:

04.05.2012 US 201261643178 P

04.05.2012 US 201261643058 P

04.05.2012 US 201261643051 P

14.03.2013 US 201361781907 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
12.11.2020

73 Titular/es:

**ACUCELA INC. (100.0%)
818 Stewart Street, Suite 1110
Seattle, WA 98101-3805, US**

72 Inventor/es:

**BAVIK, CLAES, OLOF;
HENRY, SUSAN, HAYES;
KUBOTA, RYO y
KUKSA, VLADIMIR, A.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 792 923 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

Métodos para el tratamiento de la retinopatía diabética proliferativa

5 Antecedentes de la invención

La retinopatía diabética es una complicación microvascular común y específica de la diabetes, y es la principal causa de ceguera prevenible en personas en edad laboral. Se identifica en un tercio de las personas con diabetes y se asocia con un mayor riesgo de complicaciones vasculares sistémicas potencialmente mortales, incluyendo ictus, cardiopatía coronaria e insuficiencia cardíaca. El control óptimo de la glucosa en sangre, la presión arterial y posiblemente los lípidos en la sangre siguen siendo la base para la reducción del riesgo de desarrollo y progresión de la retinopatía.

La retinopatía del prematuro (RDP) ciega entre aproximadamente 400-800 bebés anualmente en los Estados Unidos y reduce la visión en muchos miles más en todo el mundo. Es un problema creciente en el mundo en desarrollo porque, si bien las mejoras constantes en cuidados intensivos neonatales han llevado a un aumento en la tasa de supervivencia de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer, éstos son los pacientes con mayor riesgo de RDP.

La retina contiene fotorreceptores que transducen la luz en una señal neurológica, y también tiene un suministro vascular extenso. El sello clínico de la RDP es la vasculatura retiniana anómala, que aparece en las edades pretérmino. Esta vasculatura anómala es insuficiente para suministrar oxígeno durante la maduración de los fotorreceptores de bastones, células que son las más demandantes de oxígeno de cualquier célula del cuerpo. En los casos de RDP más severos, la pérdida de visión es resultado del desprendimiento de retina instigado por vasos sanguíneos retinianos con fugas. Sin embargo, en los casos más leves de RDP, las anomalías vasculares de la retina generalmente se resuelven sin tratamiento, pero los pacientes padecen una serie de discapacidades visuales de por vida, incluso con una corrección óptica óptima.

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es la principal causa de pérdida visual severa en los Estados Unidos para las personas mayores de 55 años. La DMAE se da en forma atrófica o (con menos frecuencia) exudativa. En la DMAE exudativa, los vasos sanguíneos crecen desde el coriocapilar a través de defectos en la membrana de Bruch, y en algunos casos el epitelio pigmentario retiniano subyacente (neovascularización coroidea o angiogénesis). La organización de exudados serosos o hemorrágicos que escapan de estos vasos produce cicatrices fibrovasculares de la región macular con la degeneración de la neuroretina, desprendimiento y desgarros del epitelio pigmentario de la retina, hemorragia vítrea y pérdida permanente de la visión central. Este proceso es responsable de más del 80 % de los casos de pérdida visual significativa en pacientes con DMAE.

La neovascularización coroidea (NVC) ha demostrado ser recalcitrante al tratamiento en la mayoría de los casos. El tratamiento con láser puede eliminar la NVC y ayudar a preservar la visión en casos seleccionados que no implican el centro de la retina, pero esto se limita a solo aproximadamente el 10 % de los casos. Desafortunadamente, incluso con fotocoagulación láser exitosa, la neovascularización recurre en aproximadamente el 50-70 % de los ojos (50 % durante 3 años y > 60 % a los 5 años). (Macular Photocoagulation Study Group, Arch. Ophthalmol. 204:694-701 (1986)). Además, muchos pacientes que desarrollan NVC no son buenos candidatos para la terapia con láser porque la NVC es demasiado grande para el tratamiento con láser, o la ubicación no se puede determinar de modo que el médico no pueda apuntar con precisión el láser.

La neovascularización retiniana (NVR) se desarrolla en numerosas retinopatías asociadas con isquemia retiniana, tales como la retinopatía de células falciformes, enfermedad de Eales, síndrome isquémico ocular, fístula cavernosa carótida, vitreorretinopatía exudativa hereditaria, síndrome de hiperviscosidad, arteriolitis oclusiva idiopática, retinopatía de radiación, oclusión de la vena retiniana, oclusiones de la arteria retiniana, embolia retiniana. La neovascularización retiniana también puede ocurrir con enfermedades inflamatorias (retinocoroidopatía en perdigonada, vasculitis retiniana, sarcoidosis, toxoplasmosis y uveítis), melanoma coroideo, desprendimiento de retina crónico, incontinencia pigmentaria, y raramente en retinitis pigmentosa.

Un factor común a casi todas las NVR es la isquemia retiniana, que libera factores angiogénicos difusibles (tales como VEGF). La neovascularización comienza dentro de la retina y luego rompe la membrana limitante interna de la retina. Los nuevos vasos crecen en la retina interna y la superficie posterior del vítreo después de que se ha desprendido (desprendimiento del vítreo). La neovascularización puede erupcionar desde la superficie del disco óptico o la retina. La NVR comúnmente progresa a neovascularización vitreorretiniana. La neovascularización del iris a menudo sigue a la neovascularización retiniana.

El documento WO 2009/045479 describe compuestos de alcoxi para el tratamiento de oftalmopatías.

Sumario

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. En el presente documento se desvelan métodos para tratar diversas enfermedades o afecciones oftálmicas, tales como una enfermedad o trastorno oftálmico

asociado con diabetes en un paciente. También se desvela en el presente documento un método para tratar la retinopatía del prematuro en un paciente. Además, en el presente documento se desvela un método para tratar la degeneración macular asociada a la edad húmeda en un paciente.

Se desvela un método para tratar la retinopatía del prematuro en un ojo inmaduro mediante la administración de un compuesto de Modulación del Ciclo Visual (MCV) a un paciente que lo necesite. Los métodos descritos en el presente documento se refieren a la administración de compuestos descritos en el presente documento que son moduladores del ciclo visual (MCV) que reducen o suprimen los procesos que demandan energía en los fotorreceptores de bastones. En un caso, el compuesto de MCV se administra por vía oral.

En el presente documento se describe un método para mejorar la función retiniana mediada por bastones mediante la administración de un compuesto de MCV a un paciente con una retina inmadura. Los métodos descritos en el presente documento reducen la demanda de energía de los bastones en la retina en desarrollo, por lo que la función retiniana mediada por bastones mejora con la madurez retiniana en relación con un paciente no tratado con el agente.

En el presente documento se describe un método para modular el ciclo visual mediante la administración a un paciente que lo necesite de una composición que comprende un compuesto descrito en el presente documento, en donde la modulación del ciclo visual trata la retinopatía de la premadurez.

También se describe en el presente documento un método para mejorar la función y/o suprimir el ciclo visual en una célula de bastón en desarrollo, poniendo en contacto la célula con un compuesto de MCV que suprime la demanda de energía en la célula del bastón. En un caso de tales métodos, el tratamiento se administra localmente en el ojo. En otro caso, tales métodos, el tratamiento se administra en un sitio alejado del ojo o por vía sistémica.

En un caso, a un paciente que se va a tratar con un compuesto descrito en el presente documento se le administra uno o más compuestos o tratamientos adicionales. Por ejemplo, en un caso, el paciente es tratado con oxígeno suplementario.

En el presente documento se describe un método para tratar la degeneración macular asociada a la edad húmeda en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Modulación del Ciclo Visual (MCV).

Los pacientes a tratar incluyen seres humanos y no humanos (por ejemplo, animales domésticos o salvajes)

La composición del compuesto de MCV se puede administrar por vía oral. Las composiciones se pueden administrar una o más veces. La administración puede ocurrir más de una vez al día, una vez al día, cada dos días, cada semana o cada mes.

En dichos métodos, el tratamiento da como resultado la mejora de uno o más síntomas del paciente. Los síntomas que pueden mejorarse con dichos métodos incluyen, aunque no de forma limitativa, sangrado, fugas, formación de cicatrices, daño a los fotorreceptores, pérdida de visión, o una combinación de los mismos.

En el presente documento se describe un método para reducir o inhibir la vascularización (por ejemplo, neovascularización) en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Modulación del Ciclo Visual (MCV). En un caso, la vascularización está asociada con la neovascularización coroidea. En un caso, la vascularización está asociada con la neovascularización retiniana. La inhibición o reducción de la vascularización puede ser, por ejemplo, al menos aproximadamente el 1 %, 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o el 100 %.

En el presente documento se describe un método para tratar la neovascularización coroidea en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Modulación del Ciclo Visual (MCV).

En el presente documento se describe un método para proteger un ojo durante los procedimientos médicos que requieren la exposición del ojo a la luz brillante, a la luz láser, procedimientos que dan como resultado la dilatación prolongada y/o excesiva de la pupila, o que de otra manera sensibilizan el ojo a la luz, comprendiendo el método la administración de una composición que comprende un compuesto descrito en el presente documento a un paciente que lo necesita. Los compuestos descritos en el presente documento, a dosis suficientes, inhiben el ciclo visual al menos en un 50 %. Por lo tanto, en algunos casos, una dosis eficaz inhibe el ciclo visual en el ojo del sujeto sometido al procedimiento médico en al menos un 50 %, en al menos un 75 %, o en al menos un 90 %. Además, la duración de la inhibición también depende de la dosis. Por lo tanto, en un caso, la inhibición continúa durante al menos una hora, durante al menos 2 horas, durante al menos 4 horas, durante al menos 8 horas, durante al menos 12 horas, durante al menos 24 horas o durante al menos 48 horas. Finalmente, los compuestos en el presente documento son inhibidores reversibles del ciclo visual y, por lo tanto, el ciclo visual del sujeto vuelve a la normalidad

en 3 semividas. En un caso, el compuesto usado con dichos procedimientos médicos mencionados es emixustat.

En el presente documento se describen pautas de dosificación (por ejemplo, número de administraciones por día) para el tratamiento de las enfermedades y afecciones oftálmicas descritas en el presente documento. En un caso, el compuesto se administra una vez al día (que incluye múltiples subdosis del compuesto administrado aproximadamente al mismo tiempo); en otro caso, el compuesto se administra una vez cada dos días (que incluye múltiples subdosis del compuesto administrado aproximadamente al mismo tiempo); y en otro caso, el compuesto se administra una vez cada tres días o más (que incluye múltiples subdosis del compuesto administrado aproximadamente al mismo tiempo).

En el presente documento se describen programas de dosificación (por ejemplo, variaciones entre cantidades de dosis de administraciones posteriores) para el tratamiento de las enfermedades y afecciones oftálmicas descritas en el presente documento. En un caso, el compuesto se administra el día 1 a un nivel de dosis mayor que el administrado en los días siguientes (por ejemplo, una dosis de carga). En otro caso, el compuesto se administra el día 1 a un nivel de dosis dos veces mayor que el administrado en los días siguientes. En otro caso, el compuesto se administra el día 1 a un nivel de dosis tres veces mayor que el administrado en los días siguientes.

En el presente documento se describen pautas de dosificación (por ejemplo, la hora del día en que se administra el compuesto) para el tratamiento de las enfermedades y afecciones oftálmicas descritas en el presente documento. En un caso, el compuesto se administra por la mañana; en otro caso, el compuesto se administra por la tarde; en otro caso, el compuesto se administra al despertar; y en otro caso, el compuesto se administra antes de ir a dormir. En un caso, el compuesto se administra como una formulación de liberación controlada por la noche. En otro caso, el compuesto se administra antes de comer, o alternativamente durante una comida, o alternativamente, posterior a una comida. En algunos casos, tal comida es el desayuno; en otros casos, tal comida es almuerzo; en otros casos más, tal comida es la cena/última comida del día.

La dosis diaria de (R)-3-amino-1- (3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol puede ser de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 100 mg. La dosis diaria de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol puede ser de aproximadamente 2 mg; aproximadamente 5 mg; aproximadamente 7 mg; aproximadamente 10 mg; aproximadamente 15 mg; aproximadamente 20 mg; aproximadamente 40 mg; aproximadamente 60 mg; aproximadamente 75 mg; o aproximadamente 100 mg.

La inhibición del ciclo visual se determina, en algunos casos, por una ERG. La información sobre las dosis de los compuestos descritos en el presente documento, suficiente para inhibir el ciclo visual al menos al 50 %, así como los métodos para determinar la inhibición del ciclo visual en un sujeto (incluida la ERG) se describe en la publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos US 2011/0003895.

En un caso, la composición se administra por vía oral antes del procedimiento médico. En un caso, la composición se administra 24 horas y/o 48 horas después del procedimiento médico.

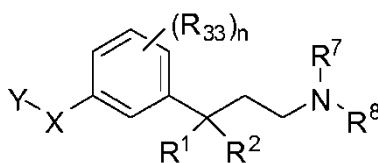
En un caso, La composición del compuesto de MCV se administra por vía oral. Las composiciones se pueden administrar una o más veces. La administración puede ocurrir más de una vez al día, una vez al día, cada dos días, cada semana o cada mes.

En dichos métodos, el tratamiento da como resultado la mejora de uno o más síntomas del paciente. Los síntomas que pueden mejorarse con dichos métodos incluyen, aunque no de forma limitativa, defectos en la membrana de Bruch, aumentos en la cantidad de factor de crecimiento endotelial vascular ocular (VEGF), miopía, degeneración miope, deterioro de la visión central, metamorfopsia, alteraciones del color, hemorragia de vasos sanguíneos, o una combinación de los mismos.

En un caso, es un método para tratar la neovascularización de la retina en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Modulación del Ciclo Visual (MCV).

En un caso, la neovascularización de la retina está asociada con una o más retinopatías que incluyen, pero sin limitación, retinopatía de células falciformes, enfermedad de Eales, síndrome isquémico ocular, fístula cavernosa carótida, vitreorretinopatía exudativa hereditaria, síndrome de hiperviscosidad, arteriolitis oclusiva idiopática, retinopatía de radiación, oclusión de la vena retiniana, oclusiones de la arteria retiniana, embolia retiniana, retinocoroidopatía en perdigonada, vasculitis retiniana, sarcoidosis, toxoplasmosis, uveítis, melanoma corioideo, desprendimiento de retina crónico, incontinencia pigmentaria y retinitis pigmentosa.

También se describe un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con diabetes en un paciente; tratar o prevenir la retinopatía del prematuro en un paciente; o tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con la neovascularización en el ojo de un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto de Fórmula (A) o tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



Fórmula (A)

5 en donde,

X se selecciona de $-C(R^9)=C(R^9)-$, $-C=C-$, $-C(R^9)_2-O-$, $-C(R^9)_2-C(R^9)_2-$, $-C(R^9)_2-S-$, $-C(R^9)_2-S(O)_2-$ o $-C(R^9)_2-NR^9-$;
Y se selecciona de:

- 10 a) carbociclilo sustituido o no sustituido, opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, halógeno, -OH o alcoxi C₁-C₄;
b) carbociclilalquilo sustituido o no sustituido, opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, halógeno, -OH o alcoxi C₁-C₄;
15 c) aralquilo sustituido o no sustituido, opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, halógeno, -OH o alcoxi C₁-C₄; o
d) alquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, opcionalmente sustituido con halógeno, -OH o alcoxi C₁-C₄;

R¹ es hidrógeno y R² es hidroxilo; o R¹ y R² forman un oxo;

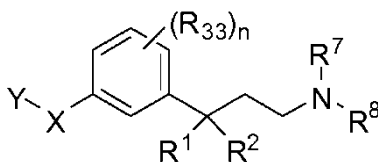
R⁷ es hidrógeno;

20 R⁸ es hidrógeno o CH₃;

cada R⁹ independientemente hidrógeno, o alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido;

cada R³³ se selecciona independientemente de halógeno o alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, y n es 0, 1, 2, 3 o 4.

25 La presente invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de la retinopatía diabética proliferativa en un paciente que lo necesita, en el que el compuesto tiene la estructura de Fórmula (A):



Fórmula (A)

30 en donde,

X es $-C(R^9)_2-O^*$, en donde el enlace indicado con el asterisco está unido al anillo de fenilo;

35 Y se selecciona de:

- a) carbociclilo sustituido o no sustituido, opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, halógeno, -OH o alcoxi C₁-C₄; y
b) alquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, opcionalmente sustituido con halógeno, -OH o alcoxi C₁-C₄;

40 R¹ es hidrógeno y R² es hidroxilo;

R⁷ es hidrógeno;

R⁸ es hidrógeno o CH₃;

cada R⁹ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido;

45 cada R³³ se selecciona independientemente de halógeno o alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido; y n es 0, 1 o 2; o tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

También se describe el método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con diabetes en un paciente; tratar o prevenir la retinopatía del prematuro en un paciente; o tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con la neovascularización en el ojo de un paciente en el que n es 0, 1 o 2.

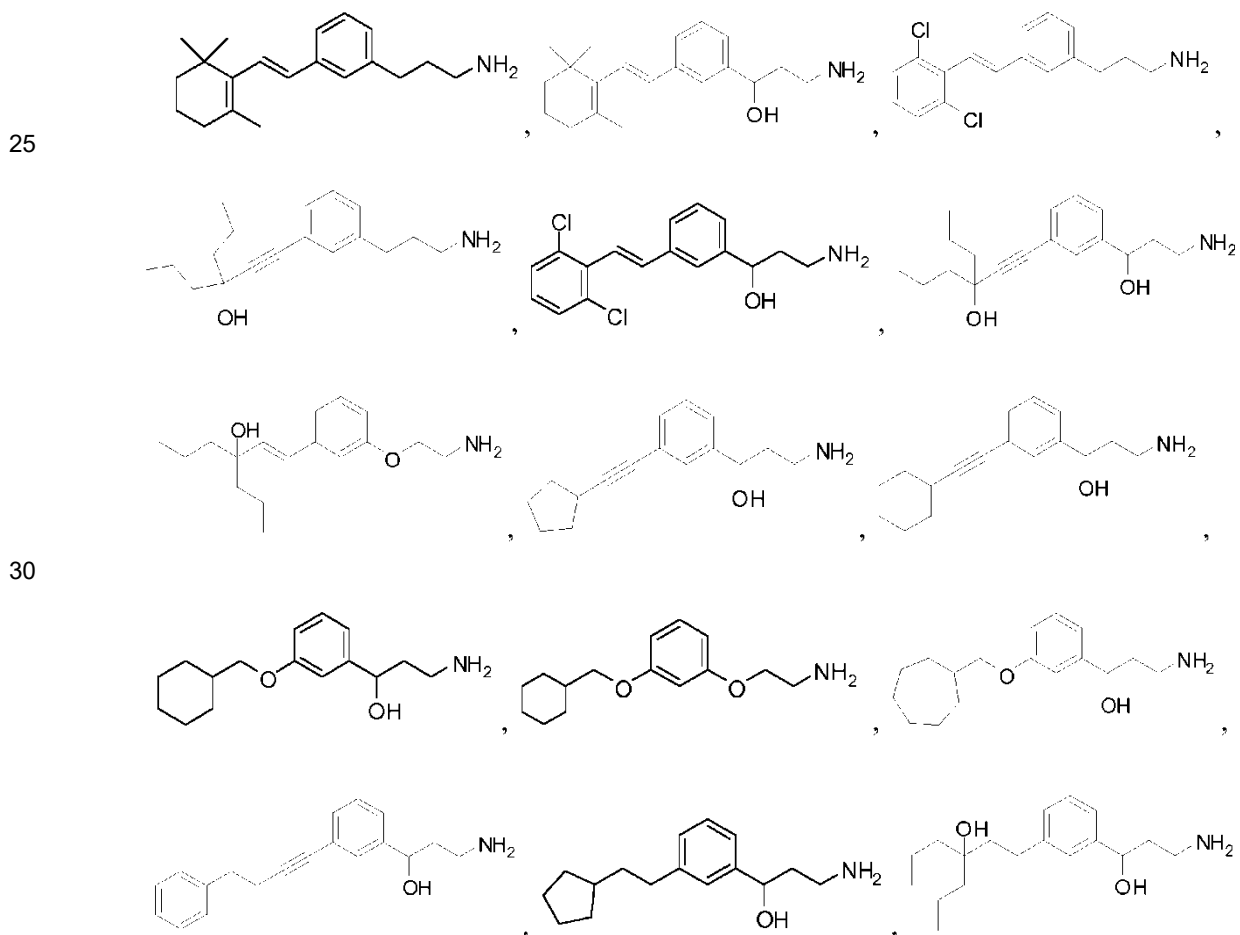
También se describe el método en donde X es $-C(R^9)=C(R^9)-$. Otro caso proporciona el método en donde X es $-C\equiv C-$. Otro caso proporciona el método en el que X es $-C(R^9)_2-O-$. Otro caso proporciona el método en el que X es $-C(R^9)_2-C(R^9)_2-$. Otro caso proporciona el método en el que X es $-C(R^9)_2-S-$. Otro caso proporciona el método en el que X es $-C(R^9)_2-S(O)_2-$. Otro caso proporciona el método en el que X es $-C(R^9)_2-NR^9-$.

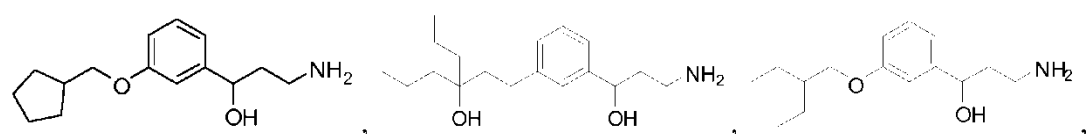
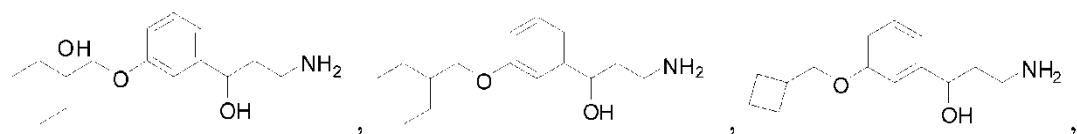
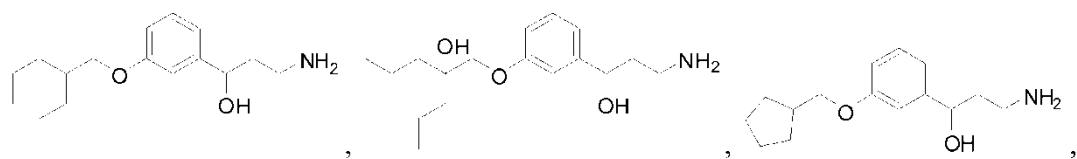
5 También se describe un método en el que Y es carbociclilo sustituido o no sustituido, o alquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido. Otro caso proporciona el método en donde Y es carbociclilo sustituido o no sustituido. Otro caso proporciona el método en el que el carbociclilo sustituido o no sustituido es un anillo de 4, 5, 6, o 7 miembros sustituido o no sustituido. Otro caso proporciona el método en donde el carbociclilo sustituido o no sustituido es un anillo de 6 miembros. Otro caso proporciona el método en el que el anillo de 6 miembros sustituido o no sustituido es un ciclohexilo sustituido o no sustituido. Otro caso proporciona el método en el que el anillo de 6 miembros sustituido o no sustituido es un ciclohexilo sustituido o no sustituido y X es -C(R⁹)₂-O-.

10 También se describe un método en el que Y es alquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido. Otro caso proporciona el método en el que el alquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido es un alquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido. Otro caso proporciona el método en el que el alquilo C₃-C₆ sustituido está sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₂. Otro caso proporciona el método en el que el alquilo C₃-C₆ sustituido es -CH₂CH₂CH₂OCH₃.

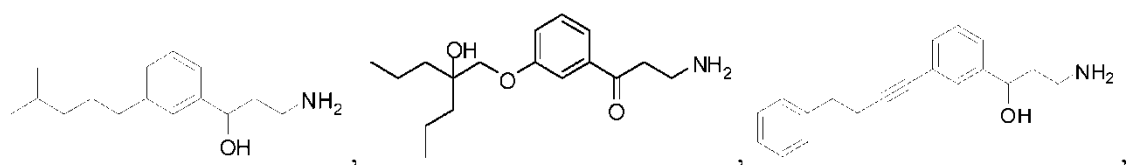
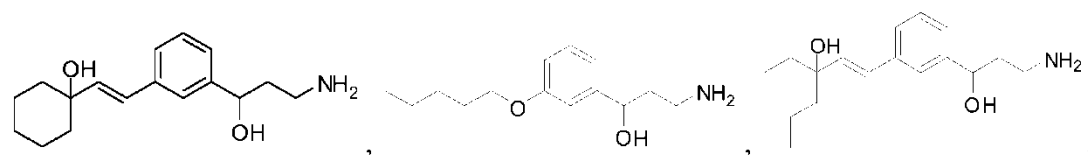
15 También se describe el método en el que R¹ es hidrógeno y R² es hidroxilo. Otro caso proporciona el método en el que R¹ y R² forman un oxo. Otro caso proporciona el método en el que R⁸ es hidrógeno. Otro caso proporciona el método en el que R⁸ es metilo. Otro caso proporciona el método en el que R¹ es hidrógeno, R² es hidroxilo y X es -C(R⁹)₂-O-.

20 También se describe un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con diabetes en un paciente; tratar o prevenir la retinopatía del prematuro en un paciente; o tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con la neovascularización en el ojo de un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto o tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seleccionado entre:

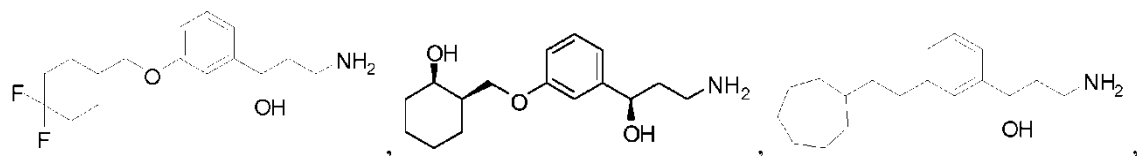
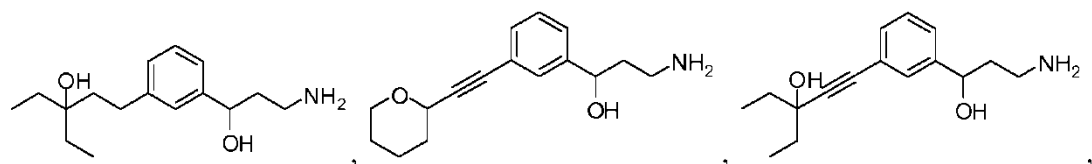
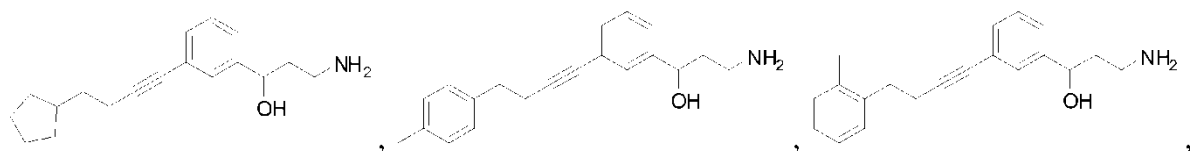




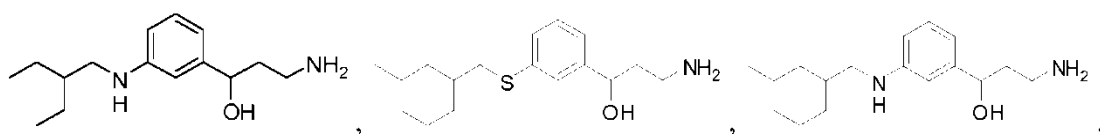
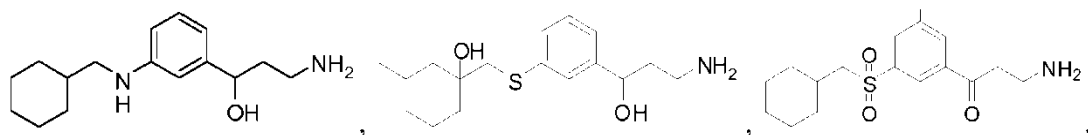
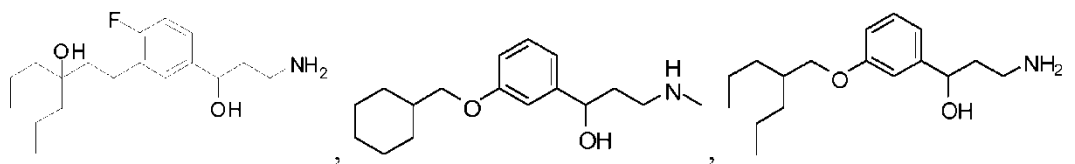
5



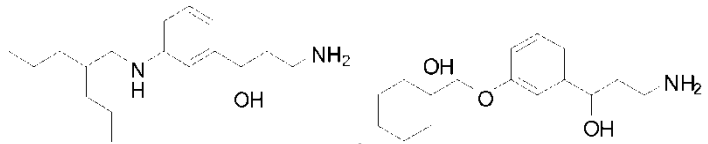
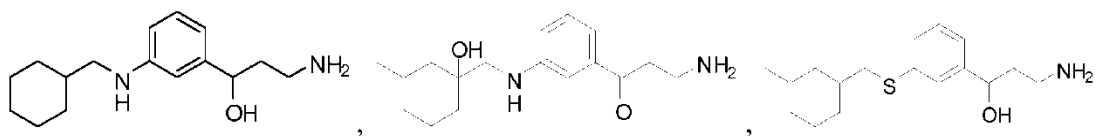
10



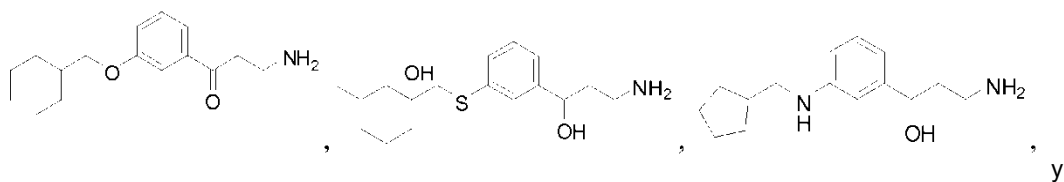
15



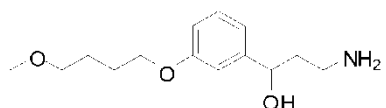
5



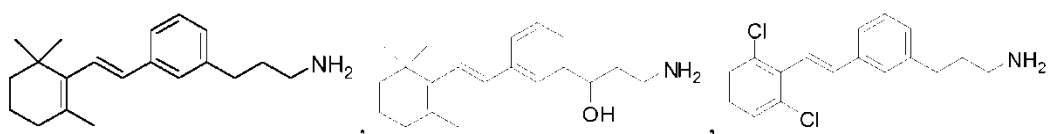
10



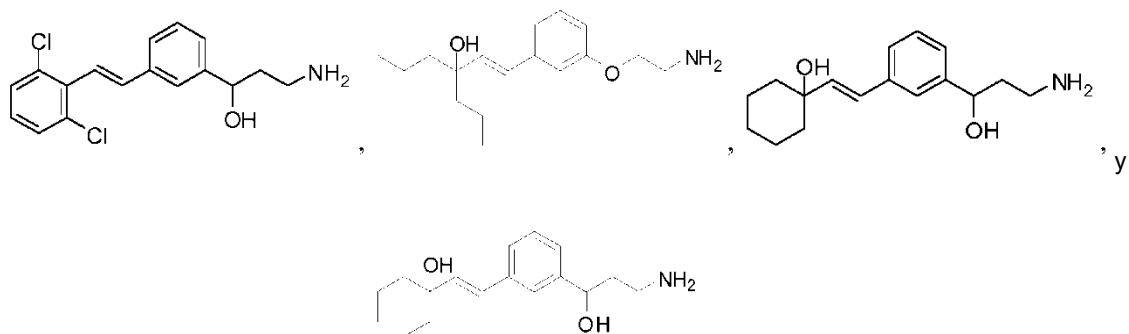
y



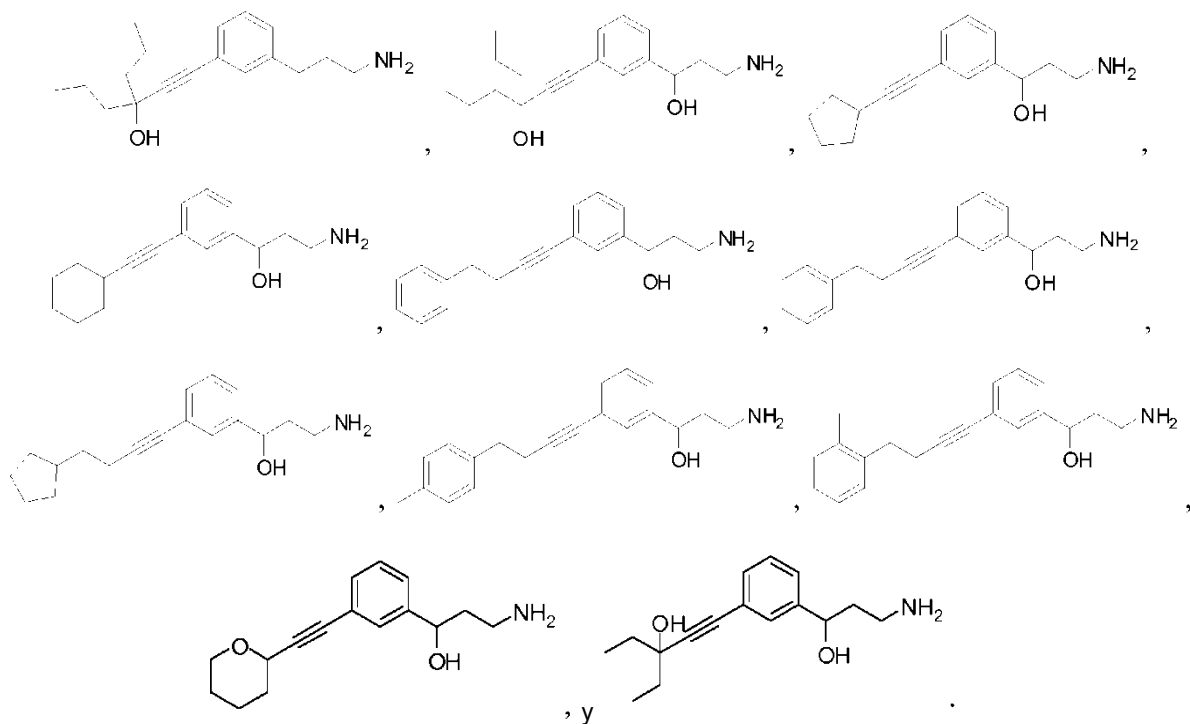
15 También se describe el método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con diabetes en un paciente; tratar o prevenir la retinopatía del prematuro en un paciente; o tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con la neovascularización en el ojo de un paciente, en donde la composición comprende un compuesto, o estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seleccionado entre:



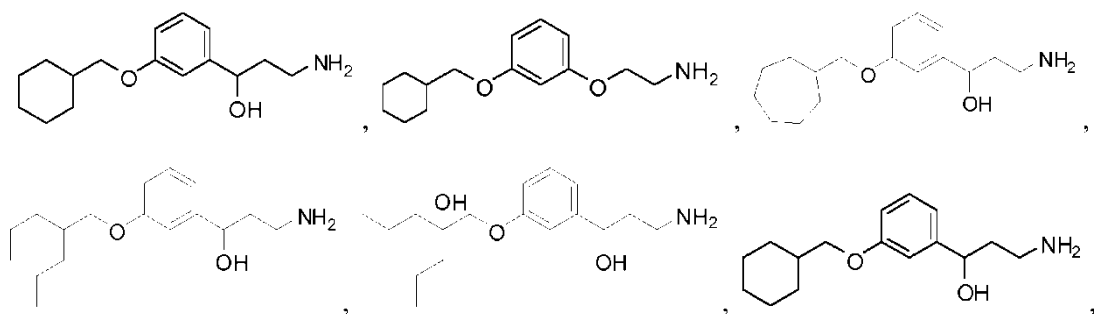
20

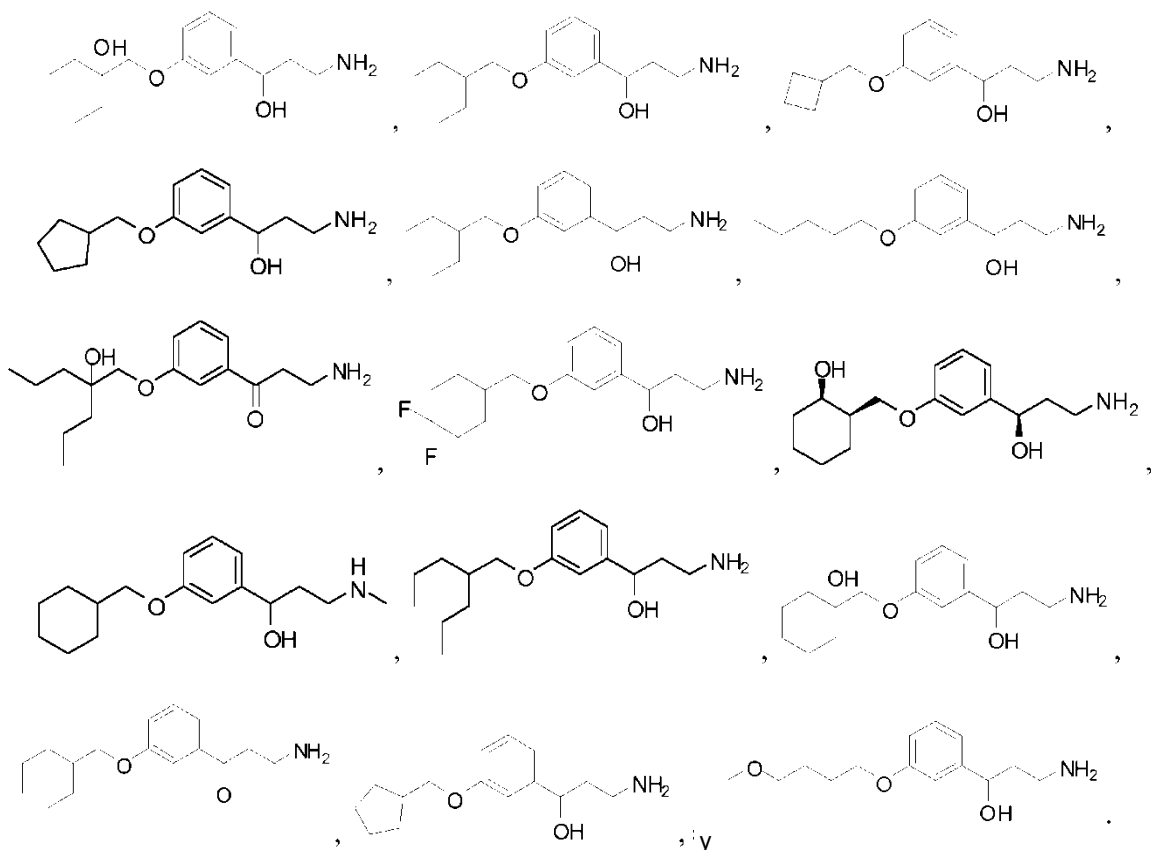


También se describe el método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con diabetes en un paciente; tratar o prevenir la retinopatía del prematuro en un paciente; o tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con la neovascularización en el ojo de un paciente en el que la composición comprende un compuesto o estereoisómero, N-óxido o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seleccionado entre:

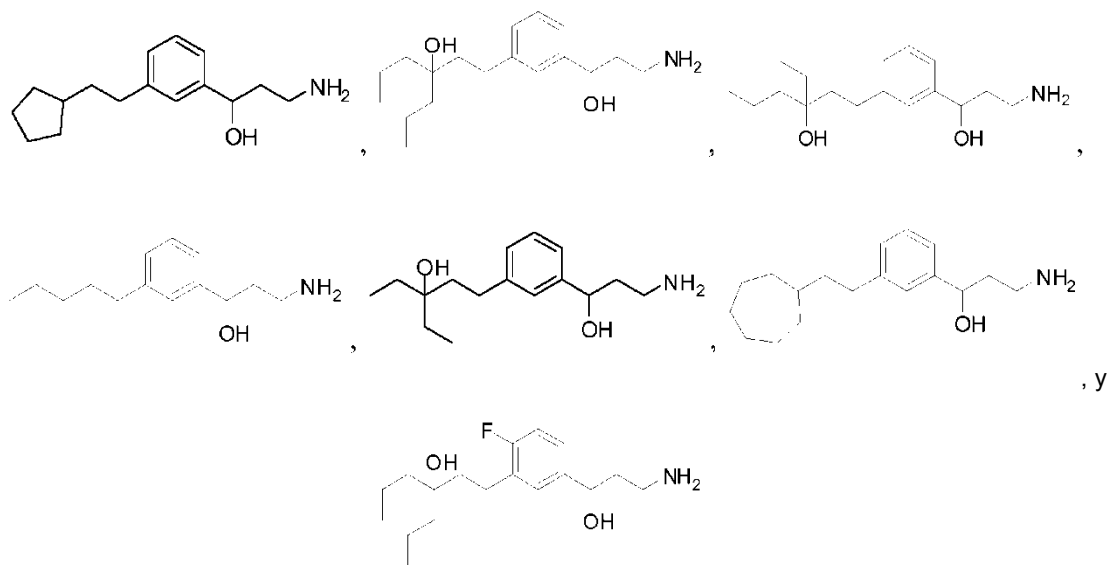


También se describe el método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con diabetes en un paciente; tratar o prevenir la retinopatía del prematuro en un paciente; o tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con la neovascularización en el ojo de un paciente en el que la composición comprende un compuesto o tautómero, estereoisómero, N-óxido o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seleccionado entre:

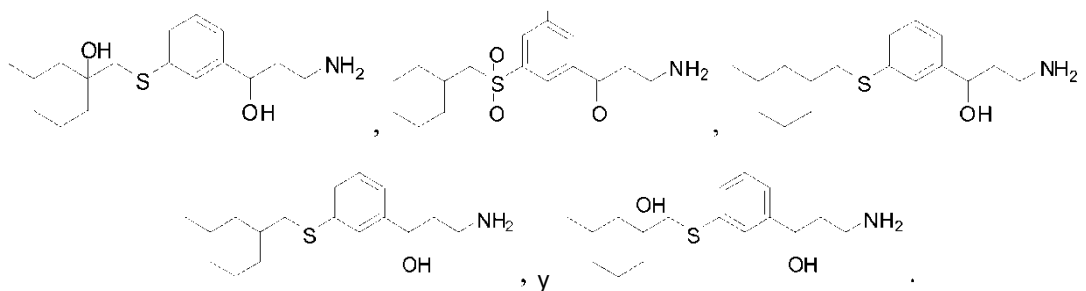




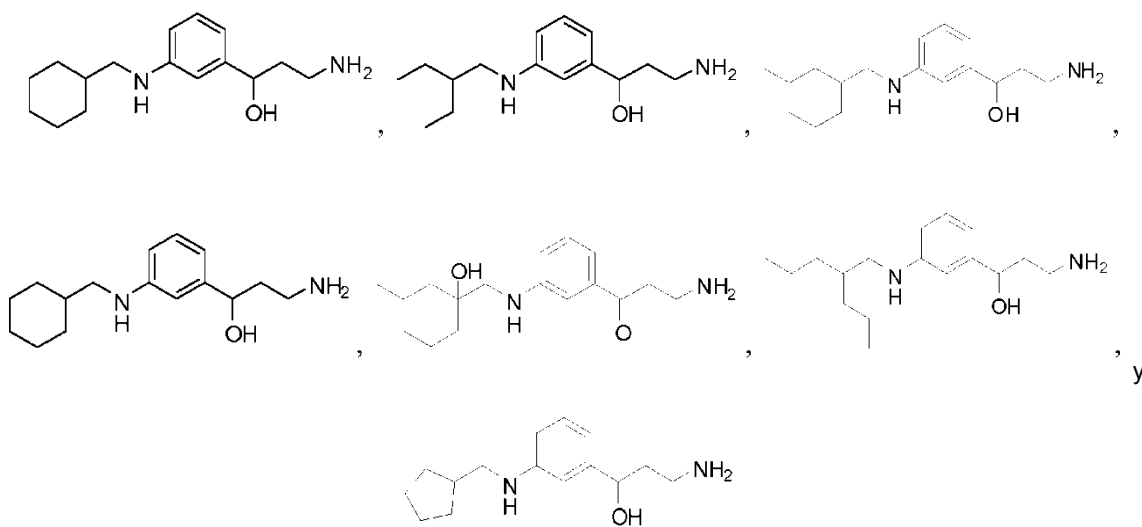
También se describe el método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con diabetes en un paciente; tratar o prevenir la retinopatía del prematuro en un paciente; o tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con la neovascularización en el ojo de un paciente en el que la composición comprende un compuesto o estereoisómero, N-óxido o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seleccionado entre:



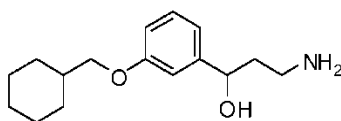
Otro caso proporciona el método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con diabetes en un paciente; tratar o prevenir la retinopatía del prematuro en un paciente; o tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con la neovascularización en el ojo de un paciente en el que la composición comprende un compuesto o tautómero, estereoisómero, N-óxido o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seleccionado entre:



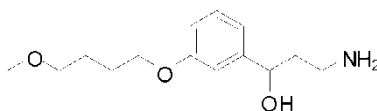
- 5 Otro caso proporciona el método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con diabetes en un paciente; tratar o prevenir la retinopatía del prematuro en un paciente; o tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con la neovascularización en el ojo de un paciente en el que la composición comprende un compuesto o tautómero, estereoisómero, N-óxido o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seleccionado entre:



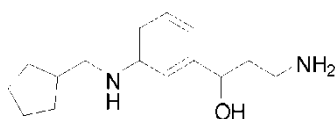
- Otro caso proporciona el método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con diabetes en un paciente; tratar o prevenir la retinopatía del prematuro en un paciente; o tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con la neovascularización en el ojo de un paciente en el que la composición comprende un compuesto o estereoisómero, N-óxido o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que tiene la estructura:



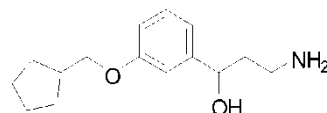
- Otro caso proporciona el método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con diabetes en un paciente; tratar o prevenir la retinopatía del prematuro en un paciente; o tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con la neovascularización en el ojo de un paciente en el que la composición comprende un compuesto, estereoisómero, N-óxido o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que tiene la estructura:



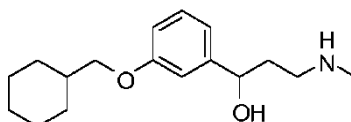
- Otro caso proporciona el método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con diabetes en un paciente; tratar o prevenir la retinopatía del prematuro en un paciente; o tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con la neovascularización en el ojo de un paciente en el que la composición comprende un compuesto o estereoisómero, N-óxido o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que tiene la estructura:



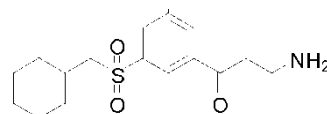
Otro caso proporciona el método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con diabetes en un paciente; tratar o prevenir la retinopatía del prematuro en un paciente; o tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con la neovascularización en el ojo de un paciente en el que la composición comprende un compuesto o estereoisómero, N-óxido o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que tiene la estructura:



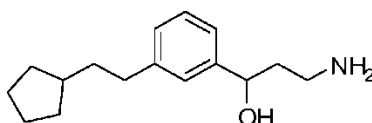
Otro caso proporciona el método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con diabetes en un paciente; tratar o prevenir la retinopatía del prematuro en un paciente; o tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con la neovascularización en el ojo de un paciente en el que la composición comprende un compuesto o estereoisómero, N-óxido o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que tiene la estructura:



Otro caso proporciona el método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con diabetes en un paciente; tratar o prevenir la retinopatía del prematuro en un paciente; o tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con la neovascularización en el ojo de un paciente en el que la composición comprende un compuesto o estereoisómero, N-óxido o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que tiene la estructura:



Otro caso proporciona el método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con diabetes en un paciente; tratar o prevenir la retinopatía del prematuro en un paciente; o tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con la neovascularización en el ojo de un paciente en el que la composición comprende un compuesto o estereoisómero, N-óxido o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que tiene la estructura:



Otro caso proporciona el método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con diabetes en un paciente; tratar o prevenir la retinopatía del prematuro en un paciente; o tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con la neovascularización en el ojo de un paciente en el que la composición se administra al paciente por vía oral. Otro caso proporciona el método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con diabetes en un paciente; tratar o prevenir la retinopatía del prematuro en un paciente; o tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con la neovascularización en el ojo de un paciente, en el que la composición se administra una vez al día. Otro caso proporciona el método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con diabetes en un paciente; tratar o prevenir la retinopatía del prematuro en un paciente; o tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con la neovascularización en el ojo de un paciente, en donde el tratamiento da como resultado una mejora de la visión central en el paciente.

Otro caso proporciona el método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con diabetes en un paciente; tratar o prevenir la retinopatía del prematuro en un paciente; o tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con la neovascularización en el ojo de un paciente que comprende además administrar uno o más regímenes terapéuticos adicionales. Otro caso proporciona el método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con diabetes en un paciente; tratar o prevenir la retinopatía del prematuro en un paciente; o tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con la neovascularización en el ojo de un paciente en el que dicho uno o más regímenes terapéuticos es la terapia con láser, crioterapia, angiografía con fluoresceína, vitrectomía, corticoesteroides, tratamiento del factor de crecimiento endotelial anti-vascular (VEGF), vitrectomía por edema

macular diabético difuso persistente, vitreólisis farmacológica en el tratamiento de la retinopatía diabética, fibratos, bloqueadores del sistema renina-angiotensina (ras), agonistas gamma del receptor activado por proliferador de peroxisomas, Anti-proteína quinasa C (PKC), trasplante de células de islotes, oligonucleótidos terapéuticos, hormona de crecimiento y factor de crecimiento de insulina (IGF, por sus siglas en inglés), control de factores sistémicos o una combinación de los mismos.

Otro caso proporciona el método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con diabetes en un paciente en el que la enfermedad o trastorno oftálmico asociado con diabetes es la retinopatía diabética. Otro caso proporciona el método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con diabetes en un paciente en el que la enfermedad o trastorno oftálmico asociado con diabetes es la retinopatía diabética no proliferativa. Otro caso proporciona el método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con diabetes en un paciente en el que la enfermedad o trastorno oftálmico asociado con diabetes es la retinopatía diabética proliferativa. Otro caso proporciona el método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con diabetes en un paciente en el que la enfermedad o trastorno oftálmico asociado con diabetes es la maculopatía diabética. Otro caso proporciona el método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con diabetes en un paciente en el que la enfermedad o trastorno oftálmico asociado con diabetes es el edema macular diabético. Otro caso proporciona el método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con diabetes en un paciente en el que la enfermedad o trastorno oftálmico asociado con diabetes es el glaucoma neovascular. Otro caso proporciona el método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con diabetes en un paciente en el que la enfermedad o trastorno oftálmico asociado con diabetes es la isquemia macular.

Breve descripción de los dibujos

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Se obtendrá una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención haciendo referencia a la siguiente descripción detallada que expone casos ilustrativos, en la que se utilizan los principios de la invención y los dibujos adjuntos de los cuales:

La **Figura 1** es un gráfico que representa la línea de tiempo para los Grupos 1-3 tal como se describe en el Ejemplo 3.

La **Figura 2** es un gráfico que representa la línea de tiempo para el Grupo 4 tal como se describe en el Ejemplo 3.

La **Figura 3** es un gráfico que representa la línea de tiempo para los Grupos 5-6 tal como se describe en el Ejemplo 3.

La **Figura 4A** representa el ciclo visual, que muestra la conversión bioquímica de los retinoides visualmente activos en la retina.

La **Figura 4B** ilustra un posible medio de acción de ACU-4429.

La **Figura 5** es un gráfico que representa los datos de la fase 1a de ACU-4429 de los perfiles farmacocinéticos orales medios (FC).

La **Figura 6** es un gráfico que representa la supresión de ERG de bastones de ACU-4429 de Fase 1a.

La **Figura 7** es un gráfico que representa los datos FC de la fase 1b.

La **Figura 8** proporciona la línea de tiempo para un experimento para probar si ACU-4935 redujo la regulación positiva de VEGF causada por condiciones hipóxicas.

La **Figura 9** es un gráfico que ilustra la expresión de proteínas VEGF causada por condiciones hipóxicas después del tratamiento con ACU-4935.

La **Figura 10** es un gráfico que ilustra los niveles de ARNm de VEGF causados por condiciones hipóxicas después del tratamiento con ACU-4935.

Figura 11: Perfiles de concentración media-tiempo para sangre o plasma (**Figura 11A**) o en tejido ocular (**Figura 11B**).

Figura 12: Radioperfiles de metabolitos a las 4 horas posteriores a la dosis el día 7 como se describe en el Ejemplo 10. La **Figura 12A** proporciona los resultados de plasma G4 M 4H del día 8. La **Figura 12B**, proporciona los resultados del epitelio pigmentado retiniano G3 M 4H.

La **Figura 13** es un gráfico que ilustra el porcentaje acumulado medio de la dosis radiactiva recuperada tal como se describe en el Ejemplo 10.

Figura 14: Los moduladores del ciclo visual (MCV), tales como ACU-4429 y ACU-4935, inhiben la cicloisomerasa visual, imitando así un estado de constituir fototransducción y disminuyendo la corriente de oscuridad.

Figura 15: Ilustra el protocolo para el tratamiento de 129 crías de ratón SvE (PO) con ACU-4429 y ACU-4935.

Las **Figuras 16A-16B** demuestran que los MCV inhiben la neovascularización. La **Figura 16A** representa la tinción con isolectina de preparaciones de retina de montaje plano. Las áreas neovasculares se delinean en rojo.

La **Figura 16B** es un histograma que compara el % de neovascularización en los diversos grupos de tratamiento.

Las **Figuras 16C-16F** demuestran que ACU-4429 inhibió la neovascularización y 11-cis-RAL de una manera dependiente de la dosis. Las **Figuras 16C y 16D** demuestran que ACU-4429 disminuyó las concentraciones de 11-cis-RAL en los ojos y, por lo tanto, actividad de la cicloisomerasa visual de forma dependiente de la dosis (DE50 0,88 mg/kg). La diferencia entre ACU-4429 y el vehículo fue estadísticamente significativa ($P < 0,01$). Las **Figuras 16E y 16F** demuestran que la neovascularización en los ojos izquierdos (medida en preparaciones de montaje plano teñidas con isolectina) disminuyó de una manera dependiente de la dosis con ACU-4429; esta disminución es significativa a 3,0 y 10,0 mg/kg, por comparación de ANOVA de 1 vía del los tratamientos con

vehículo (agua) al 21 % de O₂, vehículo (agua) al 75 % de O₂ y tratamientos ACU-4429.

La **Figura 17** es un diagrama de la retina neuronal y sus suministros vasculares (no a escala). Se indican las capas de la retina neuronal (célula ganglionar, plexiforme interna, nuclear interna, plexiforme externa, nuclear externa). El flujo sanguíneo a través de los vasos coroideos es rápido. La vasculatura retiniana, visible por oftalmoscopia, se encuentra entre las células ganglionares en la superficie vítrea de la retina y extiende las redes capilares profundamente en las capas del postreceptor. El calibre de las arteriolas retinianas se ajusta a las alteraciones en los niveles de oxígeno en la sangre ("autorregulación").

La **Figura 18** ilustra la curva de crecimiento logístico que muestra el contenido de rodopsina humana (Fulton et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., (1999) 40: 1878-1883) en función de la edad. La flecha indica la edad de inicio de la RDP en los recién nacidos prematuros (Palmer et al. Ophthalmology, (1991) 98:1628-1640).

La **Figura 19** es un modelo de rata de retinopatía del prematuro. (a) Imágenes de oftalmoscopia láser de barrido (SLO) obtenidas usando estimulación láser azul (488 nm) (Seeliger et al., Vision Res., (2005) 45: 3512-9) después de la inyección de fluoresceína en ratas control y RDP de 22 días de vida. (Las ratas pigmentadas se usan para facilitar la obtención de imágenes de SLO). La curvatura integrada de cada arteriola retiniana se expresa como una proporción de la media (CIA) en el control. El mayor valor de CIA para la rata con RDP refleja la mayor tortuosidad de sus arteriolas. La apariencia coroidea es similar en los fondos de control y de RDP. (b) Muestra de respuestas electrorretinográficas (ERG) a estímulos de campo completo en ratas control y de RDP. Ambas ratas se prueban con las mismas intensidades de destello, tal como se indica. Las líneas grises verticales indican el momento en que se presenta el destello.

La **Figura 20** ilustra las características del paradigma experimental. El oxígeno ambiente y el ciclo de luz estaban estrechamente controlados y sincronizados. La dosificación con MCV está diseñada para el direccionamiento a la fase de crecimiento rápido del aumento del desarrollo de la rodopsina en la retina (flechas). El área en el cuadro de línea discontinua indica las tres ventanas de prueba.

La **Figura 21** proporciona imágenes de la tinción con HyE de secciones en parafina (del ejemplo 7, la luz crónica induce la NVC). La capa nuclear externa es más delgada en secciones de ojos de animales tratados con luz y vehículo.

La **Figura 22** es un gráfico que representa el número de filas de núcleos en la capa nuclear externa en secciones de HyE de animales tratados con luz ambiente y 3000 lux más vehículo o ACU-4429. Los datos son la media $\pm$ EEM.

La **Figura 23** es un gráfico que representa el número de vasos que cruzan las capas/secciones.

Descripción detallada

La presente divulgación se refiere a compuestos para su uso para tratar la retinopatía diabética. Tal como se usa en el presente documento, La "retinopatía diabética" se refiere a los cambios en la retina debido a los cambios microvasculares observados en la diabetes. Los vasos sanguíneos que suministran oxígeno a la retina del ojo están dañados debido a los altos niveles de azúcar en la sangre a largo plazo (hiperglucemia). La enfermedad generalmente se desarrolla lentamente durante un período de meses pero con el tiempo, la retinopatía diabética puede empeorar y causar pérdida de visión. La retinopatía diabética generalmente afecta a ambos ojos. La retinopatía diabética progresa desde anomalías no proliferativas leves, caracterizadas por una mayor permeabilidad vascular, a retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) moderada y grave, caracterizada por cierre vascular, a la retinopatía diabética proliferativa (RDP), caracterizada por el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos en la retina y la superficie posterior del vítreo. El edema macular, caracterizado por engrosamiento de la retina de los vasos sanguíneos con fugas, se puede desarrollar en todas las etapas de la retinopatía. Además, condiciones tales como el embarazo, la pubertad, el control de glucosa en sangre, la hipertensión y la cirugía de cataratas pueden acelerar estos cambios.

La retinopatía diabética no proliferativa, la retinopatía diabética proliferativa y la maculopatía diabética son los tres tipos principales de retinopatía diabética.

Retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) se considera como la etapa temprana de la retinopatía y es la más común en los diabéticos. Los pequeños vasos sanguíneos en la retina se ven levemente afectados, pero pueden formar protuberancias (microaneurismas) y conexiones entre sí (anomalías microvasculares intrarretinianas) y/o pérdida de líquido (edema), depósitos de proteínas (exudados) y sangre (hemorragia). Otro signo típico de retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) es la presencia de parches blancos hinchados en la retina (exudados algodonosos). Estos cambios pueden ocurrir en cualquier parte de la retina, incluyendo la mácula.

Hay tres etapas de la retinopatía diabética no proliferativa que se detallan a continuación:

(1) Retinopatía diabética no proliferativa leve: En esta primera etapa, puede darse al menos un microaneurisma. Los microaneurismas son pequeñas áreas de hinchazón en forma de globo en los vasos sanguíneos de la retina.

(2) Retinopatía diabética no proliferativa moderada: A medida que la enfermedad progresa, se bloquean algunos vasos sanguíneos que nutren la retina.

(3) Retinopatía diabética no proliferativa severa: Muchos más vasos sanguíneos están bloqueados, privando a varias áreas de la retina del suministro de sangre. Estas áreas de la retina envían señales al cuerpo para que

crezcan nuevos vasos sanguíneos para alimentarse.

La retinopatía diabética no proliferativa no debe causar ningún problema al paciente, ya que la visión permanece normal mientras la mácula no se vea afectada. Sin embargo, como los síntomas de la retinopatía diabética generalmente no son visibles en esta etapa, se recomienda que se realicen exámenes oculares de detección de retina regularmente para controlar los signos de progresión a etapas más graves de la retinopatía.

Retinopatía diabética proliferativa (RDP): Esta etapa se produce después de una retinopatía diabética no proliferativa grave y se caracteriza por el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos anómalos en el ojo. Cuando la diabetes hace que los vasos sanguíneos se bloqueen, partes del ojo y la retina desarrollan isquemia, a medida que se privan de oxígeno y nutrientes. El ojo intenta responder a esta afección, haciendo crecer un nuevo suministro de sangre a las áreas privadas de oxígeno. Desafortunadamente, en cambio, se forman nuevos vasos sanguíneos frágiles que sangran fácilmente. Este proceso se llama neovascularización. Estos nuevos vasos sanguíneos anómalos crecen en el lugar equivocado en la superficie de la retina y dentro del gel vítreo. La hemorragia vítrea ocurre cuando estos nuevos vasos sanguíneos sangran en la cavidad vítrea. La sangre bloquea la luz que ingresa al ojo para que no llegue a la retina. La cantidad de pérdida de visión puede ser leve a severa, y depende de la cantidad de sangre en el ojo. La visión puede mejorar lentamente a medida que la hemorragia desaparece gradualmente durante varios meses.

Los vasos nuevos anómalos también causan la formación de tejido cicatricial que tira de la retina y puede provocar un desprendimiento de retina por tracción. El desprendimiento de retina puede afectar a cualquier parte de la retina. Si afecta a la mácula, el paciente puede perder su visión central y solo se puede tratar con cirugía.

Maculopatía diabética: La maculopatía diabética es la causa más común de pérdida visual en la diabetes. Ocurre cuando la mácula se ve afectada por los cambios de retinopatía causados por la diabetes. La mácula se encuentra en el centro de la retina y es importante para la visión central y para ver los detalles finos con claridad. Por lo tanto, la visión central y la capacidad de ver detalles se verán afectadas en los pacientes que desarrollan maculopatía diabética. Por ejemplo, las personas afectadas pueden tener dificultades para reconocer rostros a la distancia o para leer letras pequeñas. La cantidad de pérdida de visión puede ser leve a severa. Sin embargo, incluso en los peores casos, la visión periférica (lateral) que permite que el individuo se mueva en casa y afuera no se verá afectada.

La retinopatía diabética (RD) es un trastorno ocular caracterizado por una angiogénesis excesiva que se desarrolla en la diabetes debido al engrosamiento de las membranas basales capilares y la falta de contacto entre los pericitos y las células endoteliales de los capilares. La pérdida de pericitos aumenta la fuga de los capilares y conduce a la ruptura de la barrera sangre-retina. La retinopatía diabética es el resultado de cambios microvasculares en la retina. La muerte del pericito inducida por hiperglucemia y el engrosamiento de la membrana basal conducen a la incompetencia de las paredes vasculares. Estos daños cambian la formación de la barrera sangre-retina y también hacen que los vasos sanguíneos retinianos se vuelvan más permeables. Los vasos sanguíneos pequeños, como los del ojo, son especialmente vulnerables al control deficiente del azúcar en la sangre (glucosa en la sangre). Una acumulación excesiva de glucosa y/o fructosa daña los pequeños vasos sanguíneos de la retina. El edema macular también puede desarrollarse cuando los vasos sanguíneos dañados pierden líquido y lípidos en la mácula. Estos fluidos hacen que la mácula se hinche, lo que emborrona la visión. Este daño también da como resultado una falta de oxígeno en la retina.

A medida que la enfermedad progresa, la falta de oxígeno en la retina estimula la angiogénesis a lo largo de la retina y en el humor vítreo transparente y gelatinoso que llena el interior del ojo. Sin tratamiento oportuno, estos nuevos vasos sanguíneos pueden sangrar, generar visión nublada y destruir la retina. La proliferación fibrovascular también puede causar desprendimiento de retina traccional. Los nuevos vasos sanguíneos también pueden crecer en el ángulo de la cámara anterior del ojo y causar glaucoma neovascular.

La pérdida de visión por maculopatía diabética ocurre de 2 maneras.

El **Edema macular diabético (EMD)** es la hinchazón y el engrosamiento de la mácula. Esto se debe a la fuga de líquido de los vasos sanguíneos de la retina en la mácula. La visión se vuelve borrosa porque la estructura y la función de las células fotorreceptoras maculares se altera. La pérdida de visión por edema macular se puede controlar con láser e inyecciones en el globo ocular.

La isquemia macular ocurre cuando se cierran los pequeños vasos sanguíneos de la retina (capilares) hacia la mácula. La visión se vuelve borrosa porque la mácula no recibe suficiente suministro de sangre para que funcione correctamente. Desafortunadamente, no existen tratamientos eficaces para la isquemia macular. El edema macular se debe a la fuga de líquido de los vasos sanguíneos de la retina. Los exudados duros son los depósitos amarillentos que se ven en la retina. Son causados por fugas de material proteico.

Las siguientes afecciones médicas son algunas de las posibles causas de la retinopatía diabética.

Diabetes: La hiperglucemia prolongada (niveles altos de glucosa en sangre) afecta a la anatomía y a la función de

los capilares retinianos. El exceso de glucosa se convierte en sorbitol cuando se desvía a vías metabólicas alternativas. El sorbitol lleva a la muerte o disfunción de los pericitos de los capilares retinianos. Esto debilita las paredes capilares permitiendo la formación de microaneurismas, que son los primeros signos de retinopatía diabética. Las paredes capilares débiles también pueden ser responsables del aumento de la permeabilidad y los exudados. Debido a la predisposición al aumento de la agregación y adhesión de plaquetas (formación de coágulos sanguíneos) como resultado de la diabetes, la circulación capilar se vuelve lenta o incluso totalmente afectada por una oclusión. Esto también puede contribuir al desarrollo de la retinopatía diabética.

Diabetes tipo 1 y tipo 2: Los individuos diagnosticados con diabetes tipo 1, se consideran insulín dependientes, ya que requieren inyecciones u otros medicamentos para suministrar la insulina que el cuerpo no puede producir por sí solo. Debido a la falta de insulina, el azúcar en la sangre no está regulado y los niveles son demasiado altos. Las personas con diabetes tipo 2 se consideran no insulín dependientes o resistentes a la insulina. Las personas afectadas con este tipo de diabetes, producen suficiente insulina pero el cuerpo no puede hacer un uso adecuado de ella. El cuerpo luego lo compensa produciendo aún más insulina, que puede causar un aumento anómalo que acompaña a los niveles de azúcar en la sangre. Todas las personas con diabetes tipo I (inicio juvenil) y diabetes tipo II (inicio adulto) corren el riesgo de desarrollar retinopatía diabética. Sin embargo, las personas con diabetes tipo 1 tienen más probabilidades de causar retinopatía en comparación con la diabetes tipo 2.

Diabetes mellitus tipo 1 y Diabetes mellitus tipo 2: Las personas con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 tienen un mayor riesgo de desarrollar retinopatía diabética.

Alcohol excesivo: El alcohol si se usa hasta el extremo reduce los niveles de vitamina B12 y tiamina. Sin embargo, el consumo de alcohol por sí solo no está asociado con la retinopatía diabética, el consumo de calorías vacías del alcohol hace que adherirse a una dieta para diabéticos restringida en calorías sea muy difícil y no está claro qué efecto tiene el alcohol moderado sobre la retinopatía.

La hipertensión y otros factores de riesgo vascular tales como la obesidad y la dislipidemia pueden influir en el inicio y la progresión de la retinopatía.

Colesterol alto: El colesterol puede exacerbar la retinopatía al endurecer los vasos sanguíneos de las arterias grandes y puede dañar los pequeños vasos sanguíneos del ojo.

La retinopatía, como lo demuestra la proteinuria y los niveles elevados de urea/creatinina, es un excelente predictor de la presencia de retinopatía.

Embarazo: Puede exacerbar la retinopatía existente, aunque probablemente no la cause directamente. Las mujeres con diabetes tienen un riesgo ligeramente mayor durante el embarazo. Se recomienda que todas las mujeres embarazadas con diabetes se realicen exámenes oculares dilatados cada trimestre para proteger su visión.

Insuficiencia renal: Asociada con la retinopatía diabética, aunque parece que la retinopatía diabética conduce a insuficiencia renal en lugar de *viceversa*.

Deleción del cromosoma 15q: Un trastorno cromosómico raro que implica la eliminación de material genético del brazo largo del cromosoma 15.

Se cree que la cirugía intraocular posiblemente puede aumentar el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

A menudo no hay síntomas en las primeras etapas de la retinopatía diabética no proliferativa. Los signos y síntomas de la retinopatía diabética se presentan comúnmente a medida que la enfermedad progresa hacia la retinopatía diabética avanzada o proliferativa. Los signos de diagnóstico de la retinopatía diabética incluyen uno más de los siguientes: cambios en los vasos sanguíneos; hinchazón de la retina (edema macular); depósitos pálidos en la retina; tejido nervioso dañado; apariencia visual de fugas de los vasos sanguíneos; pérdida de visión central o periférica; pérdida de visión temporal o permanente; desarrollo de un escotoma o sombra en el campo de visión; visión de manchas, borrosa, nublada o doble; dolor ocular; problemas de visión cercana no relacionados con la presbicia; manchas o cuerdas oscuras que flotan en la visión (flotadores); visión de color deteriorada; pérdida de la visión; un punto oscuro o ciego en la visión central; visión nocturna mala o reducida; dilatación venosa y anomalías microvasculares intrarretinianas; en la etapa avanzada de la retinopatía, crecen pequeños vasos sanguíneos a lo largo de la retina, en el humor vítreo claro y gelatinoso que llena el interior del ojo; daño nervioso (neuropatía) que afecta los músculos oculares que controlan los movimientos oculares; movimiento ocular involuntario (nistagmo); deterioro fluctuante y progresivo de la visión; edema macular; isquemia macular; desprendimiento de retina por tracción; pérdida de visión repentina, severa e indolora; aumento de la permeabilidad vascular, que lleva a edema; proliferación de células endoteliales; destellos de luz (fotopsias) o defectos en el campo de visión; presencia de vasos sanguíneos anómalos en el iris (rubeosis o nvi), catarata (asociada con diabetes) y células vítreas (sangre en las células vítreas o pigmentadas si hay un desprendimiento de retina con formación de agujeros); microaneurismas: debilitamiento físico de las paredes capilares que los predispone a fugas; exudados duros; precipitados de lipoproteínas/otras proteínas que se escapan de los vasos sanguíneos de la retina; hemorragias: ruptura de

capilares debilitados, que aparecen como pequeños puntos/manchas más grandes o hemorragias de 'llama' que siguen a lo largo de haces de fibras nerviosas en capas retinianas superficiales (la hemorragia surge de arteriolas más grandes y más superficiales); exudados algodonosos: acumulación de restos axonales debido a un metabolismo axonal deficiente en los márgenes de los infartos isquémicos; y neovascularización: un intento (por

5 retina sana residual) de revascularizar el tejido retiniano hipóxico.

La presente divulgación también se refiere a los métodos de uso de compuestos de modulación del ciclo visual (MCV) para tratar la retinopatía del prematuro (RDP). El trabajo descrito en el presente documento proporciona la primera demostración de un efecto del tratamiento sistémico con un MCV no retinoide en una retinopatía en un ojo

10 inmaduro. Un elemento clave de este proceso es un alto contenido de O₂ cuando los sujetos son recién nacidos es el elemento clave. Los bebés prematuros se colocan en una atmósfera con alto contenido de oxígeno para apoyar la función pulmonar inmadura donde la alta concentración de oxígeno suprime el desarrollo normal de la vasculatura retiniana. Cuando el bebé vuelve al aire normal, la retina se vuelve isquémica debido a la vasculatura poco desarrollada. La isquemia desencadena la expresión de VEGF y la neovascularización. Véase, por ejemplo, la

15 Figura 4B. Los MCV funcionan aumentando la aporrodopsina que reduce la corriente oscura y, por lo tanto, el consumo de oxígeno.

En el presente documento se describen compuestos de MCV para el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos de la retina, y particularmente, compuestos de MCV para el tratamiento o la prevención de enfermedades

20 o trastornos de la retina relacionados o que implican anomalías vasculares, tales como, por ejemplo, RDP. Los métodos descritos en el presente documento se refieren a la administración de los compuestos de MCV que modulan el ciclo visual.

Como sistema, la retina de los mamíferos está sujeta a enfermedades que afectan la interconexión equilibrada de la retina neuronal y la vasculatura que la nutre; la pérdida visual se produce cuando se altera este equilibrio. Las enfermedades tales como las degeneraciones de fotorreceptores que afectan principalmente a la retina neuronal también afectan a la vasculatura retiniana. Las enfermedades que se caracterizan clínicamente por anomalías en la vasculatura corioidea o retiniana, tales como RDP, también afectan a las neuronas retinianas. Todas estas afecciones implican trastornos isquémicos hipóxicos del tejido neuronal. Los fotorreceptores son células especializadas que tienen las demandas de oxígeno más altas de cualquier célula del cuerpo (Steinberg, R., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., (1987) 28: 1888-1903), que desempeña un papel en todas las enfermedades isquémicas hipóxicas de la retina.

25 En el desarrollo normal, a medida que los fotorreceptores de bastones se diferencian y comienzan a producir rodopsina (la molécula responsable de la captura de la luz); sus extraordinariamente altas demandas de oxígeno hacen que la retina sea hipóxica, impulsando el crecimiento de los vasos sanguíneos de la retina. Sin embargo, en la RDP, el oxígeno suplementario administrado para el cuidado cardiopulmonar agudo del bebé prematuro hace que la retina sea hiperóxica, interrumpiendo el crecimiento vascular normal y dejando la retina periférica avascular. Al cesar el oxígeno suplementario, la retina periférica se vuelve hipóxica. La hipoxia provoca una cascada molecular que

35 conduce a la formación de vasos sanguíneos retinianos anómalos que se utilizan clínicamente para diagnosticar la RDP. A pesar de que un bebé prematuro está sujeto a oxígeno ambiental alto, los pulmones inmaduros y otras complicaciones médicas a menudo conducen a fluctuaciones en el oxígeno en la sangre y, por consiguiente, a episodios tanto de hipoxia como de hiperoxia en la retina que afectan a los fotorreceptores sensibles. La retina neuronal en desarrollo y su vasculatura están bajo control molecular cooperativo, y las anomalías vasculares de la RDP están relacionadas con la función de la retina neuronal. Estudios recientes han descubierto que el grado de disfunción de los bastones en la RDP ayuda a predecir el grado de anomalía observado en la vasculatura retiniana, pero el grado de anomalía observado en la vasculatura retiniana puede no ayudar a predecir el grado de disfunción de los bastones en la RDP. Por lo tanto, los bastones causan RDP.

50 Tal como se usa en el presente documento, una "retina inmadura" se refiere a una retina de un bebé prematuro o una retina de morfología/función similar a la de una retina infantil prematura. Una retina inmadura se puede caracterizar por la presencia de vasos sanguíneos poco desarrollados o desorganizados con o sin la presencia de tejido cicatricial. En general, un bebé prematuro humano nace a las 37 semanas de gestación o antes. En cambio, el término "madurez retiniana" se refiere a una retina de un bebé a término o una retina de morfología/función similar a la de un bebé a término.

Tal como se usa en el presente documento, las frases "reduce la demanda de energía de los bastones" o "suprime la demanda de energía de los bastones" se refieren a una reducción en la demanda de oxígeno de una célula de bastón de al menos el 10 %; preferentemente, la reducción de la demanda de oxígeno de una célula de bastón es de

60 al menos el 20 %, al menos el 30 %, al menos el 40 %, al menos el 50 %, al menos el 60 %, al menos el 70 %, al menos el 80 %, al menos el 90 % o más. En general, se prefiere que la demanda de oxígeno de una célula de bastón se mantenga por debajo del nivel necesario para inducir la angiogénesis patológica (es decir, crecimiento de vasos sanguíneos) o anomalías vasculares.

65 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "anomalías vasculares" se usa para referirse a un nivel anómalo o patológico de crecimiento de los vasos sanguíneos vasculares (por ejemplo, angiogénesis) o morfología

(por ejemplo, tortuosidad) que no permite el desarrollo adecuado de la retina a la "madurez retiniana" tal como se usa ese término en el presente documento. Un experto en la materia puede titular la cantidad de agente administrado o el momento de la administración para mantener el crecimiento y la morfología de los vasos sanguíneos por debajo del crecimiento patológico de los vasos sanguíneos según lo evaluado, por ejemplo, Análisis de flujo sanguíneo con láser doppler. En un caso alternativo, el nivel de tortuosidad de los vasos sanguíneos de la retina se utiliza para evaluar el grado de morfología y/o crecimiento patológico de los vasos sanguíneos. Los métodos para medir la tortuosidad se describen adicionalmente en el presente documento.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "oxígeno suplementario" se refiere a una concentración de oxígeno superior a la del aire ambiente (es decir, alrededor del 20-21%) que es necesario para mantener los niveles de oxígeno en sangre en un sujeto al nivel deseado. En general, el oxígeno suplementario se suministra en un entorno clínico para mantener un nivel de oxígeno en la sangre del 100 % según lo evaluado utilizando, por ejemplo, monitoreo transcutáneo de oxígeno. Monitorear los niveles de oxígeno en la sangre y alterar el nivel de "oxígeno suplementario" para mantener, por ejemplo, un nivel de oxígeno en sangre del 100 % es un procedimiento estándar en un entorno clínico (por ejemplo, una unidad de cuidados intensivos neonatales) y es bien conocido por los expertos en la técnica de la medicina.

Enfermedades vasculares y neuronales de la retina

A pesar de los avances en el tratamiento médico de las enfermedades neovasculares de la retina, tales como la retinopatía del prematuro (RDP), las enfermedades neurovasculares retinianas siguen siendo la principal causa de ceguera en todo el mundo.

Para la RDP, el tratamiento actual es la fotocoagulación de la vasculatura periférica, que conlleva sus propias consecuencias negativas y enfoques experimentales como el tratamiento con productos farmacéuticos antiangiogénicos, que tienen eficacia desconocida. Debido a que los fotorreceptores de bastones son únicos para el ojo y tienen una de las demandas de oxígeno más altas de cualquier célula del cuerpo, pueden desempeñar un papel en las enfermedades hipóxicas isquémicas de la retina neovascular (Arden et al., Br J Ophthalmol (2005) 89:764; y Fulton et al., Doc Ophthalmol, (2009) 118(1):55-61). Los modelos de rata de RDP proporcionan un sistema *in vivo* en el que se puede estudiar y manipular la relación de los fotorreceptores con la vasculatura retiniana.

La función retiniana anómala es una característica de las enfermedades retinianas neovasculares. (Fulton et al., Doc Ophthalmol, (2009) 118(1):55-61). La pérdida de visión en la retinopatía neovascular se debe a anomalías de los vasos sanguíneos y la gravedad de la disfunción retiniana de por vida que persiste después de que se resuelven las anomalías de los vasos sanguíneos está relacionada con la gravedad de la enfermedad vascular antecedente (Fulton et al., Arch Ophthalmol (2001) 119:499). Los datos de modelos de RDP en ratas, sin embargo, muestran que la disfunción de los fotorreceptores de bastones precede a las anomalías vasculares por las cuales la RDP se define convencionalmente y predice su gravedad (Reynaud y Dorey, Invest Ophthalmol Vis Sci (1994) 35:3169; Akula, Invest Ophthalmol Vis Sci (2007) 48: 4351). Las anomalías en la morfología vascular son el criterio diagnóstico principal de la RDP; sin embargo, La RDP es principalmente un trastorno de la retina neuronal con anomalías vasculares secundarias. La aparición de las anomalías vasculares que caracterizan la RDP aguda es coincidente con el alargamiento del desarrollo de los segmentos externos de los fotorreceptores de bastones y el aumento acompañante en el contenido retiniano de la rodopsina (Lutty et al., Mol Vis (2006) 12: 532; y Dembinska et al., Invest Ophthalmol Vis Sci (2002) 43:2481).

Fisiología y metabolismo de las células de bastones

Los bastones realizan tres procesos metabólicamente exigentes vinculados: generación de la corriente de oscuridad, mantenimiento del pigmento visual (el ciclo visual) y rotación del segmento externo, los cuales se producen de manera concomitante con el alargamiento del desarrollo de los segmentos externos del bastón (SEB) y el aumento del contenido de rodopsina del ojo. El mecanismo de transducción de señales de los bastones es fisiológicamente único. En la oscuridad, las bombas en el segmento interno del bastón (SIB) expulsan el sodio y otros cationes intrmitados a través de los canales cerrados de guanosina monofosfato cíclico (cGMP) en el SEB tan rápidamente que circula un volumen igual al citosol completo cada medio minuto (Hagins, et al., Proc Natl Acad Sci EE.UU. (1989) 86:1224). La cascada molecular iniciada por la captura de fotones por rodopsina después de un destello de luz y que conduce a una reducción de cGMP conduce a la corriente oscura a la descomposición siguiendo la forma de un Gaussiano retardado que puede describirse mediante una constante de amplificación intrínseca, A (Lamb y EPugh, J Physiol (1992) 449: 719; y Pugh y Lamb, Biochem Biophys Acta (1993) 1141:111).

Después de la captura de fotones, el cromóforo de la rodopsina (retinol) sufre un cambio isomérico que lo libera de la opsina e inicia la fototransducción. El cromóforo gastado se pasa del SEB al epitelio pigmentario de la retina (EPR), donde sufre una serie de transformaciones antes de volver al SEB a través de los procesos apicales del EPR como retinol nuevamente. Allí se une covalentemente a su lisina de sitio activo en opsina, volviendo a ser rodopsina nuevamente y completando el ciclo visual (R. R. Rando, Chem Rev (2001) 101:1881). La etapa limitante de la velocidad en el ciclo visual mediado por el complejo de la enzima isomerohidrolasa, RPE65 (Moiseyev et al., Proc Natl Acad Sci EE.UU. (2005) 102:12413). Otros subproductos de la fototransducción en los SEB se expulsan a

través de un proceso de desprendimiento circadiano de las puntas de los SEB; cada célula del EPR fagocita miles de discos desprendidos de 30-50 bastones incrustados cada día (R. W. Young, *J Cell Biol* (1967) 33:61). La regulación negativa controlada del ciclo visual mediante la inhibición dirigida de la actividad de RPE65 reduce el flujo de retinoides a través del complejo SEB/EPR; esto haría que los bastones fueran menos vulnerables a la agresión por la hiperoxia y la hipoxia (Wellard et al., *Vis Neurosci* (2005) 22:501) al reducir sus demandas metabólicas. También puede retrasar la fagocitosis y, por lo tanto, alargar los segmentos externos de los bastones.

Traslación de modelos animales a pacientes

Los fotorreceptores están ubicados cerca de la vasculatura coroidea. Las neuronas retinianas postreceptoras altamente organizadas forman capas que son suministradas por los vasos retinianos. Aunque la coroides es el principal suministro para los fotorreceptores, la degeneración de los fotorreceptores está, no obstante, asociada con la atenuación de las arteriolas retinianas (Hansen et al., *Vision Research*, 48(3):325-31 (2008)). Debido a que la capa de fotorreceptores es un sumidero de oxígeno tan extraordinario, aunque sin desear quedar ligado a teoría alguna, se presume que, a medida que los fotorreceptores degeneran, sus demandas metabólicas disminuyen y la vasculatura retiniana se atenúa como consecuencia de la menor necesidad crónica de oxígeno de la retina neuronal (Hansen et al., *Vision Research*, 48(3):325-31 (2008)).

Un vínculo estrecho entre los fotorreceptores y la red vascular retiniana es evidente en la retina en desarrollo. Las células postreceptoras se diferencian antes que los fotorreceptores, que son las últimas células de la retina en madurar. A medida que avanza la formación de segmentos externos de los bastones en un gradiente posterior al periférico, también lo hace la cobertura vascular. Por lo tanto, el desarrollo concurrente y cooperativo de los componentes neuronales y vasculares caracteriza la maduración retiniana normal. En lactantes pretérmino, la edad de inicio de la RDP es alrededor de la edad del rápido aumento del desarrollo en la longitud del segmento externo de los bastones y el consiguiente aumento en el contenido de rodopsina. Además de fotorreceptores inmaduros y vasculatura retiniana, el bebé prematuro tiene pulmones inmaduros que crean un estado respiratorio precario con el consiguiente riesgo de lesión hipóxica a las células inmaduras. Clínicamente, esto se contrarresta con la administración de oxígeno suplementario, pero se sabe que tanto los niveles altos como bajos de oxígeno dañan los fotorreceptores inmaduros (Fulton et al. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (1999) 40: 168-174; y Wellard et al., *Vis. Neurosci.*, (2005) 22: 501-507).

Los modelos de ratas de RDP son inducidos por la cría de cachorros en hábitats con períodos alternos de oxígeno relativamente alto y bajo durante el período crítico de alargamiento del segmento externo de los bastones (Akula et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2007) 48: 4351-9; Akula et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2007) 48: 5788-97; Dembinska et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2001) 42: 1111-1118; Liu et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2006) 47: 5447-52; Liu et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2006) 47: 2639-47; Penn et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1995. 36: 2063-2070). Después de la inducción, se producen anomalías de la vasculatura retiniana, al igual que las anomalías de la estructura y función de la retina neuronal (Fulton et al. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (1999) 40: 168-174; Akula et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2007) 48: 4351-9; Akula et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2007) 48: 5788-97; Dembinska et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2001) 42: 1111-1118; Liu et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2006) 47: 5447-52; Liu et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2006) 47: 2639-47; Reynaud et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (1995) 36:2071-2079). Las anomalías en la morfología de la vasculatura retiniana y en la función de la retina neuronal en ratas RDP son similares a las encontradas en pacientes pediátricos con RDP (Dembinska et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2001) 42: 1111-1118; Liu et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2006) 47: 5447-52; Liu et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2006) 47: 2639-47; Reynaud et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (1995) 36:2071-2079; Barnaby, A. M., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2007). 48:4854-60; Fulton et al., *Arch. Ophthalmol.*, (2001) 119:499-505; Gelman, R., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2005) 46(12): 4734-4738; Moskowitz et al., *Optometry & Vision Science*, (2005) 82: 307-317; Fulton, A. B., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 49(2):814-9 (20089)). Por lo tanto, los modelos de ratas se pueden extrapolar al tratamiento humano.

Los modelos de RDP en ratas albinas se utilizan para estudiar las características neuronales y vasculares de la retina durante el desarrollo (Akula et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2007) 48: 4351-9; Akula et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2007) 48: 5788-97; Liu, K., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2006) 47: 5447-52; Liu et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2006) 47: 2639-47). Las diferentes pautas de exposición al oxígeno inducen varios efectos sobre la vasculatura retiniana y la retina neuronal que modelan la gama de retinopatía, leve a severa, observada en casos humanos de RDP. Las exposiciones al oxígeno están programadas para que afecten a la retina durante las edades en las que los segmentos externos de los bastones se están alargando y el contenido de rodopsina de la retina está aumentando. Las medidas longitudinales de las respuestas electrorretinográficas (ERG) y las características vasculares retinianas se obtienen en ratas lactantes (aproximadamente 20 días de vida), adolescentes (aproximadamente 30 días de vida) y adultas (aproximadamente 60 días de vida).

Evaluación de la función neuronal

ERG se utiliza para caracterizar la función neuronal. Las respuestas de ERG a estímulos de campo completo en un rango de intensidades se registran del animal adaptado a la oscuridad tal como se describió previamente en detalle (Akula et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2007) 48: 4351-9). Para resumir la actividad del fotorreceptor de los

bastones, se ajusta un modelo de activación de fototransducción a las ondas a y se calculan los parámetros de sensibilidad (SROD) y amplitud saturada (RROD) resultantes. La actividad postreceptor está representada por la onda b. Las funciones de estímulo/respuesta se resumen por la amplitud saturada ($V_{m\acute{a}x}$) y el estímulo que produce una respuesta semimáxima ($\log s$); estos parámetros se obtienen de la función de Michaelis-Menten ajustada a las amplitudes de onda b (Hood Birch, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., (1994) 35: 2948-2961; Lamb y Pugh, J. Physiol. (Lond). (1992) 449: 719-758; Pugh y Lamb, Biochim. Biophys. Acta, 1993. 1141: 111-149; Pugh y Lamb, en Handbook of biological physics. Volumen 3 (2000), Elsevier Science. págs. 183-255; Akula et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., (2007) 48: 4351-9).

10 Valoración de las características vasculares

Los parámetros vasculares de la retina se obtienen utilizando un programa informático de análisis de imágenes y se pueden aplicar a fotografías digitales de fondo de ojo (Akula et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., (2007) 48: 4351-9; Martinez-Perez, M. E., (2001), Imperial College: Londres; Martinez-Perez et al., Trans. Biomed. Eng., (2002) 49: 912-917). La curvatura integrada (CI), que concuerda bien con la evaluación subjetiva de la tortuosidad vascular documentada por los médicos experimentados, se puede usar para especificar el estado vascular de cada fondo de ojo (Gelman, R. M. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., (2005) 46(12): 4734-4738). Tanto las arteriolas como las vénulas se ven significativamente afectadas por la RDP. Se ha descubierto, sin embargo, que las arteriolas están notablemente afectadas mientras que las vénulas lo están menos; por lo tanto, el parámetro arteriolar CIA se usa en los análisis descritos en el presente documento (Akula et al., Ophthalmol. Vis. Sci., (2007) 48: 4351-9; Liu et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., (2006) 47: 5447-52; Liu et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., (2006) 47: 2639-47; Gelman, R., M. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., (2005) 46(12): 4734-4738).

25 Relación de sensibilidad y vasculatura retiniana

La sensibilidad del fotorreceptor de bastones (SROD) a una edad temprana (20 días) se utiliza para predecir el resultado vascular de la retina según lo especificado por CIA. Una mejor sensibilidad a una edad temprana se asocia con un mejor resultado vascular (menos tortuoso) (Akula et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., (2007) 48: 4351-9). Después de cesar la exposición inductora de oxígeno, la recuperación de la sensibilidad retiniana neuronal postreceptor ($\log-s$ de ondas b) se recupera y la tortuosidad vascular disminuye. La regulación del desarrollo de las neuronas retinianas y los vasos sanguíneos se realiza bajo el control cooperativo de varios factores de crecimiento, tales como un factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), semaforina y sus receptores de neuropilina (Gariano et al., Gene Expression Patterns, (2006) 6: 187-192). En modelos de RDP en rata, se ha descubierto que la expresión de estos factores de crecimiento está alterada (Mocko et al., ARVO Abstract, (2008).

En el presente documento también se describen métodos para tratar la degeneración macular asociada a la edad húmeda en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Modulación del Ciclo Visual (MCV).

40 Modulación del ciclo visual

Tal como se usa en el presente documento, "Modulación del ciclo visual" (MCV) se refiere a la conversión biológica de un fotón en señal eléctrica en la retina. (Véase, por ejemplo, las Figuras 1A y 1B). La retina contiene células receptoras de luz conocidas como "bastones" (responsables de la visión nocturna) y "conos" (responsables de la visión diurna). Las células de los bastones son mucho más numerosas y activas que los conos. La sobreactividad de los bastones crea la acumulación de toxinas en el ojo, mientras que los conos proporcionan la gran mayoría de nuestra información visual, incluido el color. La MCV esencialmente "ralentiza" la actividad de los bastones y reduce la carga metabólica y el consumo de oxígeno en la retina. La Figura 4B ilustra un medio por el cual una MCV afecta al ciclo visual.

Los compuestos de MCV útiles para mejorar los resultados en RDP se describen en el presente documento. Los compuestos de MCV se administran solos o con uno o más compuestos/tratamientos adicionales que incluyen, pero sin limitación, los tratamientos farmacéuticos que reducen la demanda de energía de los fotorreceptores de barra pueden reducir la proliferación vascular inapropiada y los tratamientos ambientales que aumentan la luz a la que está expuesto un paciente. Debido a la fisiología de los fotorreceptores de bastones, la demanda metabólica es más alta en situaciones de poca luz; por lo tanto, la exposición al aumento de la luz puede reducir la demanda metabólica, mitigando así la manifestación de RDP.

60 Degeneración macular

La degeneración macular se refiere a la pérdida de fotorreceptores en la porción de la retina central, llamada la mácula, responsable de la visión de alta agudeza. La degeneración de la mácula se asocia con un depósito anómalo de componentes de la matriz extracelular y otros restos en la membrana entre el epitelio pigmentario de la retina y la coroides vascular. Estos materiales similares a los restos se denominan drusas. Las drusas se observan con un examen fundoscópico de ojo. Los ojos normales pueden tener máculas libres de drusas, sin embargo, las drusas pueden ser abundantes en la periferia retiniana. La presencia de drusas suaves en la mácula, en ausencia de

cualquier pérdida de visión macular, se considera una etapa temprana de DMAE.

Degeneración macular asociada a la edad

- 5 La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) se refiere a una enfermedad que causa anomalías en la mácula de la retina; es la principal causa de pérdida de visión en Europa y Estados Unidos. En Japón, la enfermedad también aumenta constantemente debido al envejecimiento de la población. La mácula se localiza en el centro de la retina, y la región está densamente poblada con células de conos entre las células fotorreceptoras. Los rayos de luz provenientes del exterior son refractados por la córnea y el cristalino, y luego convergen en la mácula, la fovea central en particular. La capacidad de leer letras depende de la función de esta área. En la degeneración macular asociada a la edad, la mácula, que es un área importante, tal como se describió anteriormente, degenera con la edad y da como resultado una discapacidad visual, principalmente en forma de distorsión de la imagen (anortopia) y escotoma central.
- 10
- 15 La atrofia geográfica central, la forma "seca" de DMAES avanzada, es resultado de la atrofia de la capa epitelial del pigmento retiniano debajo de la retina, que causa la pérdida de visión a través de la pérdida de fotorreceptores (bastones y conos) en la parte central del ojo. La DMAE neovascular o exudativa, la forma "húmeda" de DMAE avanzada, causa pérdida de visión debido al crecimiento anómalo de los vasos sanguíneos (neovascularización coroidea) en el coriocapilar, a través de la membrana de Bruch, en última instancia, lo que lleva a fugas de sangre y proteínas debajo de la mácula. El sangrado, las fugas y las cicatrices de estos vasos sanguíneos eventualmente causan daños irreversibles a los fotorreceptores y pérdida rápida de la visión si no se tratan. La forma húmeda de la degeneración macular asociada a la edad es una enfermedad con mal pronóstico, que da como resultado la discapacidad visual rápida y severa. La afección patológica principal es la neovascularización coroidea.
- 20
- 25 La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una de las principales causas de ceguera en el mundo desarrollado. La aprobación de las macromoléculas LUCENTIS®, AVASTIN® y MACUGEN® han mejorado las opciones de tratamiento disponibles para pacientes con DMAE. LUCENTIS® es un Fab y AVASTIN® es un anticuerpo monoclonal. Ambos se unen al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y se pueden usar para tratar la DMAE; sin embargo, solo una minoría de pacientes tratados experimenta una mejora significativa en la agudeza visual.
- 30

Neovascularización coroidea

- 35 La neovascularización coroidea (NVC) se refiere a la creación de nuevos vasos sanguíneos en la capa coroidea del ojo. La NVC puede ocurrir rápidamente en individuos con defectos en la membrana de Bruch, la capa más interna de la coroides. También se asocia con cantidades excesivas de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Así como en DMAE húmeda, la NVC también puede ocurrir con frecuencia con la rara enfermedad genética pseudoxantoma elástico y rara vez con las drusas de disco óptico más comunes. La NVC también se ha asociado con miopía extrema o degeneración miope maligna, en donde en la neovascularización coroidea se produce principalmente en presencia de grietas dentro del tejido macular retiniano (específicamente) conocido como grietas de laca.
- 40

- La NVC puede crear un deterioro repentino de la visión central, notable dentro de unas pocas semanas. Otros síntomas que pueden ocurrir incluyen metamorfopsia y alteraciones del color. La hemorragia de los nuevos vasos sanguíneos puede acelerar la aparición de los síntomas de la NVC.
- 45

- La NVC se puede detectar midiendo el perímetro de hiperactividad preferencial. Basándose en la angiografía con fluoresceína, la NVC se puede describirse como clásica u oculta. PHP es un perímetro especializado que aplica principios de perimetría estática y automatizada para detectar defectos en el campo visual. En lugar de medir campos visuales periféricos, PHP se basa en el concepto de hiperacuidad para medir diferencias sutiles en los campos central y paracentral. La hiperacuidad es la capacidad de discernir una sutil desalineación de un objeto. La hiperacuidad o agudeza Vernier, tiene un umbral de 3 a 6 segundos de arco en la fovea. Por lo tanto, el umbral de hiperacuidad es aproximadamente 10 veces menor que el requerido para la resolución óptima de un objeto, que es de 30 a 60 segundos de arco en la fovea.
- 50

- 55 La neovascularización coroidea (NVC) ocurre comúnmente en la degeneración macular además de otros trastornos oculares y se asocia con la proliferación de células endoteliales coroidales, a la sobreproducción de matriz extracelular y a la formación de una membrana subretiniana fibrovascular. La proliferación celular del epitelio pigmentario de la retina y la producción de factores angiogénicos parecen afectar a la neovascularización coroidea.
- 60

- El estándar actual de atención en retinología hoy en día son las inyecciones intravítreas de fármacos anti-VEGF para controlar la neovascularización y reducir el área de líquido debajo del epitelio pigmentario de la retina. Estos medicamentos se conocen comúnmente como AVASTIN® y LUCENTIS®, y aunque se ha demostrado que su eficacia mejora significativamente el pronóstico visual con NVC, la tasa de recurrencia para estas áreas neovasculares sigue siendo alta. Las personas con NVC deben ser conscientes de que tienen un riesgo mucho mayor (25 %) de desarrollar NVC en el ojo contrario, esto de acuerdo con la Academia Estadounidense de
- 65

Oftalmología y respaldado por informes clínicos.

En la degeneración macular asociada a la edad "húmeda" (también conocida como "neovascular"), la NVC se trata con terapia fotodinámica junto con un fármaco fotosensible tal como la verteporfina. La verteporfina, un derivado de benzoporfirina, es un fármaco fotosensible lipofílico intravenoso con un pico de absorción de 690 nm. Este fármaco fue aprobado por primera vez por la Food and Drug Administration (FDA) el 12 de abril de 2000 y, posteriormente, aprobado para su inclusión en la farmacopea de los Estados Unidos el 18 de julio de 2000, cumpliendo con la definición de Medicare de un fármaco cuando se usa junto con la terapia fotodinámica ocular (véase § 80.2, "Photodynamic Therapy") cuando se suministra por vía intravenosa incidente al servicio de un médico. Para pacientes con degeneración macular asociada a la edad, la verteporfina solo está cubierta con un diagnóstico de degeneración macular asociada a la edad neovascular (ICD-9-CM 362.52) con lesiones neovasculares coroidales subfoveales (NVC) predominantemente clásicas (donde el área de la NVC clásica ocupa > 50 por ciento del área de toda la lesión) en la visita inicial según lo determinado por un angiograma de fluoresceína (código CPT 92235). Las visitas de seguimiento posteriores requerirán un angiograma de fluoresceína antes del tratamiento. La OPT con verteporfina está cubierta para la indicación anterior y permanecerá sin cobertura para todas las demás indicaciones relacionadas con DMAE (véase § 80.2). La OPT con Verteporfina para su uso en afecciones que no son DMAE es elegible para cobertura a través de la discreción del contratista individual +. La verteporfina se administra por vía intravenosa. Luego se activa en el ojo por una luz láser. El medicamento destruye los nuevos vasos sanguíneos y evita que se formen nuevos vasos formando trombos.

Los fármacos anti-VEGF, tales como pegaptanib y ranibizumab, también se usan para tratar la NVC. Los anti-VEGF se unen e inactivan VEGF.

La NVC se refiere al crecimiento ectópico de vasos coroideos, penetrando a través de la membrana de Bruch y el epitelio pigmentario de la retina. En la degeneración macular asociada a la edad húmeda, la hemorragia y la fuga de componentes de plasma que comprenden grasa del plexo vascular prematuro es la causa directa del deterioro funcional rápido de la retina neuronal. Se cree que la NVC es inducida por células inflamatorias que comprenden principalmente macrófagos que se infiltran en las drusas de fagocitosis acumuladas en el área macular subretiniana. Las células inflamatorias tales como los macrófagos también son fuentes de producción de factores angiogénicos, tales como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y funcionan para mejorar la neovascularización en sitios de inflamación. Este proceso se llama "neovascularización inflamatoria". Al mismo tiempo, las drusas comprenden productos finales de glicación avanzada (AGE, por sus siglas en inglés) y beta amiloide, que son sustancias que estimulan la producción de VEGF; estas sustancias estimulan los epitelios pigmentarios de la retina que han migrado para engullir drusas, dando como resultado la secreción de VEGF, y se cree que este es otro posible mecanismo por el cual se desarrolla la NVC. Las enfermedades relacionadas con la NVC incluyen la neovascularización corioidea miope y la neovascularización corioidea idiopática, así como la degeneración macular asociada a la edad. El desarrollo de enfermedades que involucran NVC a veces se puede atribuir a estrías angioides, lesión, uveítis, o tal. El daño tisular principalmente de la membrana de Bruch y los epitelios pigmentarios de la retina en el área macular subretiniana, y la inflamación posterior, se ha sugerido que participan en el mecanismo de aparición de la NVC en estas enfermedades, así como en la degeneración macular asociada a la edad.

Procedimientos médicos que requieren exposición prolongada de los ojos

La mayoría de las operaciones, cirugías, procedimientos y exámenes oculares requieren la exposición de luz brillante directa dirigida a los ojos y, en muchos casos, esta exposición es prolongada; los compuestos desvelados en el presente documento son útiles para limitar o de otra manera prevenir el daño no deseado al ojo por dicha exposición.

Algunos procedimientos médicos están destinados a corregir defectos estructurales de un ojo.

La cirugía ocular refractiva implica varios métodos de remodelación quirúrgica de la córnea o catarata (por ejemplo, la queratotomía radial utiliza incisiones en forma de radios hechas con un cuchillo de diamante). En algunos casos, los láseres excimer se utilizan para remodelar la curvatura de la córnea. En algunos casos, la cirugía ocular refractiva exitosa reduce o cura los trastornos comunes de la visión, tales como la miopía, la hipermetropía y el astigmatismo, así como trastornos degenerativos tales como el queratocono. Otros tipos de cirugías oculares refractivas incluyen queratomileusis (se rasura un disco de córnea, se congela rápidamente, se pule con torno, luego se vuelve a su luz original), queratoplastia lamelar automatizada (ALK), queratomileusis in situ asistida por láser (LASIK), intraLASIK, queratomileusis subepitelial asistida por láser (LASEK, también conocido como Epi-LASIK), queratectomía fotorrefractiva, queratoplastia térmica con láser, queratoplastia conductiva, incisiones limbares relajantes, queratotomía astigmática, queratotomía radial, miniqueratotomía radial asimétrica, queratotomía hexagonal, epiqueratofaquia, anillo intracorneal o implante de segmento de anillo (Intacs), implante de lentes de contacto, inversión de la presbicia, esclerotomía ciliar anterior, inversión láser de presbicia, bandas de expansión escleral e incrustación de Karmra.

La cirugía corneal incluye pero no se limita a la cirugía de trasplante corneal, queratoplastia penetrante,

queratoprostesis, queratectomía fototerapéutica, escisión del pterigión, tatuajes corneales y osteo-odonto-queratoprótesis (OOKP). En algunos casos, las cirugías corneales no requieren un láser. En otros casos, las cirugías corneales usan un láser (por ejemplo, queratectomía fototerapéutica, que elimina opacidades corneales superficiales e irregularidades superficiales). En algunos casos, los pacientes reciben anteojos oscuros para proteger sus ojos de las luces brillantes después de estos procedimientos.

Algunos procedimientos están destinados a eliminar componentes o líquidos defectuosos del ojo.

La cirugía de cataratas implica la extracción quirúrgica de la lente y el reemplazo con una lente intraocular de plástico. Normalmente, se utiliza una luz para ayudar al cirujano.

Existen varios tipos de cirugía de glaucoma que facilitan el escape del exceso de humor acuoso del ojo para disminuir la presión intraocular. En algunos casos, estos procedimientos médicos usan un láser (por ejemplo, la trabeculoplastia con láser aplica un rayo láser para quemar áreas de la malla trabecular, ubicado cerca de la base del iris, para aumentar la salida de fluido; la iridotomía periférica con láser aplica un rayo láser para quemar selectivamente un agujero a través del iris cerca de su base; etc.). La canaloplastia es un procedimiento avanzado no penetrante diseñado para mejorar el drenaje a través del sistema de drenaje natural del ojo utilizando tecnología de microcatéter en un procedimiento simple y mínimamente invasivo. Otros procedimientos médicos utilizados para el tratamiento del glaucoma incluyen láser, cirugía no penetrante, cirugía de filtración protegida e implantes de válvula setón.

La cirugía vítreo-retiniana incluye vitrectomía (por ejemplo, vitrectomía anterior y vitrectomía por pars plana). En algunos casos, la cirugía vítreo-retiniana se usa para prevenir o tratar la pérdida vítrea durante la catarata o la cirugía corneal, eliminar el tejido vítreo fuera de lugar en afecciones tales como el glaucoma de bloqueo pupilar de afaquia, eliminando opacidades vítreas y membranas a través de una incisión, reparación del desprendimiento de retina (mediante ignipunción, una hebilla escleral o fotocoagulación con láser, retinopexia neumática, criopexia retiniana o crioterapia retiniana), reparación de agujeros maculares, esclerouvectomía lamelar parcial, esclerocicloroidectomía lamelar parcial, esclerocoroidectomía lamelar parcial, esclerotomía posterior, neurotomía óptica radial y cirugía de translocación macular. La fotocoagulación panretiniana (FPR), un tipo de terapia con láser de fotocoagulación a menudo utilizada en el tratamiento de la retinopatía diabética, está dirigida al tratamiento de hemorragias vítreas, sangrado en el ojo por heridas, lágrimas de la retina, hemorragias subaracnoideas o vasos sanguíneos bloqueados. En algunos casos, la fotocoagulación con láser reduce los vasos sanguíneos no saludables o sella los agujeros de la retina una vez que se extrae la sangre.

Algunos procedimientos médicos abordan estructuras o características que apoyan la función ocular o la apariencia del ojo. La cirugía del músculo ocular generalmente corrige el estrabismo e incluye lo siguiente: procedimientos de aflojamiento y debilitamiento (por ejemplo, recesión, miectomía, miotomía, tenectomía, tenotomía, apretado, etc.), procedimientos de fortalecimiento (por ejemplo, extirpación, cirugía de inclusión, movimiento de un músculo ocular desde su lugar original de fijación en el globo ocular a una posición más hacia adelante, etc.); procedimientos de transposición y reposicionamiento, y cirugía de sutura ajustable (por ejemplo, métodos para volver a colocar un músculo extraocular mediante una puntada que se puede acortar o alargar dentro del primer día postoperatorio, para obtener una mejor alineación ocular).

Cirugía oculoplástica u oculoplástica, es la subespecialidad de oftalmología que se ocupa de la reconstrucción del ojo y las estructuras asociadas, incluyendo cirugía de párpados, reparación de obstrucciones del conducto lagrimal, reparaciones de fracturas orbitales, extirpación de tumores en y alrededor de los ojos, y procedimientos de rejuvenecimiento facial que incluyen rejuvenecimiento cutáneo con láser, elevaciones de ojos, elevaciones de las cejas, estiramientos faciales, inyecciones de Bótox, microdermoabrasión ultraexfoliante y liposucción. Algunos procedimientos oculares mejoran el aparato lagrimal, incluida la dacriocistorrinostomía, canaliculodacriocistostomía, canaliculotomía, dacriodenectomía, dacriocistectomía y dacriocistostomía.

Compuestos de modulación del ciclo visual

Tal como se utilizan en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado más adelante.

Tal como se utiliza en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", "y" y "el" o "la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un compuesto" incluye una pluralidad de dichos compuestos, y la referencia a "la célula" incluye la referencia a una o más células (o a una pluralidad de células) y sus equivalentes conocidos para los expertos en la materia, etc. También, por ejemplo, las referencias a "el método" incluyen uno o más métodos, y/o etapas del tipo que se describe en el presente documento y/o que serán evidentes para los expertos en la materia después de leer esta divulgación y así sucesivamente. Cuando se utilizan intervalos en el presente documento para propiedades físicas, tales como peso molecular, o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, pretenden incluirse todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y casos específicos de los mismos. El término "aproximadamente" cuando se hace referencia a un número o un intervalo numérico, significa que el número o

intervalo numérico al que se hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro de un error experimental estadístico) y, por lo tanto, el número o intervalo numérico puede variar entre el 1 % y el 15 % del número o intervalo numérico indicado. La expresión "que comprende" (y las expresiones relacionadas como "comprender" o "comprende" o "tener" o "que incluye") no pretende excluir que en otros ciertos casos, por ejemplo,

5 un caso de cualquier composición de materia, composición, método o proceso, o similares, descrito en el presente documento, puede "consistir en" o "consistir esencialmente en" las características descritas.

"Amino" se refiere al radical -NH_2 .

10 "Ciano" se refiere al radical -CN .

"Nitro" se refiere al radical -NO_2 .

"Oxa" se refiere al radical -O- .

15 "Oxo" se refiere al radical =O .

"Tioxo" se refiere al radical =S .

20 "Imino" se refiere al radical =N-H .

"Hidrazino" se refiere al radical =N-NH_2 .

25 "Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, y que tiene de uno a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{15}$). En determinados casos, un alquilo comprende de uno a trece átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{13}$). En determinados casos, un alquilo comprende uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$). En otros casos, un alquilo comprende de cinco a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_5\text{-C}_{15}$). En otros casos, un alquilo comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_5\text{-C}_8$). El alquilo está

30 unido al resto de la molécula a través de un enlace sencillo, por ejemplo, metilo (Me), etilo (Et), *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo y similares. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, -OR^a , -SR^a , -OC(O)-R^a , $\text{-N(R}^a)_2$, -C(O)R^a , -C(O)OR^a , $\text{-C(O)N(R}^a)_2$, $\text{-N(R}^a)\text{C(O)OR}^a$, $\text{-N(R}^a)\text{C(O)R}^a$, $\text{-N(R}^a)\text{S(O)}_t\text{R}^a$ (en el que *t* es 1 o 2), $\text{-S(O)}_t\text{OR}^a$ (en el que *t* es 1 o 2) y $\text{-S(O)}_t\text{N(R}^a)_2$ (en el que *t* es 1 o 2), en los que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

40 "Alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace, y que tiene de dos a doce átomos de carbono. En determinados casos, un alquenilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otros casos, un alquenilo comprende de dos a cuatro átomos de carbono. El alquenilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo (es decir, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un

45 grupo alquenilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, -OR^a , -SR^a , -OC(O)-R^a , $\text{-N(R}^a)_2$, -C(O)R^a , -C(O)OR^a , $\text{-C(O)N(R}^a)_2$, $\text{-N(R}^a)\text{C(O)OR}^a$, $\text{-N(R}^a)\text{C(O)R}^a$, $\text{-N(R}^a)\text{S(O)}_t\text{R}^a$ (en el que *t* es 1 o 2), $\text{-S(O)}_t\text{OR}^a$ (en el que *t* es 1 o 2) y $\text{-S(O)}_t\text{N(R}^a)_2$ (en el que *t* es 1 o 2), en los que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

50 "Alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace, que tiene de dos a doce átomos de carbono. En determinados casos, un alquinilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otros casos, un alquinilo tiene de dos a cuatro átomos de carbono. El alquinilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace

55 sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, -OR^a , -SR^a , -OC(O)-R^a , $\text{-N(R}^a)_2$, -C(O)R^a , -C(O)OR^a , $\text{-C(O)N(R}^a)_2$, $\text{-N(R}^a)\text{C(O)OR}^a$, $\text{-N(R}^a)\text{C(O)R}^a$, $\text{-N(R}^a)\text{S(O)}_t\text{R}^a$ (en el que *t* es 1 o 2), $\text{-S(O)}_t\text{OR}^a$ (en el que *t* es 1 o 2) y $\text{-S(O)}_t\text{N(R}^a)_2$ (en el que *t* es 1 o 2), en los que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

65 "Alquileno" o "cadena de alquileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente, lineal o ramificada, que une el resto de la molécula a un grupo radical, consistente únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, *n*-butileno, y similares. La cadena de alquileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical

- a través de un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena de alquileo al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono en la cadena de alquileo o a través de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, una cadena de alquileo está opcionalmente sustituida con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (en el que t es 1 o 2) y $-S(O)_tN(R^a)_2$ (en el que t es 1 o 2), en los que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.
- 10 "Alquenileno" o "cadena de alquenileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, consistente únicamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace y que tiene de dos a doce átomos de carbono, por ejemplo, etenileno, propenileno, n-butenileno, y similares. La cadena de alquenileno está unida al resto de la molécula a través de un doble enlace o un enlace sencillo y al grupo radical a través de un doble enlace o un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena de alquenileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, una cadena de alquenileno está opcionalmente sustituida con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (en el que t es 1 o 2) y $-S(O)_tN(R^a)_2$ (en el que t es 1 o 2), en los que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique lo contrario.
- 25 "Arilo" se refiere a un radical obtenido a partir de un sistema aromático de anillos, monocíclico o multicíclico, mediante la retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo. El sistema aromático de anillos, monocíclico o multicíclico, contiene únicamente hidrógeno y carbono, de seis a dieciocho átomos de carbono, en el que al menos uno de los anillos en el sistema de anillos está totalmente insaturado, es decir, contiene un sistema cíclico de electrones π deslocalizado ($4n+2$) de acuerdo con la teoría de Hückel. Los grupos arilo incluyen, aunque no de forma limitativa, grupos como el fenilo, fluorenilo y naftilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") pretende incluir radicales arilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (en el que t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (en el que t es 1 o 2), en los que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada, y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique otra cosa.
- 45 "Aralquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R^c$ -arilo en la que R^c es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares. La parte de la cadena de alquileo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para una cadena de alquileo. La parte de arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo.
- 50 "Aralquenilo" se refiere a un radical de fórmula $-R^d$ -arilo en la que R^d es una cadena de alquenileno como se ha definido anteriormente. La parte arilo del radical aralquenilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo. La parte de la cadena de alquenileno del radical aralquenilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo alquenileno.
- 55 "Aralquinilo" se refiere a un radical de fórmula $-R^e$ -arilo, en la que R^e es una cadena de alquinileno como se ha definido anteriormente. La parte de arilo del radical aralquinilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo. La parte de la cadena de alquinileno del radical aralquinilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquinileno.
- 60 "Carbociclilo" se refiere a un radical de hidrocarburo no aromático estable, monocíclico o policíclico, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas de anillos condensados o puenteados, que tienen de tres a quince átomos de carbono. En determinados casos, un carbociclilo comprende de tres a diez átomos de carbono. En otros casos, un carbociclilo comprende de cinco a siete átomos de carbono. El carbociclilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. El carbociclilo puede ser saturado, (es decir, que contienen enlaces C-C únicos solamente) o insaturados (es decir, que contiene uno o más dobles o triples enlaces). Un radical carbociclilo completamente saturado también se denomina "cicloalquilo". Los ejemplos de cicloalquilo
- 65

monocíclicos incluyen ciclopropilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un carbociclilo insaturado también se denomina "cicloalqueno". Los ejemplos de cicloalquenos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Los radicales de carbociclilo policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo (es decir, biciclo[2.2.1]heptanilo), norbornenilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo y similares. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, el término "carbociclilo" pretende incluir radicales carbociclilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alqueno, alquínico, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-SR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-COOR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (en el que t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (en el que t es 1 o 2), en los que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alqueno o alquénico lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alqueno o alquénico lineal o ramificada, y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique otra cosa.

"Carbocicliclilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R^c$ -carbociclilo en la que R^c es una cadena de alqueno como se ha definido anteriormente. La cadena de alqueno y el radical carbociclilo están opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente.

"Halo" o "halógeno" se refiere a sustituyentes de bromo, cloro, fluoro o yodo.

"Fluoroalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales de flúor, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, y similares. La parte de alquilo del radical fluoroalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo alquilo.

"Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 3 a 18 miembros que comprende de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o puenteados. Los heteroátomos en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El radical heterociclilo está parcial o totalmente saturado. El heterociclilo puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del anillo o anillos. Los ejemplos de tales radicales heterociclilo incluyen, aunque no de forma limitativa, dioxolanilo, tienil[1,3]ditanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritanilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el término "heterociclilo" pretende incluir radicales heterociclilo como se han definido anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, alqueno, alquínico, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquínico opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-SR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-COOR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (en el que t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (en el que t es 1 o 2), en los que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alqueno o alquénico lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alqueno o alquénico lineal o ramificada, y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique otra cosa.

"N-heterociclilo" o "heterociclilo N-enlazado" se refiere a un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y en el que el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. Un radical N-heterociclilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para radicales heterociclilo. Los ejemplos de tales radicales N-heterociclilo incluyen, aunque no de forma limitativa, 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo e imidazolidinilo.

"C-heterociclilo" o "heterociclilo C-enlazado" se refiere a un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un heteroátomo y en el que el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heterociclilo. Un radical C-heterociclilo está opcionalmente

sustituido como se ha descrito anteriormente para radicales heterociclilo. Los ejemplos de tales radicales C-heterociclilo incluyen, aunque no de forma limitativa, 2-morfolinilo, 2- o 3- o 4-piperidinilo, 2-piperazinilo, 2- o 3-pirrolidinilo, y similares.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R^c$ -heterociclilo en la que R^c es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente. Si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heterociclilalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquileo. La parte de heterociclilo del radical heterociclilalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo heterociclilo.

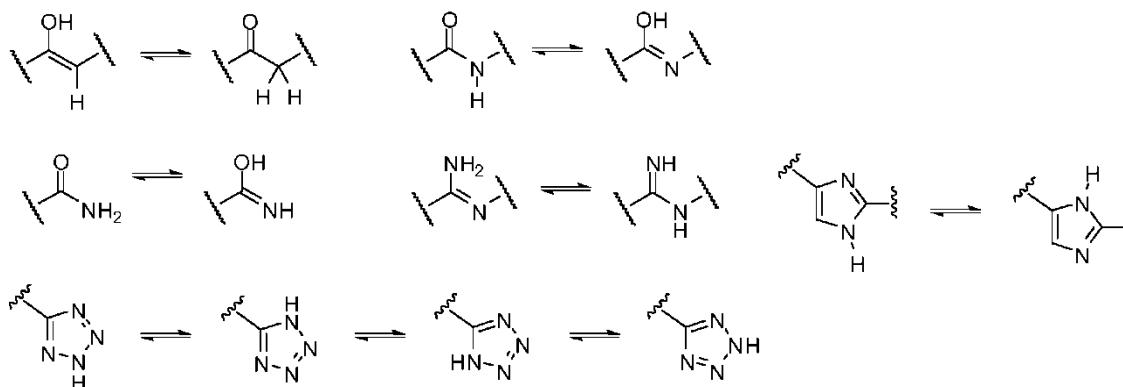
"Heteroarilo" se refiere a un radical obtenido a partir de un radical de anillo aromático de 3 a 18 miembros que comprende de dos a diecisiete átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Tal como se usa en el presente documento, el radical heteroarilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, en el que al menos uno de los anillos en el sistema de anillos está totalmente insaturado, es decir, contiene un sistema cíclico de electrones π deslocalizado ($4n+2$) de acuerdo con la teoría de Hückel. Heteroarilo incluye sistemas de anillos condensados o puenteados. El heteroátomo o heteroátomos en el radical heteroarilo están opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del anillo o anillos. Los ejemplos de heteroarilos incluyen, aunque no de forma limitativa, azepinilo, acridinilo, benzoimidazolilo, benzindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoaxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, benzo [b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]cinnolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridinil, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizinilo, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, flatazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]pridinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el término "heteroarilo" pretende incluir radicales heteroarilo como se han definido anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-SR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (en el que t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (en el que t es 1 o 2), en los que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada, y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique otra cosa.

"N-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. Un radical N-heteroarilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para radicales heteroarilo.

"C-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente y en el que el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heteroarilo. Un radical C-heteroarilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para radicales heteroarilo.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R^c$ -heteroarilo, en la que R^c es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquileo. La parte de heteroarilo del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo heteroarilo.

- Los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, tales como (*R*) o (*S*)-, o, como (*D*)- o (*L*)- para aminoácidos. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, se pretende que los compuestos incluyan tanto isómeros geométricos *E* como *Z* (por ejemplo, *cis* o *trans*). De forma análoga, todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras, y todas las formas tautoméricas también pretenden quedar incluidas.
- Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto constituido por los mismos átomos unidos mediante los mismos enlaces pero que tiene estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. Por lo tanto, se contempla que varios estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refieren a dos estereoisómeros cuyas moléculas no son imágenes especulares superponibles entre sí.
- Los compuestos presentados en el presente documento pueden existir como tautómeros. Un "tautómero" se refiere a un desplazamiento de un protón desde un átomo de una molécula hasta otro átomo de la misma molécula, acompañado por una isomerización de un doble enlace adyacente. En disposiciones de unión donde es posible la tautomerización, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. Se contemplan todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento. La proporción exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluyendo la temperatura, el disolvente y el pH. Algunos ejemplos de interconversiones tautoméricas incluyen:



- "Opcional" u "opcionalmente" significa que un suceso o circunstancia descrito a continuación puede suceder o no y que la descripción incluye casos en los que el suceso o circunstancia ocurre y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar sustituido o no y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos y radicales arilo que no tienen sustitución.
- "Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición de ácidos y de bases. Una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los compuestos derivados de amina heterocíclica sustituida descritos en el presente documento pretende incluir cualquiera y todas las formas de sal farmacéuticamente adecuadas. Son sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos descritos en el presente documento, sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables.
- "Sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso, y similares. También se incluyen las sales que se forman con ácidos orgánicos, tales como ácidos alifáticos mono y dicarboxílicos, ácidos alcanoicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc. e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. Por tanto, las sales a modo de ejemplo incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, suberatos de succinato, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, ftalatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos, y similares. También se contemplan sales de aminoácidos, tales como arginatos, gluconatos y galacturonatos (véase, por ejemplo, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1997)). Pueden prepararse sales de adición de ácidos de compuestos básicos poniendo en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de acuerdo con

procedimientos y técnicas con las que está familiarizado un técnico experto.

"Sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o de una base orgánica al ácido libre. Pueden formarse sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables con metales o aminas, tales como metales alcalinos o alcalinotérreos o aminas orgánicas. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen, aunque no de forma limitativa, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas incluyen, aunque no de forma limitativa, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, *N,N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, etilenodiamina, *N*-metilglucamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina, y similares. Véase Berge et al., citado anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratar" o "paliar" o "mejorar" se usan indistintamente en el presente documento. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen pero no se limitan a un beneficio terapéutico y/o a un beneficio profiláctico. Por "beneficio terapéutico" se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando. También, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de modo que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente todavía puede estar afectado por el trastorno subyacente. Para beneficio profiláctico, las composiciones pueden administrarse a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que refiere uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso aunque no se haya hecho un diagnóstico de esta enfermedad.

"Profármaco" significa un compuesto que se puede convertir en condiciones fisiológicas o por solvolisis a un compuesto biológicamente activo descrito en el presente documento. Por lo tanto, el término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede estar inactivo cuando se administra a un sujeto, pero se convierte *in vivo* a un compuesto activo, por ejemplo, por hidrólisis. El compuesto de profármaco, frecuentemente, ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en un organismo mamífero (véase, por ejemplo, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), págs. 7-9, 21-24 (Elsevier, Ámsterdam).

Una discusión de profármacos se desvela en Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Serie Symposium, Vol. 14, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

El término "profármaco" también pretende incluir cualquier vehículo enlazado covalentemente, que libere el compuesto activo *in vivo* cuando se administra dicho profármaco a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto activo, tal como se describen en el presente documento, se pueden preparar modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto activo de tal forma que las modificaciones se escinden, tanto por manipulación rutinaria o *in vivo*, para dar el compuesto activo precursor. Los profármacos incluyen compuestos de la invención en los que un grupo hidroxilo, amino o mercapto se une a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto activo se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, aunque no de forma limitativa, acetato, derivados de formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol o amina en los compuestos activos, y similares.

Composiciones y modos de administración

En algunos casos, los compuestos para el uso descrito en el presente documento se formulan como una composición farmacéuticamente aceptable cuando se combinan con un vehículo o excipiente aceptable.

Por lo tanto, en algunos casos, las composiciones incluyen, además del principio activo, un excipiente, vehículo, tampón, estabilizante aceptable u otros materiales conocidos en la técnica para su uso dentro de una composición que se va a administrar a un paciente. Dichos materiales no son tóxicos y no interfieren con la eficacia del principio activo. La naturaleza precisa del vehículo u otro material depende de la vía de administración.

Los vehículos aceptables y sus formulaciones se describen en general en, por ejemplo, Remington's pharmaceutical Sciences (18ª Edición, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, PA 1990).

Las composiciones se formulan para que sean compatibles con una vía particular de administración en mente. Por lo tanto, las composiciones incluyen vehículos, diluyentes o excipientes adecuados para la administración por diversas vías.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de una composición que se va a administrar es la cantidad mínima necesaria

para prevenir, mejorar o tratar una enfermedad o trastorno. La composición opcionalmente se formula con uno o más agentes usados en la actualidad para prevenir o tratar el trastorno en cuestión. La cantidad eficaz de dichos otros agentes depende de la cantidad de compuesto presente en la formulación, del tipo de trastorno o tratamiento y de otros factores tratados anteriormente. Estos se usan generalmente en las mismas dosis y con las vías de administración que se usan en el presente documento antes o aproximadamente del 1 al 99 % de las dosis empleadas hasta ahora. Generalmente, el alivio o el tratamiento de una enfermedad o trastorno implica la disminución de uno o más síntomas o problemas médicos asociados con la enfermedad o trastorno.

Los compuestos descritos en este documento se administran de cualquier manera adecuada para lograr eficazmente un efecto terapéutico deseado en el ojo. Por lo tanto, los métodos de administración incluyen, entre otros, las vías de administración tópica, intraocular (incluida intravítrea), transdérmica, oral, intravenosa, subconjuntiva, subretiniana o peritoneal.

Las técnicas de administración que se pueden emplear con los compuestos y métodos son conocidas en la técnica y se describen en el presente documento, por ejemplo, tal como se trataron en Goodman y Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed actual; Pergamon; y Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (edición actual), Mack Publishing Co., Easton, Pa. En determinados casos, los compuestos y composiciones descritas en el presente documento se administran por vía oral.

Las formas de dosificación de formulación líquida para administración oral pueden ser suspensiones acuosas tales como, por ejemplo, dispersiones orales acuosas farmacéuticamente aceptables, emulsiones, soluciones, elixires, geles y jarabes. Véase, por ejemplo, Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2ª ed., págs. 754-757 (2002). Además del compuesto, una forma de dosificación líquida opcionalmente incluye un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado para administración oral, y, opcionalmente, uno o más aditivos, tales como: (a) agentes desintegrantes; (b) agentes dispersantes; (c) agentes humectantes; (d) conservantes, (e) agentes potenciadores de la viscosidad, (f) agentes edulcorantes, y/o (g) agentes aromatizantes. En algunos casos, las dispersiones acuosas incluyen además un inhibidor formador de cristales.

En un caso, los agentes emulsionantes y/o de suspensión, junto con diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones de los mismos, se pueden añadir a las composiciones.

Se puede añadir agua (por ejemplo, el 5 %) como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo para determinar características tales como la vida útil o la estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Las composiciones anhidras y las formas de dosificación pueden prepararse usando ingredientes anhidros o que contienen poca humedad y condiciones de baja humedad o baja humedad. Las composiciones y formas de dosificación que contienen lactosa se pueden hacer anhidras si hay un contacto sustancial con la humedad y/o la humedad durante la fabricación, el envasado y/o el almacenamiento. Una composición anhidra se puede preparar y almacenar de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se pueden envasar usando materiales que se sabe que previenen la exposición al agua de manera que se pueden incluir en kits de formulación adecuados.

En casos adicionales o alternativos, la composición puede estar en la forma de un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulación de liberación sostenida, solución, suspensión o emulsión.

Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen, por ejemplo, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos.

En dichas formas farmacéuticas sólidas, las composiciones tal como se desvelan en el presente documento se pueden mezclar con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábica; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio; e) agentes retardadores de la solución tales como parafina; f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica puede comprender agentes tamponantes.

También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas rellenas de gelatina blanda y dura usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Los componentes activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente. En la preparación de formulaciones farmacéuticas tal como se describen en el presente documento en forma de unidades de dosificación para administración oral, el compuesto seleccionado se puede mezclarse con ingredientes sólidos en polvo, tales como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, amilopectina, derivados de celulosa, gelatina u otro ingrediente adecuado, así como con

agentes desintegrantes y agentes lubricantes como el estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil fumarato de sodio y ceras de polietilenglicol. La mezcla se procesa en gránulos o se prensa en comprimidos.

La composición puede estar en formas de dosificación unitarias adecuadas para la administración única de dosificaciones precisas. En casos complementarios o adicionales, la cantidad de compuesto está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal/día. En casos complementarios o adicionales, la cantidad de compuesto está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg/kg/día. En casos complementarios o adicionales, la cantidad de compuesto es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 7 g/día. En casos complementarios o adicionales, la cantidad de compuesto es de aproximadamente 0,002 a aproximadamente 6 g/día. En casos complementarios o adicionales, la cantidad de compuesto es de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 5 g/día. En casos complementarios o adicionales, la cantidad de compuesto es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 g/día. En casos complementarios o adicionales, la cantidad de compuesto es de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 5 g/día. En casos complementarios o adicionales, la cantidad de compuesto es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En casos complementarios o adicionales, la cantidad de compuesto es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 g/día. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado pueden ser más que adecuados. En otros casos, se pueden requerir niveles de dosificación por encima del límite superior del intervalo mencionado anteriormente.

En un aspecto, la dosis diaria de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol es de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 100 mg. En otro aspecto, la dosis diaria de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol es de aproximadamente 2 mg; aproximadamente 5 mg; aproximadamente 7 mg; aproximadamente 10 mg; aproximadamente 15 mg; aproximadamente 20 mg; aproximadamente 40 mg; aproximadamente 60 mg; aproximadamente 75 mg; o aproximadamente 100 mg.

En algunos casos, una composición para administración oral contiene al menos aproximadamente el 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 99, 99,5, 99,9 o el 99,99 % de un compuesto descrito en el presente documento. En otros casos, una composición para administración oral no contiene más de aproximadamente el 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 99, 99,5 o el 100 % de un compuesto descrito en el presente documento. En algunos casos, una composición contiene aproximadamente 1-100 %, aproximadamente el 10-100 %, aproximadamente el 20-100 %, aproximadamente el 50-100 %, aproximadamente el 80-100 %, aproximadamente el 90-100 %, aproximadamente el 95-100 %, o aproximadamente el 99-100 % de un compuesto descrito en el presente documento. En algunos casos, una composición contiene aproximadamente 1-90 %, aproximadamente el 10-90 %, aproximadamente el 20-90 %, aproximadamente el 50-90 %, o aproximadamente el 80-90 % de un compuesto descrito en el presente documento. En algunos casos, una composición contiene aproximadamente 1-75 %, aproximadamente el 10-75 %, aproximadamente el 20-75 %, o aproximadamente el 50-75 % de un compuesto descrito en el presente documento. En algunos casos, una composición contiene aproximadamente 1-50 %, aproximadamente el 10-50 %, aproximadamente el 20-50 %, aproximadamente el 30-50 %, o aproximadamente el 40-50 % de un compuesto descrito en el presente documento. En algunos casos, una composición contiene aproximadamente 1-40 %, aproximadamente el 10-40 %, aproximadamente el 20-40 %, o aproximadamente el 30-40 % de un compuesto descrito en el presente documento. En algunos casos, una composición contiene aproximadamente 1-30 %, aproximadamente el 10-30 %, o aproximadamente el 20-30 % de un compuesto descrito en el presente documento. En algunos casos, una composición contiene aproximadamente el 1-20 %, o aproximadamente el 10-20 % de un compuesto descrito en el presente documento. En algunos casos, una composición contiene aproximadamente el 1-10 % de un compuesto descrito en el presente documento.

Métodos de tratamiento

En el presente documento se describe un método para tratar la retinopatía diabética en un paciente (que alivia uno o más síntomas o la estasis de uno o más síntomas) mediante la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición desvelada en el presente documento. El tratamiento puede dar como resultado la mejora de la afección del paciente y se puede evaluar determinando si ha ocurrido uno o más de los siguientes factores: disminución del edema macular o aumento de la agudeza visual. Los compuestos descritos en el presente documento también se pueden usar en medicamentos para el tratamiento de la retinopatía diabética.

Un "paciente" es un mamífero que presenta una o más manifestaciones clínicas y/o síntomas de una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de pacientes incluyen, aunque no de forma limitativa, un ser humano o un animal no humano tal como un primate, roedor, vaca, caballo, cerdo, oveja, etc. En determinadas situaciones, el paciente puede ser asintomático y aun así tener manifestaciones clínicas de la enfermedad o trastorno. En un caso, un paciente a tratar es un ser humano.

Las composiciones para su uso desvelado en el presente documento se pueden administrar una o varias veces dependiendo de la salud del paciente, la progresión de la enfermedad o afección y la eficacia del tratamiento. Se pueden hacer ajustes a la terapia y los tratamientos durante todo el transcurso del tratamiento.

Los signos y síntomas de la retinopatía diabética incluyen, aunque no de forma limitativa, uno o más de los

siguientes: cambios en los vasos sanguíneos; hinchazón de la retina (edema macular); depósitos pálidos en la retina; tejido nervioso dañado; apariencia visual de fugas de los vasos sanguíneos; pérdida de visión central o periférica; pérdida de visión temporal o permanente; visión de manchas, borrosa, nublada o doble; dolor ocular; flotadores; visión de color deteriorada; pérdida de la visión; un punto oscuro o ciego en la visión central; dilatación venosa y anomalías microvasculares intrarretinianas; neuropatía; deterioro fluctuante y progresivo de la visión; edema macular; isquemia macular; desprendimiento de retina por tracción; proliferación de células endoteliales; fotorreceptores; rubeosis o nvi; microaneurismas; exudados duros; hemorragias; y exudados algodonosos; son los síntomas de la retinopatía diabética.

En un caso, el tratamiento de la RD con un compuesto descrito en el presente documento bloquea la formación de vasos sanguíneos anómalos, ralentiza la fuga de los vasos sanguíneos, reduce la inflamación de la retina, evita el desprendimiento de retina, previene o ralentiza la ceguera, y/o reduce la pérdida de visión.

El compuesto que se va a administrar en tales métodos se administra por cualquier medio adecuado tal como los descritos en el presente documento y conocidos en la técnica.

Para la prevención o tratamiento de la enfermedad, la dosis apropiada de compuesto dependerá, en parte, en el paciente que se va a tratar, de la gravedad y del trascurso de la enfermedad, tanto si el compuesto se administra con fines preventivos o terapéuticos, la terapia previa, el historial clínico del paciente y la respuesta al anticuerpo, y el criterio del médico encargado de la atención. El compuesto se administra adecuadamente al paciente una vez o en una serie de tratamientos.

Las composiciones se pueden administrar de una manera compatible con la formulación de dosificación, y en una cantidad terapéuticamente eficaz. La cantidad a administrar depende del sujeto a tratar, de la capacidad del sistema inmunitario del paciente para utilizar el principio activo. Las cantidades precisas de principio activo que se necesitan administrar pueden depender del criterio del médico a cargo del tratamiento y pueden ser específicas para cada sujeto. Los regímenes adecuados para la administración inicial y las dosis de refuerzo también son variables. Dependiendo del tipo y de la gravedad de la enfermedad, aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg de compuesto es una dosis candidata inicial para la administración al paciente, ya sea, por ejemplo, mediante una o más administraciones separadas o mediante infusión continua. Otras dosis iniciales incluyen, aunque no de forma limitativa, aproximadamente 0,25 µg/kg, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg, aproximadamente 250 mg/kg, aproximadamente 500 mg/kg, aproximadamente 750 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 15 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 25 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 75 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg, aproximadamente 125 mg/kg, aproximadamente 150 mg/kg o más. Después de eso, una dosificación diaria típica puede variar desde aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg o más, dependiendo de los factores mencionados anteriormente. Para administraciones repetidas a lo largo de varios días o un periodo mayor, dependiendo de la afección, se continuará el tratamiento hasta que se produzca una supresión deseada de los síntomas de enfermedad. Sin embargo, pueden ser útiles otros regímenes de dosificación. Las dosis se pueden administrar una vez al día, cada día, cada semana, cada mes o cada dos meses. Además, la(s) dosis de un compuesto se pueden administrar dos veces por semana, semanalmente, cada dos semanas, cada tres semanas, cada 4 semanas, cada 6 semanas, cada 8 semanas, cada 12 semanas, o cualquier combinación de semanas en el mismo. También se contemplan ciclos de dosificación tales como, por ejemplo, administrando compuestos una o dos veces por semana durante 4 semanas, seguido de dos semanas sin terapia. También se contemplan ciclos de dosificación adicionales que incluyen, por ejemplo, diferentes combinaciones de las dosis y ciclos semanales descritos en el presente documento. Se pueden evaluar uno o más síntomas durante el tratamiento y se pueden ajustar las dosis en consecuencia. Las dosis se pueden administrar por vía oral y/o intravítrea.

Se puede administrar una composición sola o en combinación con un segundo tratamiento, ya sea de manera simultánea o secuencial dependiendo de la afección a tratar. Cuando se administran dos o más composiciones, o una composición y un tratamiento, las composiciones o la composición/tratamiento se pueden administrar en combinación (de manera secuencial o de manera simultánea). Se puede administrar una composición en una dosis única o en múltiples dosis.

El término "dosis unitaria" cuando se usa en referencia a una composición se refiere a unidades físicamente individuales como dosificación unitaria para seres humanos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el diluyente requerido; es decir, excipiente o vehículo.

Dependiendo del tipo y de la gravedad de la enfermedad, aproximadamente 0,1 µg/kg a aproximadamente 150 mg/kg de compuesto es una dosis candidata inicial para la administración al paciente, ya sea, por ejemplo, mediante una o más administraciones separadas o mediante infusión continua. Otras dosis iniciales incluyen, aunque no de forma limitativa, aproximadamente 0,25 µg/kg, aproximadamente 0,5 µg/kg, aproximadamente 1 µg/kg, aproximadamente 10 µg/kg, aproximadamente 50 µg/kg, aproximadamente 100 µg/kg, aproximadamente 250 µg/kg, aproximadamente 500 µg/kg, aproximadamente 750 µg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg,

aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 15 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 25 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 75 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg, aproximadamente 125 mg/kg, aproximadamente 150 mg/kg o más. Después de eso, una dosificación diaria típica puede variar desde aproximadamente 0,1 µg/kg a aproximadamente 150 mg/kg o más, dependiendo de los factores mencionados anteriormente. Para administraciones repetidas a lo largo de varios días o un periodo mayor, dependiendo de la afección, se continuará el tratamiento hasta que se produzca una supresión deseada de los síntomas de enfermedad. Sin embargo, pueden ser útiles otros regímenes de dosificación.

En un caso, el tratamiento de un paciente que tiene degeneración macular asociada a la edad, la neovascularización coroidea y/o la retinopatía diabética tal como se describe en el presente documento incluye la mejora de al menos uno de los síntomas descritos en el presente documento. La mejora incluye, por ejemplo, un 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % de mejora en uno o más signos o síntomas descritos en el presente documento. Las composiciones se pueden administrar a un paciente en una cantidad terapéuticamente eficaz que sea eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado, con una relación beneficio/riesgo razonable aplicada a cualquier tratamiento médico. Para la administración de las presentes composiciones a pacientes humanos, las composiciones se pueden formular mediante una metodología conocida por un experto en la materia.

Tal como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" se refiere tanto al tratamiento terapéutico como a las medidas profilácticas. Los que necesiten tratamiento incluyen los que ya tienen el trastorno así como en los que se va a prevenir el empeoramiento del trastorno. En un caso, el tratamiento de un paciente con retinopatía diabética tal como se describe en el presente documento significa que uno o más signos o síntomas no empeoran ni progresan. En otro caso, el tratamiento de un paciente con degeneración macular asociada a la edad y/o neovascularización coroidea tal como se describe en el presente documento significa que uno o más signos o síntomas no empeoran ni progresan. Tal como se usa en el presente documento, "prevención" se refiere a la profilaxis, prevención de aparición de síntomas, prevención de la progresión de uno o más signos o síntomas de retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad y/o neovascularización coroidea. Tal como se usa en el presente documento, "inhibición", "tratamiento" y "tratar" se usan para referirse a, por ejemplo, estasis de síntomas, prolongación de la supervivencia, mejora parcial o total de los síntomas.

"Administrar" se define en el presente documento como un medio que proporciona la composición al paciente de una manera que da como resultado que la composición esté dentro del cuerpo del paciente. Dicha administración puede ser por cualquier vía que incluya, sin limitación, modos de administración descritos en el presente documento o convencionalmente conocidos en la técnica. "Administración concurrente" significa la administración dentro de un período de tiempo relativamente corto entre sí; dicho período de tiempo puede ser inferior a 2 semanas, inferior a 7 días, inferior a 1 día e incluso podría administrarse de manera simultánea.

Los niveles reales de dosificación de los ingredientes activos en las composiciones se pueden variar para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración particular, sin que sean tóxicos para el paciente. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de varios factores que incluyen la actividad del compuesto particular empleado, la vía de administración, el tiempo de administración, la tasa de excreción del compuesto particular que se está empleando, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales utilizados junto con la composición particular empleada, la edad, el sexo, el peso, la afección, estado de salud general e historial médico previo del paciente que se está tratando, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

En un caso, el compuesto se puede administrar en una dosis única, una vez al día. En otros casos, el compuesto se puede administrar en múltiples dosis, más de una vez al día. En otros casos, el compuesto se puede administrar dos veces al día. En otros casos, el compuesto se puede administrar tres veces al día. En otros casos, el compuesto se puede administrar cuatro veces al día. En otros casos, el compuesto se puede administrar más de cuatro veces por día.

Se logra una respuesta cuando el paciente experimenta alivio parcial o total, o reducción de signos o síntomas de enfermedad, e incluye específicamente, sin limitación, la prolongación de la supervivencia. Los tiempos de supervivencia sin progresión esperados se pueden medir en meses o años, dependiendo de los factores de pronóstico, incluido el número de recaídas, la etapa de la enfermedad y otros factores. La prolongación de la supervivencia incluye, sin limitación, tiempos de al menos 1 mes (mes), aproximadamente al menos 2 meses (meses), alrededor de al menos 3 meses, alrededor de al menos 4 meses, alrededor de al menos 6 meses, alrededor de al menos 1 año, alrededor de al menos 2 años, alrededor de al menos 3 años o más. La supervivencia general también se puede medir en meses a años. Los síntomas del paciente pueden permanecer estáticos o pueden disminuir.

Un médico o veterinario que tenga experiencia en la materia puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz (DE₅₀) de la composición requerida. Por ejemplo, el médico o el veterinario podría empezar con dosis de los compuestos empleados en la composición a niveles inferiores que los requeridos para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta conseguir el efecto deseado. Como alternativa,

una dosis puede permanecer constante.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de dichos ingredientes se puede determinar mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o en animales experimentales, por ejemplo, para determinar la DL_{50} (la dosis letal para el 50 % de la población) y la DE_{50} (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población). La relación de la dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la proporción DL_{50}/DE_{50} . Aunque pueden usarse compuestos que muestren efectos secundarios tóxicos, ha de tenerse cuidado de diseñar un sistema de suministro que dirija dichos compuestos al sitio de tejido afectado para minimizar el daño potencial a células sanas y, de este modo, reducir los efectos secundarios.

También se desvelan en el presente documento métodos para tratar la retinopatía del prematuro (RDP) en un paciente que lo necesita mediante la administración de una composición que contiene un compuesto descrito en el presente documento.

En el presente documento se desvela un método para tratar o prevenir la retinopatía del prematuro, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una composición que comprende un compuesto modulador del ciclo visual (MCV) tal como los descritos en el presente documento.

En un caso, el compuesto altera el ciclo visual. Los pacientes que se van a tratar con tales métodos son bebés prematuros.

En otro caso, el paciente se trata adicionalmente con oxígeno suplementario.

En otro caso, el tratamiento se administra localmente al ojo por vía sistémica.

En el presente documento se desvela el uso de un modulador del ciclo visual tal como se describe en el presente documento en la formulación de un medicamento para el tratamiento de la retinopatía del prematuro. Los tratamientos descritos en el presente documento se pueden administrar y controlar por un médico. Las vías de administración, las dosis y las medidas específicas de eficacia se pueden seleccionar por el profesional administrador y pueden depender de factores como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el género del paciente, así como de otros factores, tales como otros problemas médicos del paciente.

La eficacia para cualquier composición dada también se puede determinar usando un modelo animal experimental, por ejemplo, el modelo de rata de RDP descrito en el presente documento. Cuando se usa un modelo animal experimental, la eficacia del tratamiento se puede evaluar cuando se observa una reducción en un marcador o síntoma de RDP.

La cantidad y frecuencia de administración también dependerán, en parte, de la composición en sí, de su estabilidad y de la actividad específica, así como de la vía de administración. En general, se deberán administrar mayores cantidades de una composición para composiciones sistémicas, en comparación con composiciones administradas por vía tópica/local.

El ojo proporciona un tejido o estructura muy adecuado para la administración tópica de muchos fármacos. La inyección intraocular y la administración oral también pueden ser eficaces. Las dosis dependerán de la vía de administración y variarán de, por ejemplo, aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal para administración sistémica, a 0,01 mg a 10 mg por vía de inyección tópica o intraocular. Otras dosificaciones también se contemplan en el presente documento.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de una composición que se va administrar estará gobernada por tales consideraciones y es la cantidad mínima necesaria para prevenir, mejorar o tratar una enfermedad o trastorno. La composición no lo necesita, pero opcionalmente se formula con uno o más agentes usados en la actualidad para prevenir o tratar el trastorno en cuestión. La cantidad eficaz de dichos otros agentes depende de la cantidad de compuesto presente en la formulación, del tipo de trastorno o tratamiento y de otros factores tratados anteriormente. Estos se usan generalmente en las mismas dosis y con las vías de administración que se usan en el presente documento antes o aproximadamente del 1 al 99 % de las dosis empleadas hasta ahora. Generalmente, el alivio o el tratamiento de una enfermedad o trastorno implica la disminución de uno o más síntomas o problemas médicos asociados con la enfermedad o trastorno.

En general, se determina que un compuesto es "terapéuticamente eficaz" en los métodos descritos en el presente documento si (a) el(los) síntoma(s) medible(s) de, por ejemplo, anomalías vasculares, se reducen, por ejemplo, en al menos un 10 % en comparación con la medición previa al inicio del tratamiento, (b) la progresión de la enfermedad se detiene (por ejemplo, los pacientes no empeoran o la vasculatura deja de crecer patológicamente, o (c) los síntomas se reducen o incluso mejoran, por ejemplo, midiendo una reducción en el número de vasos o tortuosidad. La eficacia del tratamiento puede ser juzgada por un médico habitual o tal como se describe en el presente documento y se conoce en la técnica.

Las composiciones para su uso tal como se desvelan en el presente documento también se pueden administrar en cantidades profilácticas o terapéuticamente eficaces. Una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz significa la cantidad necesaria, al menos parcialmente, para lograr el efecto deseado, o para retrasar el inicio de, inhibir la progresión de, o detener por completo, la aparición o progresión de la enfermedad o trastorno particular que se está tratando. Tales cantidades dependerán, por supuesto, de la afección particular que se está tratando, de la gravedad de la afección y de los parámetros individuales del paciente, incluida la edad, el estado físico, el tamaño, el peso y el tratamiento concurrente. Estos factores son bien conocidos por los expertos en la materia y pueden abordarse simplemente con la experimentación de rutina. Se prefiere generalmente que se use una dosis máxima, es decir, la dosis segura más alta de acuerdo con un buen criterio médico. Los expertos en la materia entenderán, sin embargo, que se puede administrar una dosis más baja o tolerable por razones médicas, por razones psicológicas o prácticamente por cualquier otra razón.

Tal como se usa en el presente documento, "mejorar la función retiniana mediada por bastones" se refiere a un aumento en la función retiniana mediada por bastones de al menos el 10 %, al menos el 20 %, al menos el 30 %, al menos el 40 %, al menos el 50 %, al menos el 60 %, al menos el 70 %, al menos el 80 %, al menos el 90 %, al menos el 95 %, al menos el 99 %, al menos 1 vez, al menos 2 veces, al menos 5 veces, al menos 10 veces, al menos 50 veces, al menos 100 veces, al menos 1000 veces o más.

La "función retiniana mediada por bastones" se refiere a la función de las células de los bastones en una retina funcional y puede incluir puntos finales clínicos tales como el grado de visión periférica, la visión ligera de bajo nivel, escotópico/"visión nocturna", y sensibilidad al movimiento periférico. Se puede evaluar la función retiniana mediada por bastones *in vivo* mediante, por ejemplo, medición de electrorretinografía de activación de bastones de fototransducción o desactivación de fototransducción; recuperación de la corriente de oscuridad después del fotoblanqueo; medición de la onda a o la onda b de ERG; velocidad de recuperación de la fototransducción; o amplitudes de respuesta mediadas por bastones. Los métodos para medir la función retiniana mediada por bastones se conoce en la técnica y/o se explican en el presente documento con más detalle.

La eficacia del tratamiento se puede controlar por el clínico administrador. Cuando la enfermedad o el trastorno es la retinopatía del prematuro, se puede aplicar la Clasificación Internacional de Retinopatía o Prematuridad (ICROP, del inglés *International Classification of Retinopathy or Prematurity*). La ICROP utiliza varios parámetros para clasificar la enfermedad. Estos parámetros incluyen la ubicación de la enfermedad en zonas (zonas 1, 2 y 3), la extensión circunferencial de la enfermedad basada en las horas de reloj 1-12, la gravedad de la enfermedad (estadios 1-5) y la presencia o ausencia de "enfermedad plus".

Las zonas se centran en el nervio óptico. La zona 1 es la zona posterior de la retina, definida como el círculo con un radio que se extiende desde el nervio óptico para duplicar la distancia a la mácula. La zona 2 es un anillo con el borde interno definido por la zona 1 y el borde externo definido por el radio definido como la distancia desde el nervio óptico hasta la ora serrata nasal. La zona 3 es la media luna residual de la retina.

La extensión circunferencial de la enfermedad se describe en segmentos como si la parte superior del ojo fuera 12 en la esfera de un reloj. Por ejemplo, uno podría documentar que hay una enfermedad en etapa 1 durante 3 horas de reloj de 4 a 7 en punto.

Los estadios describen los hallazgos oftalmoscópicos en la unión entre la retina vascularizada y la avascular. El estadio 1 es una línea de demarcación débil. El estadio 2 es una cresta elevada. El estadio 3 es tejido fibrovascular extrarretiniano. El estadio 4 es el desprendimiento de retina subtotal. El estadio 5 es el desprendimiento de retina total.

Además, la "enfermedad plus" puede estar presente en cualquier etapa. La "enfermedad plus" describe un nivel significativo de dilatación vascular y tortuosidad observada en los vasos retinianos posteriores. Esto refleja el aumento del flujo sanguíneo a través de la retina.

Cualquier mejora en la ICROP en relación con la clasificación previa al tratamiento se considera un tratamiento eficaz. De manera similar, cuando el objetivo es la prevención de enfermedades, el tratamiento se considera eficaz si uno o más signos o síntomas de RDP es (son) menos grave en un individuo tratado en relación con el trascurso esperado de la enfermedad en un individuo similar que no recibe dicho tratamiento. La enfermedad se conoce y se caracteriza hasta el punto de que los médicos expertos a menudo pueden predecir el alcance de la enfermedad que ocurriría en ausencia de tratamiento, basado, por ejemplo, en el conocimiento de pacientes anteriores. El fracaso para desarrollar o experimentar un empeoramiento de uno o más síntomas de RDP, o, para el caso, cualquier otra enfermedad o trastorno de la retina que implique vascularización anómala, se puede considerar la prevención eficaz de la enfermedad en un individuo que de lo contrario se espera que desarrolle o experimente un empeoramiento de dicha enfermedad. De manera similar, cualquier mejora en relación con la patología esperada en ausencia de tratamiento puede considerarse un tratamiento eficaz.

Como alternativa a la escala ICROP, otros marcadores clínicamente aceptados de enfermedad de la retina conocidos por los expertos en la técnica también se pueden medir para controlar o determinar la eficacia del

tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos de la retina tal como se describe en el presente documento. Generalmente, una diferencia de al menos el 10 % en un marcador de enfermedad retiniana se considera significativa.

- 5 En el presente documento se desvelan métodos para reducir o inhibir la vascularización en el ojo (por ejemplo, neovascularización) de un paciente. También se desvela en el presente documento un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con la neovascularización en el ojo de un paciente en el que la enfermedad o trastorno oftálmico asociado con la neovascularización es la neovascularización retiniana. Otro caso proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con la neovascularización en el ojo de un paciente en el que la enfermedad o trastorno oftálmico asociado con la neovascularización es la neovascularización coroidea. Otro caso proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con la neovascularización se selecciona de la retinopatía de células falciformes, enfermedad de Eales, síndrome isquémico ocular, fístula cavernosa carótida, vitreorretinopatía exudativa hereditaria, síndrome de hiperviscosidad, arteriolitis oclusiva idiopática, retinopatía de radiación, oclusión de la vena retiniana, oclusiones de la arteria retiniana, embolia retiniana, retinocoroidopatía en perdigonada, vasculitis retiniana, sarcoidosis, toxoplasmosis, uveítis, melanoma corioideo, desprendimiento de retina crónico, incontinencia pigmentaria y retinitis pigmentosa. Otro caso proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con la neovascularización en el ojo de un paciente en el que la enfermedad o trastorno oftálmico asociado con la neovascularización es la degeneración macular asociada a la edad húmeda. Otro caso proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico asociado con la neovascularización en el ojo de un paciente en el que la enfermedad o trastorno oftálmico asociado con la neovascularización es la degeneración macular asociada a la edad neovascular.

- 25 En el presente documento se describe un método para tratar la degeneración macular asociada a la edad neovascular (por ejemplo, degeneración macular asociada a la edad (DMAE) húmeda) o la neovascularización coroidea (NVC) en un paciente mediante la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición descrita en el presente documento. Los compuestos descritos en el presente documento también se pueden usar en medicamentos para el tratamiento de la degeneración macular (por ejemplo, degeneración macular asociada a la edad (DMAE)) o neovascularización coroidea (NVC). Tal como se desvela en el presente documento, todas las referencias a la degeneración macular asociada a la edad se refieren a la etapa neovascular o húmeda de la enfermedad.

- 35 En el presente documento se describe un método para tratar la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) en un paciente mediante la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición desvelada en el presente documento. El tratamiento puede dar como resultado la mejora de la afección del paciente y se puede evaluar determinando si ha ocurrido uno o más de los siguientes factores: Drusas; alteraciones pigmentarias; cambios exudativos (por ejemplo, hemorragias en el ojo, exudados duros, líquido subretiniano/sub-EPR/intrarretiniano); atrofia (incipiente y geográfica); agudeza visual que disminuye drásticamente (dos niveles o más; Ej: 20/20 a 20/80); cambios de perimetría de hiperacuidad preferenciales (para DMAE húmeda); visión borrosa (aquellos con degeneración macular no exudativa pueden ser asintomáticos o notar una pérdida gradual de la visión central, mientras que aquellos con degeneración macular exudativa a menudo notan un inicio rápido de pérdida de visión); escotomas centrales (sombras o áreas faltantes de visión); visión distorsionada (es decir, metamorfopsia; una cuadrícula de líneas rectas aparece ondulada y partes de la cuadrícula pueden aparecer en blanco. Los pacientes a menudo lo notan por primera vez cuando miran las persianas en su hogar); problemas para distinguir colores (específicamente los oscuros de los oscuros y los claros de los claros); recuperación lenta de la función visual después de la exposición a la luz brillante; y una pérdida de sensibilidad al contraste. En el presente documento se describen métodos para tratar o prevenir la DMAE mediante la administración de los compuestos descritos en el presente documento. Los compuestos descritos en el presente documento también se pueden usar en medicamentos para el tratamiento de la DMAE. En un caso, uno o más signos o síntomas de la DMAE se mejoran después de la administración de uno de los compuestos descritos en el presente documento a un paciente. La mejora también abarca la estasis de uno o más síntomas para que no empeoren.

- 55 El "tratamiento" de enfermedades que implican la NVC se refiere a enfermedades que involucran la NVC, en donde un síntoma causado por una enfermedad anterior se suprime o mejora. El tratamiento de enfermedades que implican NVC también se refiere a la supresión de la progresión de NVC y el deterioro funcional de la retina neuronal causada por hemorragia o fuga de componentes plasmáticos de vasos anómalos recién generados.

- 60 Tal como se usa en el presente documento, "suprimir la NVC" se refiere a suprimir la inflamación en la retina (suprimir el crecimiento de células inflamatorias en la retina) y suprimir la producción de factores angiogénicos por las células inflamatorias, además de suprimir la neovascularización. Una reacción inflamatoria en la retina puede ser inducida por una lesión o por la acumulación de productos de descomposición metabólica, tales como drusas.

- 65 Se puede confirmar que la NVC se suprime detectando el tamaño (volumen) de la neovascularización usando angiografía con fondo de fluoresceína o similar. Cuando el volumen de neovascularización se reduce después de la administración de un agente de la presente divulgación, la NVC se considera suprimida. Los métodos para detectar la NVC no se limitan a los métodos descritos anteriormente, y la NVC se puede detectar por métodos conocidos, y

también por los métodos descritos en los Ejemplos del presente documento.

A medida que progresa una enfermedad que implica la NVC, la visión se deteriora debido a la distorsión de la imagen, escotoma central, y tal. En tales casos de discapacidad visual, cuando la agudeza visual mejora con la administración de un compuesto descrito en el presente documento, el compuesto se considera útil para pacientes con una enfermedad de este tipo que involucra la NVC. En el presente documento se desvela un método para tratar la neovascularización coroidea. El tratamiento puede mejorar la afección del paciente y se puede evaluar determinando si la agudeza visual ha aumentado. En el presente documento se describen métodos para tratar o prevenir la neovascularización coroidea mediante la administración de los compuestos descritos en el presente documento.

La neovascularización coroidea (NVC) ocurre comúnmente en la degeneración macular además de otros trastornos oculares y se asocia con la proliferación de células endoteliales coroidales, a la sobreproducción de matriz extracelular y a la formación de una membrana subretiniana fibrovascular. La proliferación celular del epitelio pigmentario de la retina y la producción de factores angiogénicos parecen afectar a la neovascularización coroidea. La neovascularización coroidea (NVC), el desarrollo de vasos sanguíneos anómalos debajo de la capa de epitelio pigmentario de la retina (EPR). Estos vasos atraviesan la membrana de Bruch, alterando el epitelio pigmentado de la retina, sangran y eventualmente causan cicatrices maculares que dan como resultado una pérdida profunda de la visión central (cicatrices disciformes).

En un caso, el tratamiento de la NVC con un compuesto descrito en el presente documento disminuye la lentitud o inhibe el desarrollo de vasos sanguíneos anómalos debajo de la capa de epitelio pigmentario de la retina, ralentiza o inhibe el daño de la membrana de Bruch, y ralentiza o inhibe la alteración del epitelio pigmentado de la retina y ralentiza o inhibe la cicatrización macular.

La neovascularización retiniana se desarrolla en numerosas retinopatías asociadas con isquemia retiniana, tales como la retinopatía de células falciformes, enfermedad de Eales, síndrome isquémico ocular, fístula cavernosa carótida, vitreorretinopatía exudativa hereditaria, un síndrome de hiperviscosidad, arteriolitis oclusiva idiopática, retinopatía de radiación, oclusión de la vena retiniana, oclusión de la arteria retiniana o embolia retiniana. La neovascularización retiniana también puede ocurrir con enfermedades inflamatorias (como la retinocoroidopatía en peridionada, vasculitis retiniana, sarcoidosis, toxoplasmosis o uveítis) u otras afecciones tales como el melanoma corioideo, desprendimiento de retina crónico, incontinencia pigmentaria, y raramente en retinitis pigmentosa.

Un factor común a casi toda la neovascularización retiniana es la isquemia retiniana, que se cree que libera factores angiogénicos difusibles (tales como VEGF). La neovascularización comienza dentro de la retina y luego rompe la membrana limitante interna de la retina. Los nuevos vasos crecen en la retina interna y la superficie posterior del vítreo después de que se ha desprendido (desprendimiento del vítreo). La neovascularización puede erupcionar desde la superficie del disco óptico o la retina. La neovascularización retiniana comúnmente progresa a neovascularización vitreorretiniana. La neovascularización del iris y el glaucoma neovascular a menudo siguen a la neovascularización retiniana.

La eficacia del tratamiento de la medida por diversos puntos finales comúnmente se utiliza en la evaluación de enfermedades neovasculares intraoculares. Por ejemplo, se puede evaluar la pérdida de visión. La pérdida de visión se puede evaluar mediante, pero sin limitación, por ejemplo, la medición por el cambio medio en la mejor agudeza visual de corrección (MCAV) desde el comienzo hasta un punto de tiempo deseado (por ejemplo, donde la MCAV se basa en la tabla de agudeza visual y evaluación del Estudio de Retinopatía Diabética de Tratamiento Temprano (ERDTT) a una distancia de prueba de 4 metros), que mide la proporción de sujetos que pierden menos de 15 letras en agudeza visual en un punto de tiempo deseado en comparación con el comienzo, midiendo la proporción de sujetos que obtienen una agudeza visual mayor o igual a 15 letras en un punto de tiempo deseado en comparación con el comienzo, midiendo la proporción de sujetos con un equivalente de Snellen de agudeza visual de 20/2000 o peor en el momento deseado, midiendo el cuestionario de funcionamiento visual de NEI, midiendo el tamaño de la NVC y la cantidad de fuga de NVC en un momento deseado, por ejemplo, por angiografía con fluoresceína, etc. Se pueden hacer evaluaciones oculares, por ejemplo, que incluyen, aunque no de forma limitativa, por ejemplo, realizar un examen ocular, medir la presión intraocular, evaluar la agudeza visual, medir la presión con la lámpara de hendidura, evaluar la inflamación intraocular, etc.

En el presente documento se desvela un método para proteger un ojo durante los procedimientos médicos que requieren la exposición del ojo a la luz brillante, a la luz láser, dando como resultado la dilatación prolongada y/o excesiva de la pupila, o sensibilizando de otra manera el ojo a la luz, comprendiendo el método la administración de una composición que comprende un compuesto descrito en el presente documento a un paciente que lo necesita.

En un caso, el procedimiento médico es cirugía ocular refractiva, cirugía corneal, cirugía de cataratas, cirugía de glaucoma, canaloplastia, cirugía vitreorretiniana, fotocoagulación panretiniana, cirugía del músculo ocular, cirugía oculoplástica, terapia con láser, o fotocoagulación con láser focal o de rejilla. En un caso, el procedimiento médico es la cirugía ocular refractiva. En un caso, el procedimiento médico es la cirugía corneal. En un caso, el procedimiento médico es la cirugía de cataratas. En un caso, el procedimiento médico es la cirugía de glaucoma. En un caso, el

procedimiento médico es la canaloplastia. En un caso, el procedimiento médico es la cirugía vitreoretiniana. En un caso, el procedimiento médico es la fotocoagulación panretiniana. En un caso, el procedimiento médico es la cirugía del músculo ocular. En un caso, el procedimiento médico es la cirugía oculoplástica. En un caso, el procedimiento médico es la terapia con láser. En un caso, el procedimiento médico es la fotocoagulación con láser focal o de rejilla.

En un caso, la composición se administra al paciente por vía oral antes y después del procedimiento médico.

En un caso, la composición se administra por vía oral antes del procedimiento médico. En un caso, la composición se administra aproximadamente 0,5 h, 1 h, 1,5 h, 2 h, 2,5 h, 3 h, 3,5 h, 4 h, 6 h, 12 h o 24 h antes del procedimiento.

En un caso, la composición se administra después del procedimiento médico. En un caso, la composición se administra 1 h, 3 h, 6 h, 12 h, 24 h o 48 h después del procedimiento médico. En un caso, la composición se administra 24 h después del procedimiento médico. En un caso, la composición se administra 48 h después del procedimiento médico. En un caso, la composición se administra 24 h y 48 h después del procedimiento médico.

En un caso, la composición se administra como una dosis única de compuesto. En un caso, la composición comprende aproximadamente 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg o alrededor de 100 mg.

El compuesto que se va a administrar en tales métodos se administra por cualquier medio adecuado tal como los descritos en el presente documento y conocidos en la técnica.

Para la prevención o tratamiento de la enfermedad, la dosis apropiada de compuesto dependerá, en parte, en el paciente que se va a tratar, de la gravedad y del trascurso de la enfermedad, tanto si el compuesto se administra con fines preventivos o terapéuticos, la terapia previa, el historial clínico del paciente y la respuesta al anticuerpo, y el criterio del médico encargado de la atención. El compuesto se administra adecuadamente al paciente una vez o en una serie de tratamientos.

Las composiciones se pueden administrar de una manera compatible con la formulación de dosificación, y en una cantidad terapéuticamente eficaz. La cantidad a administrar depende del sujeto a tratar, de la capacidad del sistema inmunitario del paciente para utilizar el principio activo. Las cantidades precisas de principio activo que se necesitan administrar pueden depender del criterio del médico a cargo del tratamiento y pueden ser específicas para cada sujeto. Los regímenes adecuados para la administración inicial y las dosis de refuerzo también son variables.

Se puede administrar una composición sola o en combinación con un segundo tratamiento, ya sea de manera simultánea o secuencial dependiendo de la afección a tratar. Cuando se administran dos o más composiciones, o una composición y un tratamiento, las composiciones o la composición/tratamiento se pueden administrar en combinación (de manera secuencial o de manera simultánea). Se puede administrar una composición en una dosis única o en múltiples dosis.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser, según sea necesario, administrados en combinación con uno o más tratamientos terapéuticos estándar conocidos en la técnica y tal como se describe, por ejemplo, con más detalle a continuación.

Terapia de combinación

La retinopatía diabética es una consecuencia de la afección diabética subyacente y un medio adicional para reducir el riesgo de desarrollarla o retrasar su progresión es: mantener niveles óptimos de azúcar en la sangre; tener exámenes oculares regulares y exhaustivos; seguir un plan de alimentación saludable: comer diferentes tipos de alimentos y comer la cantidad correcta de carbohidratos con cada comida; hacer ejercicio regularmente; tomar los medicamentos exactamente como se recetaron; comer una dieta baja en grasas y en sal para mantener el colesterol y la presión arterial en niveles normales; no fumar; mantener la presión arterial y el nivel de colesterol bajo control; y controlar cuidadosamente la presión arterial durante el embarazo.

Se entenderá que cualquiera de los métodos descritos en el presente documento podría combinarse con una o más terapias adicionales que incluyen, pero sin limitación, terapia con láser (por ejemplo, fotocoagulación con láser focal o de rejilla o tratamiento con láser focal o fotocoagulación con láser de dispersión (panretinal) o tratamiento con láser de dispersión), crioterapia, angiografía con fluoresceína, vitrectomía, corticosteroides (por ejemplo, acetónido de triamcinolona intravítreo), tratamiento del anti-factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (por ejemplo, Pegaptanib (*Macugen*; *Pfizer, Inc.*, Nueva York, Estados Unidos), Ranibizumab (*Lucentis*; *Genentech, Inc.*, South San Francisco, California, EE.UU.), Bevacizumab (*Avastin*; *Genentech, C^a.*), y VEGF Trap-Eye (*Regeneron Pharmaceuticals, Inc.*, Tarrytown, Nueva York, Estados Unidos)), vitrectomía por edema macular diabético difuso persistente, vitreólisis farmacológica en el tratamiento de la retinopatía diabética, fibratos, bloqueadores del sistema renina-angiotensina (ras), agonistas del receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PPAR-γ), anti-proteína quinasa C (ruboxistaurina), trasplante de células de islotes; oligonucleótidos terapéuticos, hormona de crecimiento y factor de crecimiento de insulina (IGF), y control de factores sistémicos.

Los términos "coadministración", "administrado en combinación con" y sus equivalentes gramaticales o similares, tal como se usa en el presente documento, pretenden abarcar la administración de los compuestos seleccionados a un solo paciente, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los que los compuestos se administran por la misma o diferente vía de administración o al mismo o diferentes momentos. En algunos casos, los compuestos descritos en el presente documento se administrarán conjuntamente con otros agentes. Estos términos abarcan la administración de dos o más compuestos a un paciente para que ambos compuestos estén presentes en el paciente al mismo tiempo. Estos términos también abarcan la administración de un compuesto y un tratamiento (por ejemplo, terapia con láser) a un paciente para que ambos compuestos estén presentes en el paciente al mismo tiempo. Incluyen la administración simultánea en composiciones separadas, la administración en diferentes momentos en composiciones separadas, y/o la administración en una composición en la que ambos compuestos están presentes. Por lo tanto, en algunos casos, los compuestos y los otros agentes/tratamientos se administran en una sola composición o en un solo momento. En algunos casos, los compuestos y el(los) otro(s) agente(s) se mezclan en una sola composición.

Terapia con láser

La fotocoagulación con láser se ha utilizado para el tratamiento de la retinopatía diabética no proliferativa, edema macular y retinopatía diabética proliferativa desde la década de 1960.

El tratamiento con láser generalmente se dirige al tejido ocular dañado. Algunos láseres tratan los vasos sanguíneos con fugas directamente mediante "soldadura por puntos" y sellando el área de fuga (fotocoagulación). Otros láseres eliminan los vasos sanguíneos anómalos que se forman por la neovascularización. Los láseres también se pueden usar para destruir las partes periféricas de la retina normal que no están involucradas en la visión. Esto se hace para ayudar a mantener la visión en la porción central de la retina.

Los dos tipos de tratamientos con láser comúnmente utilizados para tratar la enfermedad ocular diabética significativa son:

Fotocoagulación con láser focal o de cuadrícula o tratamiento con láser focal

Este tipo de energía láser se dirige directamente al área afectada o se aplica en un patrón similar a una cuadrícula para destruir el tejido ocular dañado y eliminar las cicatrices que contribuyen a los puntos ciegos y la pérdida de visión. Este método de tratamiento con láser generalmente se dirige a vasos sanguíneos individuales específicos.

Este es el principal método de tratamiento con láser de retinopatía para la maculopatía por edema macular diabético. El láser retiniano sella los vasos sanguíneos de la retina que tienen fugas de líquido y sangre. Esto reduce aún más las pérdidas de líquido y sangre, y reduce la hinchazón de la mácula. El láser de la retina también puede de alguna manera estimular a las células de la retina a "bombear" cualquier exceso de líquido en la mácula. El láser solo se dirige a ciertas partes de la mácula; el resto de la retina periférica está intacta.

El objetivo del tratamiento con láser de la retina no es mejorar la visión, sino evitar que empeore.

Fotocoagulación con láser de dispersión (panretiniana) o tratamiento con láser de dispersión

La fotocoagulación panretiniana es la primera línea de tratamiento para la retinopatía diabética proliferativa. Aplica alrededor de 1.200 a 1.800 pequeños puntos de energía láser a las regiones más externas (periféricas) de la retina, dejando la porción interior intacta. Este tratamiento con láser puede reducir los vasos sanguíneos anómalos. Este tratamiento implica el láser de grandes áreas de la retina con el objetivo de coagular o quemar las células de la retina isquémica en la periferia de la retina.

Después del láser panretiniano, las células isquémicas en toda la periferia de la retina se reemplazan por tejido cicatricial. Esto reduce la producción de productos químicos que estimulan el crecimiento de los nuevos vasos sanguíneos anómalos. El tratamiento con láser de dispersión generalmente se realiza en dos o más sesiones.

La cirugía con láser a menudo es útil para tratar la retinopatía diabética. Para reducir el edema macular, la luz láser se enfoca en la retina dañada para sellar los vasos retinianos con fugas. Para el crecimiento anómalo de vasos sanguíneos (neovascularización), los tratamientos con láser se administran sobre la retina periférica. Las pequeñas cicatrices láser resultantes reducirán el crecimiento anómalo de los vasos sanguíneos y ayudarán a unir la retina a la parte posterior del ojo, evitando así el desprendimiento de retina. La cirugía con láser puede reducir en gran medida la posibilidad de discapacidad visual severa.

Crioterapia

La crioterapia (congelación) puede ser útil para tratar la retinopatía diabética. Si el vítreo está nublado por la sangre, la cirugía con láser no se puede usar hasta que la sangre se asiente o se aclare. En algunos de estos casos, la

crioterapia retiniana puede ayudar a reducir los vasos sanguíneos anómalos y unir la retina a la parte posterior del ojo.

Angiografía con fluoresceína

La angiografía con fluoresceína ha sido útil como herramienta de investigación para comprender los cambios patológicos clínicos en la circulación retiniana de los ojos con retinopatía diabética. También ha ayudado a clasificar la retinopatía diabética y a predecir la progresión de las características de la angiografía con fluoresceína basal, particularmente patrones de no perfusión capilar.

Identificará las fuentes de fuga perimacular y guiará el tratamiento con láser del edema macular. La angiografía con fluoresceína puede no ser necesaria en el tratamiento de la retinopatía diabética proliferativa, pero puede ser útil para evaluar los signos de isquemia retiniana. En algunos casos, la angiografía con fluoresceína puede identificar nuevos vasos que no se ven de otra manera.

En pacientes con intolerancia a la glucosa, la angiografía con fluoresceína puede detectar cambios microvasculares retinianos incipientes, que indican la ruptura temprana de la barrera sangre-retina antes de que se manifieste la diabetes. Estos y otros estudios no dejan dudas de que la angiografía con fluoresceína puede detectar cambios vasculares retinianos precoces definitivos en sujetos diabéticos sin retinopatía clínica.

Sin embargo, el uso rutinario de la angiografía con fluoresceína en el tratamiento de la retinopatía diabética en la actualidad debe guiarse por las experiencias clínicas, ya que hay poca evidencia disponible para proporcionar pautas firmes.

Vitrectomía

La vitrectomía, la extirpación quirúrgica del gel vítreo de la mitad del ojo, a menudo se usa para pacientes con enfermedad retiniana más avanzada. El procedimiento está destinado a prevenir el desprendimiento completo de la retina. Este procedimiento se usa comúnmente para tratar la hemorragia vítrea no limpiadora, la tracción vitreomacular, las membranas epirretinianas y el desprendimiento de retina.

Durante la cirugía de vitrectomía, se utiliza un microscopio quirúrgico y pequeños instrumentos quirúrgicos para extraer sangre y tejido cicatricial que acompaña a los vasos anómalos del ojo. La eliminación de la hemorragia vítrea permite que los rayos de luz se enfoquen nuevamente en la retina.

La vitrectomía a menudo previene más hemorragia vítrea al eliminar los vasos anómalos que causaron el sangrado. La eliminación del tejido cicatricial ayuda a que la retina regrese a su ubicación normal. La vitrectomía puede ser seguida o acompañada de un tratamiento con láser.

La vitrectomía puede reducir la pérdida visual si se realiza temprano en personas con hemorragia vítrea, especialmente si tienen retinopatía proliferativa severa.

El tratamiento con láser convencional puede fallar en ojos con hemorragia vítrea o en ojos con desprendimientos de retina traccionales y RDP progresiva activa. Se ha demostrado que la vitrectomía temprana mejora la recuperación visual en pacientes con retinopatía proliferativa y hemorragia vítrea severa.

Cirugía ocular refractiva

La cirugía ocular refractiva implica varios métodos de remodelación quirúrgica de la córnea o catarata (por ejemplo, la queratotomía radial utiliza incisiones en forma de radios hechas con un cuchillo de diamante). En algunos casos, los láseres excimer se utilizan para remodelar la curvatura de la córnea. La cirugía ocular refractiva exitosa puede reducir o curar los trastornos comunes de la visión, tales como la miopía, la hipermetropía y el astigmatismo, así como trastornos degenerativos tales como el queratocono. Otros tipos de cirugías oculares refractivas incluyen queratomileusis (se rasura un disco de córnea, se congela rápidamente, se pule con torno, luego se vuelve a su luz original), queratoplastia lamelar automatizada (ALK), queratomileusis in situ asistida por láser (LASIK), intraLASIK, queratomileusis subepitelial asistida por láser (LASEK, también conocido como Epi-LASIK), queratectomía fotorrefractiva, queratoplastia térmica con láser, queratoplastia conductiva, incisiones limbares relajantes, queratotomía astigmática, queratotomía radial, minikeratotomía radial asimétrica, queratotomía hexagonal, epikeratofaquia, anillo intracorneal o implante de segmento de anillo (Intacs), implante de lentes de contacto, inversión de la presbicia, esclerotomía ciliar anterior, inversión láser de presbicia, bandas de expansión escleral e incrustación de Karmra.

Cirugía corneal

Los ejemplos de cirugía corneal incluyen, entre otros, la cirugía de trasplante corneal, queratoplastia penetrante, queratoprostesis, queratectomía fototerapéutica, escisión del pterigión, tatuajes corneales y osteo-odonto-

queratoprótesis (OOKP). En algunos casos, las cirugías corneales no requieren un láser. En otros casos, las cirugías corneales usan un láser (por ejemplo, queratectomía fototerapéutica, que elimina opacidades corneales superficiales e irregularidades superficiales). En algunos casos, los pacientes reciben anteojos oscuros para proteger sus ojos de las luces brillantes después de estos procedimientos.

Cirugía de cataratas y glaucoma

La cirugía de cataratas implica la extracción quirúrgica de la lente y el reemplazo con una lente intraocular de plástico. Normalmente, se utiliza una luz para ayudar al cirujano.

La cirugía de glaucoma facilita el escape del exceso de humor acuoso del ojo para disminuir la presión intraocular. En algunos casos, estos procedimientos médicos usan un láser (por ejemplo, la trabeculoplastia con láser aplica un rayo láser para quemar áreas de la malla trabecular, ubicado cerca de la base del iris, para aumentar la salida de fluido; la iridotomía periférica con láser aplica un rayo láser para quemar selectivamente un agujero a través del iris cerca de su base; etc.). La canaloplastia es un procedimiento avanzado no penetrante diseñado para mejorar el drenaje a través del sistema de drenaje natural del ojo utilizando tecnología de microcatéter en un procedimiento simple y mínimamente invasivo. Otros procedimientos médicos utilizados para el tratamiento del glaucoma incluyen láser, cirugía no penetrante, cirugía de filtración protegida e implantes de válvula setón.

Corticosteroides (acetónido de triamcinolona intravítreo)

El corticosteroide reduce la permeabilidad vascular y reduce la descomposición de la barrera sangre-retina. Inhibe la transcripción y traducción del gen VEGF y la adhesión de leucocitos a las paredes vasculares. Especialmente abordan las complicaciones relacionadas con el aumento de la permeabilidad vascular.

El acetónido de triamcinolona intravítreo (IVTA) (4 mg) ayudó a reducir el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. Sin embargo, el estudio concluyó que el uso de IVTA para reducir la probabilidad de progresión de la retinopatía no está garantizado en este momento debido al mayor riesgo de glaucoma y catarata asociado con IVTA y porque la RDP ya se puede tratar con éxito y seguridad con la fotocoagulación panretiniana.

Varios ensayos clínicos aleatorios pequeños demostraron que la combinación de fotocoagulación con láser (panretinal y macular) con IVTA se asoció con una mejor agudeza visual mejor corregida y una disminución del grosor macular central y el volumen macular total en comparación con la fotocoagulación con láser solo para el tratamiento de la RDP y edema macular. Por otro lado, un estudio reciente no demostró ningún efecto beneficioso de la combinación de IVTA más fotocoagulación panretiniana y fotocoagulación macular en ojos con retinopatía diabética proliferativa de alto riesgo (RDP) coexistente y edema macular clínicamente significativo en comparación con la fotocoagulación panretiniana y la fotocoagulación macular como tratamiento estándar en esos pacientes.

Tratamiento de anti-factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)

En la actualidad, existen cuatro agentes anti-VEGF que se utilizan para el tratamiento de la retinopatía diabética, incluyendo pegaptanib (*Macugen; Pfizer, Inc., Nueva York, Estados Unidos*), Ranibizumab (*Lucentis; Genentech, Inc., South San Francisco, California, EE.UU.*), Bevacizumab (*Avastin; Genentech, C^a.*), y VEGF Trap-Eye (*Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, Nueva York, EE.UU.*).

El pegaptanib es un aptámero de ARN pegilado dirigido contra la isoforma VEGF-A 165. Un ensayo clínico de fase II de pegaptanib intravítreo en pacientes con EMD con 36 semanas de seguimiento demostró mejores resultados de agudeza visual, reducido grosor central de la retina y menor necesidad de terapia adicional de fotocoagulación. Un análisis retrospectivo del mismo estudio en pacientes con neovascularización retiniana al inicio mostró regresión de la neovascularización después de la administración intravítrea de pegaptanib. Recientemente, en un estudio retrospectivo, se demostró que el pegaptanib intravítreo repetido produjo una mejora significativa en la agudeza visual mejor corregida y la reducción del grosor macular central medio en pacientes con edema macular diabético.

Ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado recombinante con especificidad para todas las isoformas de VEGF-A humano. Los estudios piloto de ranibizumab intravítreo demostraron un grosor foveal reducido y una agudeza visual mantenida o mejorada en pacientes con EMD. Recientemente, *Nguyen et al. (2009)* demostraron que durante un lapso de 6 meses, las inyecciones intravítreas repetidas de ranibizumab produjeron un resultado visual significativamente mejor que el tratamiento con láser focal/rejilla en pacientes con EMD. La Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (2010a) evaluó 0,5 mg de ranibizumab intravítreo o 4 mg de triamcinolona combinados con láser focal/rejilla en comparación con láser focal/rejilla solo para el tratamiento del edema macular diabético. *Nguyen y col. (2010)* en un estudio aleatorizado, demostraron que la inyección intraocular de ranibizumab proporcionó beneficios para el edema macular diabético durante al menos 2 años, y cuando se combinó con tratamientos con láser focal o de rejilla, se redujo la cantidad de edema residual, al igual que la frecuencia de las inyecciones necesarias para controlar el edema.

VEGF Trap es una proteína de fusión recombinante de 115 kDa que consiste en los dominios de unión a VEGF de

los receptores 1 y 2 de VEGF humanos fusionados al dominio Fc de IgG1 humana. Un estudio piloto mostró que una sola inyección intravítrea de VEGF Trap-Eye fue bien tolerada y eficaz en pacientes con edema macular diabético.

Bevacizumab es un anticuerpo humanizado recombinante de longitud completa activo contra todas las isoformas de VEGF-A. Está aprobado por la FDA como un tratamiento sistémico complementario para el cáncer colorrectal metastásico. Varios estudios documentaron el uso del bevacizumab intravítreo (IVB) para indicación no autorizada para tratar el edema macular diabético (EMD), complicaciones de la retinopatía diabética proliferativa (RDP) y la neovascularización del iris. Varios estudios demostraron que la inyección de IVB dio como resultado una regresión marcada de la neovascularización retiniana y del iris, y una resolución rápida de la hemorragia vítrea en pacientes con retinopatía diabética proliferativa (RDP). Además, se demostró que la inyección de IVB es un tratamiento complementario eficaz para FPR en el tratamiento de la retinopatía diabética proliferativa (RDP) y el glaucoma neovascular. Los resultados a corto plazo sugieren que IVB tiene el potencial no solo de prevenir el aumento del grosor de la retina, sino que también reduce el grosor de la retina de los ojos con edema macular diabético (EMD) después de una cirugía de cataratas.

Vitrectomía para el edema macular diabético difuso persistente

La vitrectomía con extirpación del hialoide posterior premacular por edema macular difuso persistente (EMD) ha ganado una rápida aceptación generalizada. El gran número de series que evalúan la eficacia de la vitrectomía (con o sin exfoliación de membrana limitante interna) ha arrojado resultados contradictorios. En un recorrido se observó que la vitrectomía con exfoliación de la membrana limitante interna era superior a la observación en ojos con edema macular diabético difuso persistente (EMD) que previamente no respondía al tratamiento con láser convencional y que influía positivamente en la agudeza visual de distancia y lectura, así como en la morfología del edema. Otros estudios sugirieron que la vitrectomía con y sin exfoliación de membrana limitante interna puede proporcionar un beneficio anatómico y visual en los ojos con edema macular diabético (EMD) difuso no receptivo refractario a la fotocoagulación con láser.

Otros estudios demostraron que los beneficios de la vitrectomía para el edema macular diabético (EMD) en términos de agudeza visual y grosor macular se limitaron a pacientes que presentaban signos de tracción macular, clínicamente y/o en tomografía de coherencia óptica.

Vitreólisis farmacológica en el tratamiento de la retinopatía diabética

Durante una demostración se observó que la inyección intravítrea de microplasma con la inducción de la combinación de desprendimiento vítreo posterior (DVP) y licuefacción vítrea aumentaba la tensión de oxígeno intravítreo. Por otro lado, la licuefacción vítrea inducida por hialuronidasa sin inducción del desprendimiento vítreo posterior (DVP) no logró aumentar la tensión de oxígeno intravítreo. Además, cuando los animales tratados con microplasma fueron expuestos al 100 % de oxígeno, hubo un aumento acelerado en los niveles de oxígeno en la cavidad vítrea media en comparación con los ojos de control o tratados con hialuronidasa. Estos hallazgos sugieren que los efectos beneficiosos de la vitrectomía quirúrgica en el aumento de la tensión de oxígeno en la cavidad vítrea se pueden reproducir con la inducción enzimática de DVP y la licuefacción vítrea sin el tiempo, riesgos y gastos de cirugía. En 2009, se demostró que la inyección intravítrea de la enzima plasmina autóloga sin la realización de vitrectomía indujo DVP completo y redujo eficazmente el engrosamiento macular debido al edema macular diabético difuso refractario y mejoró la agudeza visual. Por lo tanto, una separación farmacológica traumática de la corteza vítrea posterior con escisión limpia entre la membrana limitante interna y los hialoides posteriores sin realizar una vitrectomía puede reducir el riesgo de daño iatrogénico intraoperatorio, como desgarros de la retina y daños a las fibras nerviosas y las secuelas postoperatorias.

Fibratos

Los fibratos son medicamentos hipolipemiantes recetados ampliamente en el tratamiento de la dislipidemia. Sus principales efectos clínicos, mediada por la activación alfa del receptor activado proliferativo del peroxisoma, son una reducción moderada en el colesterol total y los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad, una marcada reducción en los triglicéridos y un aumento en el colesterol de lipoproteínas de alta densidad. El estudio Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) demostró que la terapia hipolipemiente a largo plazo con fenofibrato redujo la progresión de la retinopatía diabética y la necesidad de tratamiento con láser en pacientes con diabetes tipo 2, aunque el mecanismo de este efecto no parece estar relacionado con la concentración plasmática de lípidos. Recientemente, el Grupo de Estudio ACCORD (2010) demostró que el fenofibrato para la terapia intensiva de dislipidemia redujo la tasa de progresión de la retinopatía diabética en personas con diabetes tipo 2.

Bloqueadores del sistema renina-angiotensina (RAS)

Varios estudios sugirieron que los bloqueadores RAS podrían reducir la carga de la retinopatía diabética. Los hallazgos del ensayo Eurodiab controlado de Lisinopril en la diabetes insulínica dependiente (EUCLID) sugirieron que el bloqueo del sistema renina-angiotensina con el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina lisinopril podría reducir tanto la incidencia como la progresión de la retinopatía en la diabetes tipo 1.

Agonistas del receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PPAR-γ)

El agonista de PPARγ rosiglitazona inhibió tanto la leucostasis retiniana como la filtración retiniana observada en las ratas diabéticas experimentales. Además, la disminución de la expresión de PPARγ endógeno en ratones conduce al agravamiento de la leucostasis retiniana y a la fuga retiniana en ratones diabéticos. El maleato de rosiglitazona (Avandia; GlaxoSmithKline, Carolina del Norte, EE. UU.) es un medicamento administrado por vía oral que se utiliza para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus. Este medicamento activa el PPARγ y conduce a la sensibilización a la insulina en los tejidos adiposos y otros, con posible actividad antiangiogénica.

Anti-proteína quinasa C (ruboxistaurina)

La PKC media varias complicaciones oculares de diabetes. Se activa por VEGF y es una posible diana para la terapia de la retinopatía diabética.

Roboxistaurina (RBX), un inhibidor oral de PKCβ es un inhibidor selectivo con una biodisponibilidad adecuada para permitir la administración oral una vez al día. En el estudio 2 de inhibición de la proteína quinasa C β en retinopatía diabética (PKC-DRS2), la administración oral de RBX (32 mg por día) redujo la pérdida visual moderada sostenida, la necesidad de tratamiento con láser para el edema macular y la progresión del edema macular, mientras aumenta la aparición de mejoría visual en pacientes con retinopatía no proliferativa.

Trasplante de células de islote

Estudios recientes demostraron que se podían observar mejores resultados de trasplante de islotes con un mayor aislamiento de islotes, inmunosupresión libre de glucocorticoides y provisión de una masa adecuada de islotes de más de 10.000 equivalentes de islotes por kg de peso corporal. Estas mejoras han dado como resultado beneficios para los sujetos con diabetes tipo 1, incluyendo secreción de péptido C a largo plazo, control glucémico mejorado y episodios hipoglucémicos reducidos.

Oligonucleótidos terapéuticos

Los oligonucleótidos representan una de las nuevas entidades de tratamiento dirigidas a enlaces específicos en el proceso de la enfermedad. Hay dos categorías principales de agentes terapéuticos oligonucleotídicos: oligonucleótidos de antisentido, que incluyen ARN interferente corto (ARNip) y aptámeros de oligonucleótidos.

Los oligonucleótidos antisentido son terapias novedosas diseñadas para unirse al ARN mensajero específico (ARNm) que dan como resultado la degradación del mensaje que codifica la proteína diana, afectando así a una disminución en la producción de una proteína particular asociada con la enfermedad diana. La administración de oligonucleótidos antisentido a través de una inyección intravítrea es una estrategia razonable en el tratamiento de enfermedades de la retina. Se han investigado opciones alternativas para la administración de fármacos antisentido y otros oligonucleótidos, incluida la administración periorbital, la iontoforesis y formulaciones de liberación sostenida.

Hormona de crecimiento y factor de crecimiento de insulina (IGF)

La hormona del crecimiento y el factor de crecimiento de insulina (IGF) modulan la función de las células precursoras endoteliales de la retina e impulsan la angiogénesis retiniana en respuesta a la hipoxia; El IGF 1 también puede alterar la barrera de sangre-retina y aumentar la permeabilidad vascular de la retina.

Hialuronidasa intravítrea

La inyección intravítrea de hialuronidasa ovina es eficaz para eliminar la hemorragia vítrea. Varias series de casos en humanos demostraron que la inyección intravítrea de la enzima plasmina autóloga era un complemento seguro y eficaz de la cirugía vítrea para el tratamiento del edema macular diabético y la retinopatía diabética proliferativa.

Control de factores sistémicos:

La prevención primaria de la retinopatía diabética implica una glucemia estricta, control de lípidos y presión arterial. A continuación se detallan algunos de los factores sistémicos que deben controlarse para la prevención de la retinopatía diabética.

Control glucémico

La hiperglucemia instiga la cascada de eventos que eventualmente conduce al desarrollo de la retinopatía diabética. Por lo tanto, un tratamiento que se puede usar para ralentizar la progresión de la retinopatía diabética es el control glucémico. El control glucémico puede reducir el riesgo de desarrollo y progresión de la retinopatía diabética tanto en la diabetes tipo 1 como en la diabetes tipo 2.

Control de la presión arterial

La hipertensión exagera la retinopatía diabética a través del aumento del flujo sanguíneo y el daño mecánico (estiramiento) de las células endoteliales vasculares, que estimula la liberación de VEGF. El control estricto de la presión arterial puede reducir los riesgos de progresión de la retinopatía en aproximadamente un tercio, pérdida visual a la mitad, y la necesidad de tratamiento con láser por un tercio en personas con diabetes tipo 2. El control de la presión arterial también puede reducir la incidencia y la progresión de la retinopatía diabética.

Control de lípidos en suero

La dislipidemia tiene un papel en la patogénesis de la retinopatía diabética. La gravedad de la retinopatía se asoció con triglicéridos crecientes e inversamente asociada con el colesterol HDL. Los inhibidores de hidroximetil glutaril coenzima A (HMG CoA) pueden ser útiles en el tratamiento de la retinopatía diabética (RD) y el edema macular diabético (EMD) en pacientes con dislipidemia.

Ejemplos

La solicitud se puede entender mejor con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes. Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar más completamente los casos representativos.

El término ACU-4429 se refiere al compuesto (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol. El término ACU-4935 se refiere al compuesto (R)-3-amino-1-(3-(2-propilpentiloxi)fenil)propan-1-ol.

Ejemplo 1: Modelos animales aceptados de retinopatía diabética

Los ratones, las ratas, los hámsteres, los perros, los gatos y los monos son algunos de los modelos animales comunes que se usan para estudiar la retinopatía diabética.

Los experimentos con animales han sido fundamentales en la comprensión de la patogénesis de la retinopatía, ya que no se pueden realizar estudios sistemáticos estructurales, funcionales y bioquímicos en humanos. Los experimentos con animales son de gran importancia en un intento de desarrollar estrategias de tratamiento con adyuvante. Las lesiones retinianas características en diabetes se han reproducido con éxito en animales diabéticos experimentales o alimentados con galactosa.

Los datos obtenidos de los ensayos de cultivo celular y de estudios en animales pueden usarse para formular un intervalo de dosificación para su uso en seres humanos. La dosificación de dichos compuestos se encuentra preferentemente dentro del intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la DE50 con poca o ninguna toxicidad. La dosis puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la vía de administración utilizada. Para cualquier compuesto usado en el método de la divulgación, se puede estimar la dosis terapéuticamente eficaz inicialmente a partir de los ensayos de cultivo celular. Puede formularse una dosis en modelos animales para lograr un intervalo de concentración en plasma que incluye la CI50 (es decir, la concentración del compuesto de ensayo que logra una inhibición semimáxima) según se determina en cultivo celular. Los niveles en plasma pueden medirse, por ejemplo, mediante cromatografía líquida de alto rendimiento. Dicha información se puede usar para determinar de manera más precisa las dosis útiles en seres humanos.

A continuación se detallan algunos de los modelos animales comunes para estudiar la retinopatía diabética junto con la fuente y el texto relevante:

Ratones

Los protocolos que se pueden usar para probar compuestos para la eficacia del tratamiento en ratones incluyen los descritos en, por ejemplo, Diabetic Retinopathy por Elia Duh, Springer, Humana Press, 2009; Kern et al. (Arch Ophthalmol. 1996;114(8):986-990); Feit-Leichman et al. (Investigative Ophthalmology & Visual Science, 46(11): 4281-4287, Noviembre de 2005).

Ratas

Los protocolos que se pueden usar para evaluar la eficacia del tratamiento de los compuestos en ratas incluyen los descritos en, por ejemplo, Diabetic Retinopathy por Elia Duh, Springer, Humana Press, 2009; Sima et al. (Current Eye Research, 1985, Vol. 4 (10) páginas 1087-1092); Kato et al. (Journal of Diabetes and Its Complications, Volumen 17(6): 374-379, noviembre de 2003); Sima et al. (Metabolism, 32(7, Supl. 1): 136-140, julio de 1983); Lu et al. (Journal of Ophthalmology, 47(1): 28-35, 2003); and Deng et al. (International Journal of Diabetes, vol. 6 (número 1), 1998).

Hámsteres y otros roedores

Los protocolos que se pueden usar para evaluar la eficacia del tratamiento de los compuestos en hámsteres y otros roedores incluyen los descritos en, por ejemplo, Diabetic Retinopathy por Elia Duh, Springer, Humana Press, 2009.

5 Perros

Los protocolos que se pueden usar para evaluar la eficacia del tratamiento de los compuestos en perros incluyen los descritos en, por ejemplo, Diabetic Retinopathy por Elia Duh, Springer, Humana Press, 2009; Engerman et al. (Arch Ophthalmol. 1995; 113(3):355-358); y Kador et al. (Arch Ophthalmol. 1990; 108(9):1301-1309).

10

Gatos

Los protocolos que se pueden usar para evaluar la eficacia del tratamiento de los compuestos en gatos incluyen los descritos en, por ejemplo, Diabetic Retinopathy por Elia Duh, Springer, Humana Press, 2009; Mansour et al. (Investigative Ophthalmology & Visual Science, Vol. 31, n.º 3, Marzo de 1990); y Henson y O'Brien (ILAR Journal Volumen 47(3): 234-242).

15

Monos/primates

Los protocolos que se pueden usar para evaluar la eficacia del tratamiento de los compuestos en monos y primates incluyen los descritos en, por ejemplo, Kim et al. (Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004;45:4543-4553); Akimba: A Novel Murine Model for Diabetic Retinopathy (www.Bio-link.com); y Diabetic Retinopathy por Elia Duh, Springer, Humana Press, 2009.

20

25 **Ejemplo 2: Uso de compuestos para el tratamiento de la retinopatía diabética**

Se inicia un estudio piloto de centro único, abierto, que aumenta la dosis para evaluar la actividad biológica de la administración oral de los compuestos descritos en el presente documento en pacientes con edema macular diabético (EMD) clínicamente significativo y para documentar cualquier evento adverso asociado. Se inscribieron en el estudio pacientes con EMD que implica el centro de la mácula y la mejor corrección de agudeza visual (MCAV) en el ojo del estudio entre 20/63 y 20/400.

30

Los pacientes elegibles se asignan aleatoriamente en una proporción de 1:1 para recibir dosis orales diarias de compuesto (2 mg, 5 mg, 7 mg, 10 mg o 20 mg) administradas hasta el mes 24. Los puntos finales primarios son la frecuencia y la gravedad de los eventos adversos oculares y sistémicos. Los puntos finales secundarios son 1) la mejor evaluación visual corregida según lo evaluado con el cuadro de Estudio de retinopatía diabética de tratamiento temprano (ETDRS), con el uso de un protocolo estandarizado de refracción y prueba a una distancia de prueba inicial de 2 m y 2) medición del espesor de la retina por tomografía de coherencia óptica. El médico evaluador desconoce la asignación de tratamiento del paciente; el médico que administra la dosis está al tanto de la asignación de tratamiento del paciente con respecto a la prueba o el tratamiento simulado, pero desconoce la dosis del compuesto. Otro personal en cada sitio de estudio, los pacientes y el personal del centro de lectura central desconocen la asignación de tratamiento del paciente.

35

40

Los análisis de eficacia se realizan por intención de tratar entre todos los pacientes con el uso de un método de última observación transmitida para los datos faltantes. Para todas las comparaciones por pares, el modelo estadístico se ajusta para la puntuación inicial de la agudeza visual (<55 letras frente a ≥55 letras). Las comparaciones entre grupos para puntos finales dicotómicos se realizan con el uso de la prueba de chi-cuadrado de Cochran. El cambio desde la agudeza visual basal se analiza con el uso de modelos de análisis de varianza. Para los puntos finales de las características de la lesión, se utilizan modelos de análisis de covarianza que se ajustan al valor de referencia. El procedimiento de comparación múltiple Hochberg-Bonferroni se utiliza para ajustar las dos comparaciones de tratamiento por pares para el punto final primario. Los análisis de seguridad incluyen a todos los pacientes tratados.

45

50

Se espera que los compuestos sean una terapia bien tolerada para pacientes con EMD. Los compuestos tendrán el potencial de mantener o mejorar la agudeza visual mejor corregida y reducir el grosor de la retina en pacientes con EMD clínicamente significativo involucrado en el centro.

55

Ejemplo 3: Protocolo de resonancia magnética mejorada con manganeso (MEMRI)

Las ratas deben mantenerse en iluminación de laboratorio regular (12 horas de luz, 12 horas de oscuridad) antes del inicio del período experimental: la exposición a la luz, el blanqueo, la adaptación a la oscuridad variará según la cohorte (véase a continuación).

60

Los animales deben dosificarse mediante sonda oral de acuerdo con la asignación grupal a continuación. Las ratas se deben pesar cada semana del período experimental.

65

Dilatar las pupilas aplicando 1 gota de tropicamida (0,5 %) 10-30 minutos antes del fotoblanqueo. Fotoblanquear los animales durante 10 minutos por exposición a 5000lux 4 horas antes de la obtención de imágenes de resonancia magnética.

- 5 Inyectar ratas inmediatamente después del blanqueo, 4 horas antes del inicio de la sesión de obtención de imágenes. La señal MEMRI refleja el estado de expresión de los canales dependientes de la actividad durante el período experimental.

Inyectar $MnCl_2$ está intraperitonealmente en el abdomen inferior derecho de la rata despierta.

- 10 $MnCl_2$ se inyecta a 60 mg/kg utilizando una solución madre de 20 mg/ml.

Marcar cada rata inyectada y registrar la inyección, el tiempo de blanqueo, el inicio y fin de la obtención de imágenes, así como las condiciones de luz en el bloc de notas.

- 15 Mantener las ratas en la oscuridad (sala de IOP) durante las 4 horas entre la inyección y el transporte al centro de obtención de imágenes para realizar experimentos de práctica para todos los grupos excepto el grupo 4. Mantener a los animales del grupo 4 expuestos a la luz durante 4 horas entre la inyección de $MnCl_2$ y la resonancia magnética. De lo contrario, seguir el ciclo de blanqueo claro-oscuro descrito para cada cohorte.

- 20 Transportar ratas al centro de obtención de imágenes a través de una ruta aprobada por la IACUC, siguiendo de cerca el ciclo claro-oscuro para cada cohorte.

Obtener imágenes de ambos ojos de cada rata, o unilateral según lo ordenado por un experimento particular.

- 25 Los parámetros de RMN incluyen:

Se utiliza una secuencia de imagen instantánea de recuperación de inversión (RI) de FLASH para adquirir una sola porción de imagen que biseca la retina en los planos axial y sagital, utilizando una bobina de superficie lineal de 12 mm de diámetro interno. Los parámetros de imagen son TR/TE = 1000/2,7 ms, con un tiempo de inversión (TI) de 125 ms, ancho de barrido = 73,5 kHz, número de adquisiciones = 120; espesor de corte = 0,7 mm, campo de visión = 12 mm x 12 mm, con matriz de datos de 256x256, que da como resultado una resolución en el plano de 47 micrómetros. El tiempo de exploración aproximado por animal es de ~ 16 minutos.

- 35 El tiempo total requerido para obtener imágenes de un ojo (incluida la configuración y la exploración de imágenes) es de aproximadamente 1 hora. Si el animal se mueve, obtener imagen de nuevo.

(Mapeo T1): Determinado como óptimo durante el desarrollo del protocolo

- 40 Se utiliza una secuencia de imagen instantánea de recuperación de inversión (RI) de FLASH para adquirir una sola porción de imagen que biseca la retina en los planos axial y sagital, utilizando una bobina de superficie lineal de 12 mm de diámetro interno. Los parámetros de imagen son TR/TE = 2000/2,7 ms, ancho de barrido = 73,5 kHz, número de adquisiciones = 32; espesor de corte = 0,7 mm, campo de visión = 12 mm x 12 mm, con matriz de datos de 192x192 (relleno de cero a 256x256), lo que da como resultado una resolución nominal en el plano de 47 micrómetros. La señal adquirida en seis tiempos de inversión [TI = 50, 150, 300, 400, 900, 1800 ms] se utilizó para obtener un mapa T1.

- 50 Esperar hasta que el animal se haya despertado de la anestesia antes de transportarlo. Use una lámpara de calor después de la obtención de imágenes para ayudar a mantener la temperatura corporal mientras el animal se despierta de la anestesia

Cohortes

Grupo	Tratamiento farmacológico	Tratamiento de luz después del blanqueo	Número de animales
1	ACU-4429 (1 mg/kg/día)	Adaptación a la oscuridad	5
2	ACU-4429 (10 mg/kg/día)	Adaptación a la oscuridad	5
3	Vehículo ACU-4429	Adaptación a la oscuridad	5
4	Vehículo ACU-4429	Adaptación a la luz	5
5	Retinil Acetamida (200 mg/kg)	Adaptación a la oscuridad	5
6	Vehículo retinil acetamida	Adaptación a la oscuridad	5
Total			30

Diseño de estudio

La línea temporal para los Grupos 1-3 se ilustra en la Figura 1.

La línea temporal para el Grupo 4 se ilustra en la Figura 2.

La línea temporal para los Grupos 5-6 se ilustra en la Figura 3.

Estudio de dosis única

El propósito de este estudio es determinar si una dosis única (alta) de ACU-4429 reduce el retorno de la actividad catiónica retiniana (absorción de Mn^{2+}) después de la adaptación a la oscuridad después del blanqueo. Los grupos 1-4 (ACU-4429 frente a vehículo) se dosificarán y se mantendrán a la luz ambiente durante 2 horas. Los grupos 5 y 6 (retinil acetamida frente a vehículo) se dosificarán 18 horas antes del blanqueo. Los animales tendrán dilatación de la pupila y estarán expuestos a una luz blanca de blanqueo moderada (5.000 lux de luz fluorescente blanca difusa) durante 10 minutos. Inmediatamente después del blanqueo, los animales serán inyectados intraperitonealmente (IP) con Mn^{2+} , seguido de 4 horas de adaptación a la oscuridad (los animales se mantendrán adaptados a la oscuridad mientras estén en la fila de obtención de imágenes). Los animales en los Grupos 3 se dejarán a la luz ambiente para que sirvan como control de la luz (se espera que las retinas tratadas con Retinil acetamida y ACU-4429 se comporten como si estuvieran adaptadas a la luz). La resonancia magnética (30 minutos-1 hora por animal) se realizará a las 4 horas después de la inyección (ip) de Mn^{2+} y se realizará en las mismas condiciones de luz en las que se alojaron los animales antes de la obtención de imágenes. La dosificación de los animales se escalonará para asegurar que el tiempo transcurrido desde la dosis hasta la obtención de imágenes es el mismo para todos los animales.

Estudio multidosis

El propósito de este estudio es evaluar si repetir el tratamiento con ACU-4429 (10 mg/kg/día) en luz cíclica normal con el tiempo reduce el retorno de la actividad catiónica de la retina (absorción de Mn^{2+}) después de la adaptación a la oscuridad. Tres grupos: Grupo 1: ACU-4429 a 5 mg/kg bid (10 mg/kg/día); Grupo 2: vehículo (adaptado a la oscuridad); Grupo 3: vehículo (luz ambiente). Toda la dosificación se realizará con las luces encendidas y con las luces apagadas durante 6 días en condiciones de exposición normal a la luz cíclica (12 horas de aproximadamente 100 lux de luz fluorescente blanca difusa). Inmediatamente después de la dosis matutina del día 7, se aplicará una gota de sulfato de atropina (1 %) a ambos ojos de todos los animales para dilatar las pupilas. Seis horas después de la administración de la última dosis y después de al menos 6 horas con luz normal, el Grupo 1 (ACU-4429) y el Grupo 2 (adaptado a la oscuridad) se inyectarán IP con Mn^{2+} , seguido de 4 horas de adaptación a la oscuridad (los animales se mantendrán adaptados a la oscuridad mientras están en la cola de la obtención de imágenes) y se tomarán imágenes en la oscuridad (30 minutos a 1 hora por animal). El grupo 3 (luz ambiente) se inyectará IP con Mn^{2+} 6 horas después de la última dosis y permanecerá a la luz normal de la habitación 4 horas más hasta obtener las imágenes. La obtención de imágenes del Grupo 3 ocurrirá bajo luz normal.

Ejemplo 4: Reducción de la retinopatía inducida por oxígeno en ratas

Propósito: Se evalúa un compuesto de prueba en ratas con retinopatía inducida por oxígeno (RIO), un modelo común de retinopatía humana de prematuridad (RDP). Tanto la RIO como la RDP se caracterizan por una vasculatura retiniana anómala y por una disfunción duradera de la retina neuronal.

Métodos: La RIO se induce en cuatro camadas de crías Sprague-Dawley (N = 24) por exposición a períodos alternos de oxígeno al 50 % y al 10 % desde el día del nacimiento (P0) a P14. El ciclo de luz es de 12 h de luz (10-30 lux) y 12 h de oscuridad; la transición de claro a oscuro coincide con cada alternancia de oxígeno. Durante 15 días comenzando en P7, dentro de una hora de esta transición, a las camadas primera y cuarta se les administra por vía oral 6 mg/kg de un candidato de desarrollo clínico; la segunda y tercera camada reciben solo vehículo. En P20-22, cuando normalmente se observa una anomalía vascular retiniana marcada, se registran los electroretinogramas y se evalúa la función del receptor y el postreceptor. Los efectos del tratamiento se evalúan por ANOVA.

Evaluación: Se evalúa la respuesta máxima de los bastones y la constante de amplificación de la fototransducción modificada por el tratamiento con el candidato para el desarrollo clínico. Además, la constante de tiempo de desactivación de la fototransducción se evalúa mediante un protocolo de doble flash. La sensibilidad posterior al receptor (log s) y la amplitud máxima de la onda b escotópica también se evalúan. Se puede evaluar la alteración de la respuesta del fotorreceptor después del tratamiento con el candidato de desarrollo clínico y las respuestas que se originan en la retina interna. La retina interna es suministrada por la vasculatura retiniana; el análisis de imágenes cuantitativas de las fotografías del fondo de ojo se utiliza para determinar el grado de anomalía vascular asociada con RIO después de dicho tratamiento. Se anticipa que el grado de anomalía vascular se reducirá en animales tratados con el candidato de desarrollo clínico.

Ejemplo 5: Modulación del ciclo visual y función de los bastones en un modelo de RDP en rata.

Los modelos de RDP en rata proporcionan un conveniente sistema *in vivo* en el que se puede estudiar y manipular la relación de los fotorreceptores con la vasculatura retiniana.

Tanto la RIO como la RDP se caracterizan por una disfunción duradera de la retina neuronal y por una vasculatura retiniana anómala. Los efectos sistémicos de un candidato de desarrollo clínico, un modulador de ciclo visual (MCV), se estudian en ratas con retinopatía inducida por oxígeno (RIO).

La retinopatía se induce en crías de Sprague-Dawley (N = 46) exponiéndolas a periodos alternos de 24 horas de oxígeno al $50 \pm 1\%$ y al $10 \pm 1\%$ desde el día del nacimiento hasta el día posnatal (P)14. El ciclo de luz se controla a las 12 horas con 10-30 lux y 12 horas de oscuridad, excepto durante los días de prueba cuando se mantiene una oscuridad constante. La transición de luz a oscuridad está programada para que coincida con cada alternancia de oxígeno.

Durante dos semanas, comenzando en P7, durante esta transición, a la primera y a la cuarta camada se les administra por vía oral 6 mg/kg del candidato de desarrollo clínico; a la segunda y tercera camada se les administra un volumen equivalente de vehículo (dimetil sulfóxido al 20 %, DMSO) solo. La pauta de administración está diseñada para continuar dentro del intervalo de edad que comienza con el inicio del rápido aumento en el contenido de rodopsina de la retina y dura hasta que el contenido de rodopsina supera el 50% de su cantidad adulta (Fulton y Baker, Invest Ophthalmol Vis Sci (1984) 25:647).

Las ratas tratadas se mantienen en aire ambiente (oxígeno al 20,8 %) durante aproximadamente 20 minutos entre cada alternancia de oxígeno de P7-14. Las ratas se evalúan siguiendo un diseño longitudinal con pruebas en P20-22, P30-32 y P60-62. Estas fechas se seleccionan porque capturan la altura de la anomalía vascular, un período de recuperación marcada y una edad adulta, respectivamente. En cada edad de prueba, la función de la retina neuronal y la morfología de la vasculatura retiniana se evalúan utilizando técnicas no invasivas.

Poco después (0-2 días) de la dosis final, los efectos de los compuestos se evalúan en la retina neuronal mediante electroretinografía (ERG). El momento y la intensidad de los estímulos, que está diseñado para evaluar el fotorreceptor de los bastones y la función neuronal postreceptor mediada por bastones, están bajo control del ordenador. Se realizan dos conjuntos de experimentos. En el primero, se evalúan los bastones y la función neuronal mediada por bastones en la retina adaptada a la oscuridad. En el segundo, se evalúa la recuperación del fotorreceptor de los bastones a partir de un estímulo brillante de blanqueo con rodopsina. Cada conjunto de experimentos se realiza en aproximadamente la mitad de los pacientes de cada camada.

Para evaluar si el tratamiento con MCV afectó a la vasculatura retiniana, se obtienen imágenes de campo amplio del fondo ocular que muestran los vasos principales de la retina después de cada sesión de ERG. Tal como se muestra en la Figura 19, las imágenes están compuestas para mostrar una vista completa del polo posterior, la región dentro del círculo delimitada por las venas del vórtice y concéntrica a la cabeza del nervio óptico, y la región retiniana que en pacientes humanos es más importante para el diagnóstico de RDP de alto riesgo. Las arteriolas se analizan con el programa de análisis de imagen personalizado RISA (Gelman, Invest Ophthalmol Vis Sci (2005) 46: 4734).

Ejemplo 6: Modelos animales de neovascularización coroidea inducida por láser y degeneración macular**Modelo murino de neovascularización coroidea**

El efecto de los compuestos de MCV descritos en el presente documento se puede evaluar en un modelo murino de neovascularización coroidea.

Brevemente, los ratones C57BL/6 de 4 a 5 semanas de vida se anestesian con hidrocloreuro de ketamina:xilazina (100 mg/kg: 10 mg/kg) y las pupilas dilatadas con tropicamida al 1 % (Alcon Laboratories, Inc Fort Worth, TX). En cada retina se hacen tres quemaduras de una fotocoagulación con láser de diodo de 532 nm (tamaño de punto de 75 μ m, 01 segundo de duración, 120 mW) utilizando el sistema de suministro de lámpara de hendidura de un fotocoagulador (OcuLight; Iridex, Mountain View, CA) y un cubreobjetos de mano como lente de contacto. Las quemaduras se realizan en las posiciones 9, 12 y 3 en punto del polo posterior de la retina. La producción de una burbuja en el momento del láser, que indica ruptura de la membrana de Bruch, es un factor importante en la obtención de NVC; así, solo las quemaduras en las que se produce una burbuja se incluyen en el estudio.

Se realizan cuatro experimentos independientes para investigar el efecto de un candidato de desarrollo clínico cuando se administra por vía oral el día 0 después de la ruptura de la membrana de Bruch. A los ratones del Grupo 1-4 se les administra por vía oral una dosis diaria de 0,3, 1, 3 y 10 mg/kg del candidato de desarrollo clínico, respectivamente. El grupo 4 recibe vehículo solamente.

Después de 14 días, los ratones se anestesian y se perfunden con dextrano marcado con fluoresceína (peso molecular medio de 2×10^6 , Sigma-Aldrich) y se preparan soportes planos coroidales. Brevemente, se quitan los

ojos, se fijan durante 1 hora en formol tamponado con fosfato al 10 %, y se extraen la córnea y el cristalino. Toda la retina se extirpa cuidadosamente del ocular, se realizan cortes radiales desde el borde de la copa ocular hasta el ecuador en los cuatro cuadrantes, y la retina se monta de forma plana en medio de montaje acuoso (Aquamount; BDH, Poole, Reino Unido). Las monturas planas se examinan mediante microscopía de fluorescencia (Axioskop; Carl Zeiss Meditec, Thornwood, NY), y las imágenes se digitalizan con una cámara de vídeo en color de tres dispositivos acoplados a carga (CCD) (1K-TU40A, Toshiba, Tokio, Japón). Se utiliza un programa informático de análisis de imágenes frame grabber para medir el área de cada lesión de NVC. Las comparaciones estadísticas se realizan utilizando ANOVA con la corrección de Dunnett para comparaciones múltiples.

10 *Modelo murino de supresión de la neovascularización coroidea*

Aunque los animales no desarrollan degeneración macular asociada a la edad (DMAE) *per se*, la neovascularización coroidea similar a la observada en la DMAE se puede producir mediante el uso de un láser para producir alteraciones focales en la membrana de Bruch y el epitelio pigmentario retiniano (EPR) suprayacente. Esta lesión estimula el crecimiento anómalo de los capilares coroideas subyacentes en la capa de EPR y el espacio subretiniano. La interrupción de la membrana de Bruch es común a todas las formas de neovascularización coroidea (NVC), incluyendo lo que caracteriza la forma húmeda de DMAE.

En el modelo de neovascularización coroidea inducido por láser, grupos de 9 o 10 ratones se tratan con la administración oral de (1) un candidato para el desarrollo clínico, o (2) tratamiento simulado un día antes de la lesión por láser y los días 2, 5, 8 y 11 después del láser. A los 14 días después de la lesión por láser, los ratones se inyectan por vía intravenosa con dextrano marcado con fluoresceína (50 mg), se sacrifican, y los ojos se extirpan rápidamente para monturas planas coroidales o se congelan en un compuesto de inclusión a temperatura de corte óptima y se seccionan para evaluar las lesiones.

Las lesiones de NVC se visualizan mediante angiografía con fluoresceína y se clasifican según los procedimientos estándar.

Ejemplo 7: Estudio de eficacia en la neovascularización coroidea crónica inducida por luz

Propósito: El propósito de este estudio fue evaluar la eficacia de 3 meses (90 días) de tratamiento oral una vez al día con un candidato de desarrollo clínico a 0,3 y 3 mg/kg/día para protección contra el daño por luz de 3000 Lux *in vivo* utilizando ratas Wistar. Se ha demostrado que el daño leve a largo plazo (3 meses) en ratas produce degeneración de fotorreceptores y neovascularización coroidea (NVC). Se evaluó la eficacia de un candidato de desarrollo clínico a modo de ejemplo en la protección contra la pérdida de la CNE inducida por la luz y la NVC.

Materiales y métodos: El día anterior al inicio de la dosificación y una vez por semana durante 13 semanas, el candidato de desarrollo clínico se pesó en nuevos viales de centelleo de vidrio vacíos. El candidato de desarrollo clínico se disolvió en agua desionizada a una concentración necesaria para lograr la dosis deseada al volumen de dosis deseado (0,5 ml/animal). Las soluciones de dosificación se almacenaron a 4 °C y se usaron para la administración de dosis una vez al día durante una semana. El vehículo utilizado para dosificar grupos de control era agua desionizada. Para este estudio se utilizaron dieciséis ratas Wistar hembra (Charles River Laboratories). Los animales tenían aproximadamente 12 semanas al inicio de la dosificación con un peso corporal promedio de 220 gramos.

Ensayo: A los animales se les dio una dosis una vez al día por la mañana (dentro de 1 hora de inicio de la luz) por vía oral, por sonda gástrica, con el control del vehículo asignado o los artículos de prueba usando una jeringa de 1 ml equipada con una aguja de sonda oral de calibre 20. Los animales se alojaron en luz cíclica, de modo que hubo 12 horas de luz blanca de 3000 lux en el centro de las jaulas, alternando con 12 horas de oscuridad. Al finalizar el estudio, los animales fueron sacrificados con dióxido de carbono seguido de la creación de neumotórax. Inmediatamente después de la dislocación cervical, se extrajeron ambos ojos del animal para su análisis. Los análisis consistieron en tinción de secciones y análisis de montaje plano. Las copas de los ojos se fijaron en PFA al 4 % durante 1 hora a temperatura ambiente. Se procesó una copa ocular para la inclusión en parafina, se seccionó y tiñó con HyE o isolectina B4. El otro ojo se fijó para montaje plano. Los ojos planos fueron diseccionados en el complejo de retina y coroides/esclerótica. Tanto la retina, como el complejo coroides/esclerótica se tiñó con isolectina B4.

Diseño de estudio

Designaciones de tratamiento y asignaciones de grupo de animales	Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Exposición de 3000 lux	N.º de animales por grupo	Total
NC(1,2)	Vehículo	NA	No	2	4

(continuación)

Designaciones de tratamiento y asignaciones de grupo de animales	Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Exposición de 3000 lux	N.º de animales por grupo	Total
3,2	Vehículo	NA	Sí	2	4
5,6	ACU-4429	3	Sí	2	4
7,8	ACU-4429	0,3	Sí	2	4
NC = Control de luz normal					

Análisis de datos: Las secciones del ojo se examinaron con un microscopio después de la tinción con HyE y se fotografió el área de la CNE cerca del nervio óptico con aumentos de 40x10 para recuentos de células nucleares externas. Las fotografías del microscopio se imprimieron en un papel de 8"x11". Se contaron los números de núcleos de la CNE intersectados por dos líneas verticales dispersas uniformemente en la imagen y los números promedio de células representan el grosor de la CNE para ese ojo. Las secciones de parafina se tiñeron con isolectina B4 para determinar si estaba presente la neovascularización coroidea. La isolectina B4 tiñe los vasos sanguíneos. (Véase la Figura 16.) Para cuantificar la neovascularización coroidea, se contó el número de vasos que cruzan desde la coroides y a través de la retina por sección y se analizaron en Excel. Los vasos se contaron en 10-33 secciones y los datos se documentaron como un promedio por animal. Como los datos de montaje en plano no fueron concluyentes, se excluyeron de este informe.

Resultados

Recuento bruto de CNE

Condiciones	DC				LC				4429,3 mg/kg				4429,03 mg/kg			
N.º de Animal	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
recuento 1	8	7	11	10	1	2	0	1	2	1	1	1	0	0	1	1
recuento 2	8	6	9	12	1	1	0	1	3	2	1	1	1	1	1	2
recuento 3	10	9	10	9	1	0	1	1	1	2	2	1	0	1	1	2
recuento 4	10	9	10	9	1	0	1	2	3	2	2	1	0	1	1	1
Promedio	9,0	7,8	10,0	10,0	1,0	0,8	0,5	1,3	2,3	1,8	1,5	1,0	0,3	0,8	1,0	1,5
Promedio de grupo	9,2				0,9				1,6				0,9			

ANOVA unidireccional

Prueba de comparación múltiple de Tukey	Dif. de promedio	q	p-valor
LC (Vehículo) frente a DC	-8,325	25,25	P < 0,01
LC (Vehículo) frente a 4429, 3 mg/kg	-0,750	2,275	P > 0,05
LC (Vehículo) frente a 4429, 0,3 mg/kg	0,00	0	P > 0,05
4429, 0,3 mg/kg frente 3 mg/kg	-0,750	2,275	P > 0,05

La Figura 22 ilustra el número de filas de núcleos en la capa nuclear externa en la sección de HyE de animales tratados con luz ambiental y 3000 lux por vehículo o el candidato de desarrollo clínico. Los datos son la media $\pm$ EEM.

Recuento de vasos sin tratar

Condiciones	DC				LC				3 mg/kg				0,3 mg/kg			
N.º de Animal	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(continuación)

Condiciones	DC				LC				3 mg/kg				0,3 mg/kg			
N.º de Animal	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0		0	0	0	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	0		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
recuentos	0		0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0		0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	0		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	0		0	0	0	0	2	2	2	0	0	1	0	1	0	2
	0		0	0	0	0	1	0	2	0	0	1	0	0	0	1
	0		0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	0		0	0	1	1	0	3	1	2	0	0	0	0	0	0
	0		0	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	0		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	0		0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	
	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	0		0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	
	0		0		0	0	0	0	0			0	0	1	0	
	0		0		1			0		0		0	0	1		
	0		0					0		0		0	0			
	0							0		0			1			
	0									0			0			
	0									0			0			
	0									0			0			
	0									0						
	0									0						
	0									0						
Promedio	0,03	0	0	0	0,30	0,38	0,65	0,41	0,19	0,16	0,16	0,14	0,03	0,15	0	0,24
Promedio de grupo	0,008				0,437				0,162				0,104			

ANOVA unidireccional

Prueba de comparación múltiple de Tukey	Dif. de promedio	q	p-valor
LC (Vehículo) frente a DC	0,4296	9,046	P <0,01
LC (Vehículo) frente a 4429, 3 mg/kg	0,2755	5,801	P <0,01
LC (Vehículo) frente a 4429, 0,3 mg/kg	0,3328	7,008	P <0,01
4429, 0,3 mg/kg frente a 3 mg/kg	-0,0573	1,207	P >0,05

La Figura 23 ilustra el número de vasos que cruzan capas/secciones.

Conclusiones: El candidato de desarrollo clínico protege la retina del adelgazamiento de la CNE inducida por la luz. El tratamiento con el candidato de desarrollo clínico proporcionó una protección significativa contra la neovascularización coroidea.

Ejemplo 8: Estudio de Fase I de intervalo de dosis de ACU-4429, un nuevo modulador del ciclo visual, en voluntarios sanos

La modulación del ciclo visual (MCV) se refiere a la conversión biológica de un fotón en señal eléctrica en la retina. (Véase, por ejemplo, las Figuras 4A y 4B)

La retina contiene células receptoras de luz conocidas como "bastones" (responsables de la visión nocturna) y "conos" (responsables de la visión diurna). Las células de los bastones son mucho más numerosas y activas que los conos. La sobreactividad de los bastones crea la acumulación de toxinas en el ojo, mientras que los conos proporcionan la gran mayoría de nuestra información visual, incluido el color. La MCV esencialmente "ralentiza" la actividad de los bastones y reduce la carga metabólica en los conos.

La isomerasa/RPE65 representa una diana para la inhibición, ya que es específica del ciclo visual. Las células de los bastones son la fuente principal de A2E (el 90 % de las células fotorreceptoras)

Toxicidades de A2E:

- Generación de radicales libres por exposición a la luz;
- Las propiedades de tipo detergente pueden dañar la membrana celular de EPR;
- Inhibe los lisosomas de EPR (conduce a la formación de drusas); y
- Activación de factores del complemento.

ACU-4429 fue diseñado para prevenir o inhibir la generación de subproductos tóxicos del ciclo visual, que puede conducir a enfermedades oculares degenerativas. Se administra a los pacientes como una píldora oral diaria en lugar de mediante inyección en el ojo. Los datos preclínicos indican que ACU-4429 ralentiza el ciclo visual de los bastones.

Datos de la fase 1:

Se observó seguridad y tolerabilidad en voluntarios sanos de 55 a 80 años. Se observó una modulación del ciclo visual dependiente de la dosis mediante electroretinografía (ERG).

Seguridad clínica y tolerabilidad

A 125 sujetos sanos se les dio una dosis de ACU-4429. Fue bien tolerado en estos sujetos sanos sin EA de interés para DMC. Se observaron dolores de cabeza en algunos sujetos, pero eran transitorios y podrían no estar relacionados con el fármaco. Se observaron efectos visuales leves y transitorios. ACU-4429 produjo una muy buena respuesta farmacológica incluso a dosis más bajas. No se observaron cambios en los ERG de cono.

En general, ACU-4429 tiene biodisponibilidad oral. Hubo una correlación lineal entre la dosis y el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ y se alcanza un estado estable después de la primera dosis. Se observó una disminución dependiente de la dosis en la amplitud de la onda b de ERG.

El ABC aumentó aproximadamente proporcionalmente con la dosis, por lo tanto, la exposición sistémica se puede ajustar fácilmente en la clínica con aumento o disminución de la dosis oral de ACU-4429. La concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) también aumentó linealmente con la dosis. ACU-4429 se absorbió fácilmente del tracto gastrointestinal. (Véase la Figura 7.) La supresión de ERG de bastones de fase 1q de ACU-4429 (24 h) se ilustra en la Figura 6.

Dosis	Supresión
20 mg	29 % ± 35 %
40 mg	86 % ± 10 %
60 mg	93 % ± 4 %
75 mg	98 % ± 1 %

Diseño del estudio de la fase 1b

Diseño de estudio	Estudio intensivo de dosis única, aleatorizado, doble enmascarado, controlado con placebo y multidosis
Objetivo	Evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética (FC)
Dosis	Cinco cohortes, aleatorizado a 6:2 5, 10, 20, 30, 40 mg 14 días por cohorte
Criterios de valoración	Seguridad, tolerabilidad y FC
Principales criterios de inclusión	Voluntarios sanos de ambos sexos, de 55 a 80 años, peso ≥ 50 y ≤ 110 kg
Principales criterios de exclusión	• Afecciones oculares (cataratas, glaucoma, uveítis, retinopatía diabética y conjuntivitis activa) • Cambio en la prescripción de medicamentos crónicos dentro de los 28 días • Tratamiento en el último año con un compuesto retinoide • Tratamiento durante la última semana con Viagra®, Cialis®, Levitra® • Tratamiento concomitante con hipnóticos, antidepresivos y sustancias psicoactivas; glucósidos digitálicos (digoxina, ouabaína, digitoxina); L-DOPA; cloroquina o hidroxiclороquina; corticosteroides sistémicos; medicamentos tópicos contra el glaucoma; medicamentos para el tratamiento de la DMAE "húmeda"

5 *Fase 1b - Demografía*

	ACU-4429 n=30	Placebo N = 10
Edad, media (DT)	39,8 (8,48)	37,7 (8,55)
Hombres, n (%)	22 (73,3 %)	8 (80 %)
Raza, n (%)		
Blanca	25 (83,3 %)	5 (50,0 %)
Negra o afroamericana	5 (6,7 %)	3 (30 %)
Asiática	0	1 (10 %)
Otra	0	1 (10 %)

Fase 1b - Sumario de eventos adversos

Cohorte	Número de sujetos con EA visuales	Número de eventos visuales
5 mg	0	0
10 mg	2	21*
20 mg	6	29
30 mg	6	26
40 mg	6	33
*1 sujeto tenía 19 EA visuales; todos los eventos adversos visuales fueron leves.		

Datos de FC de fase 1b

La $C_{\text{máx}}$ fue aproximadamente 4 horas después de la 1ª y última dosis; los parámetros FC similares al estudio de Fase 1a; y los niveles alcanzaron un estado estable después de la 1ª dosis. (Véase la Figura 7).

Ejemplo 9: Experimento para probar si ACU-4935 redujo la regulación positiva de VEGF causada por condiciones hipóxicas

La Figura 8 muestra un protocolo utilizado para probar si ACU-4935 redujo la regulación positiva de VEGF causada por condiciones hipóxicas. Brevemente, los animales fueron adaptados a la oscuridad durante 16 horas, luego se les dosificó con ACU-4935. A los animales se les hizo un blanqueo durante 10 minutos con 50000 Lux 2 horas después de la dosificación, seguido de una recuperación de 2 horas en la oscuridad. Se indujo hipoxia con O_2 al 6 % durante 6 horas. Se sacrificó una parte de los animales y las muestras se recolectaron en el momento 0. Otra porción de los animales se devolvió a la oscuridad durante 2 horas más antes de ser sacrificados y la recolección de muestras.

Las muestras se analizaron para determinar la proteína VEGF (Figura 9) y la expresión de ARNm (Figura 10). Se observaron ligeras diferencias en la expresión de la proteína VEGF después del tratamiento con ACU-4935. Los niveles de ARNm de VEGF disminuyeron en el tiempo 0 y aumentaron ligeramente 2 horas después de la hipoxia después del tratamiento con ACU-4935 en comparación con el control del vehículo.

Ejemplo 10: Distribución ocular de [^{14}C]-ACU-4429 en perros Beagle

ACU-4429 ($C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$) es un modulador del ciclo visual oral que se ha demostrado que reduce la actividad del sistema visual de los bastones, aliviando así la carga metabólica en la retina.

El siguiente experimento se realizó para examinar el perfil farmacocinético, la distribución ocular y la excreción de ACU-4429 y sus metabolitos en perros beagle machos después de dosis orales únicas y repetidas de 0,3 mg/kg de [^{14}C]-ACU-4429 (40 $\mu Ci/kg$).

Se administró [^{14}C]-ACU-4429 (0,3 mg/kg, 40 $\mu Ci/kg$) como polvo en cápsula como una dosis oral única o dosis repetidas (una vez al día durante 7 días) a un total de 36 perros beagle machos que no estaban en ayunas. El balance de masa se evaluó hasta 168 horas después de una dosis única o hasta 336 horas después de la primera dosis diaria; Se analizó la orina y las heces para determinar la radiactividad y el perfil metabólico. Se recogió sangre a las 0,25, 1, 2, 4, 8, 12, 48, 72, 96, 168 y 192 horas después de la dosis final; se analizó la sangre y el plasma para determinar la radiactividad y el plasma para el perfil metabólico. Se recogieron tejidos oculares (coroides, cuerpo iridocapilar y EPR) a las 4, 8, 12, 24, 48, 72 y 168 horas después de la dosis final (3 animales/punto de tiempo) y se analizaron para determinar la radiactividad (ojos derechos) o el perfil metabólico (ojos izquierdos).

En perros beagle, el [^{14}C]-ACU-4429 administrado por vía oral se absorbió fácilmente ($T_{\text{máx}} = 4$ horas) y se eliminó del plasma; la mayoría de la radiactividad no estaba asociada preferentemente con los glóbulos rojos. La radiactividad se eliminó rápidamente a través de la orina y las heces (46 % y 44 %, respectivamente), y la eliminación del plasma se completó esencialmente a las 48 horas después de la dosis. Otros datos indicaron que la molécula originaria de ACU-4429 se distribuía preferentemente a los tejidos oculares que contienen melanina, incluido el sitio propuesto para la acción de la MCV, el EPR, a pesar de la rápida eliminación sistémica (véase las Figuras 11 y 12). En los tejidos oculares, ACU-4429- $C_{\text{máx}}$ fue 278 veces mayor que en plasma (930 frente a 3,34 ng-eq/g) después de 7 días consecutivos de dosificación oral (Figura 11).

Referencias

¹Kubota et al., Retina, 2012, 32(1): 183-188.

²Sparrow et al., Vision Res., 2003, 43(28): 2983-2990; Travis et al., Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 2007: 47: 469-512.

Ejemplo 11: MCV como inhibidores de la neovascularización retiniana

En condiciones de oscuridad, los canales iónicos en la retina están abiertos, permitiendo que el exceso de iones fluya hacia las células retinianas. La retina requiere energía y oxígeno para bombear el exceso de flujo de iones. En condiciones normales de salud, el suministro de sangre a la retina es apenas suficiente para apoyar este proceso, que produce más calor y consume más oxígeno que cualquier otra función en otras células. Si el suministro de sangre se ve comprometido, como ocurre a menudo en pacientes con diabetes, se puede desarrollar hipoxia en la retina. La retina crea vasos nuevos, pequeños y con fugas para compensar, lo que conduce a la retinopatía diabética proliferativa.

Los moduladores del ciclo visual (MCV), tales como ACU-4429 y ACU-4935, inhiben la isomerasa² del ciclo visual,

imitando así un estado de constituir la fototransducción y disminuyendo la corriente de oscuridad (véase la Figura 14). Sin quedar ligados a ninguna teoría, se cree que la disminución de la corriente de oscuridad reducirá la tensión metabólica y las demandas de oxígeno asociadas a la retina, lo que debería reducir la hipoxia, la producción de factor inducible hipóxico 1 (HIF-1 α) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y daría como resultado la inhibición del crecimiento de nuevos vasos.

Este estudio evaluó los efectos de los MCV ACU-4429 y ACU-4935 sobre la neovascularización retiniana en un modelo de ratón de retinopatía inducida por oxígeno (RIO)³⁻⁵.

- 10 129 crías de ratón SvE (PO) se trataron como se diagrama en la Figura 15. ACU-4429 (0,03 a 10 mg/kg), ACU-4935 (0,3 mg/kg/día), controles positivos (10 mg/kg/día de Ruboxistaurina) o el vehículo se administró intraperitonealmente dos veces durante 4 días.

Parámetros para ACU-4429 y ACU-4935

MCV	Fórmula química	CI ₅₀ (<i>in vitro</i> actividad isomerasa)	DE ₅₀ (<i>in vivo</i> ensayo de isomerasa de dosis única, en ratones)
ACU-4429	C ₁₆ H ₂₅ NO ₂ ·HCl	4,4 nM	0,18 mg/kg
ACU-4935	C ₁₇ H ₂₉ NO ₂	5,2 nM	0,0004 mg/kg

15 Las crías se sacrificaron en P17, cuando la neovascularización fue máxima y se extrajeron los ojos para su análisis. Cuando se fueron a extraer los retinoides, los ratones fueron trasladados a una habitación oscura en P16 y se sacrificaron bajo una luz roja.

20 Las áreas de neovascularización retiniana se visualizaron con tinción con isoelectina de preparaciones de montaje plano y se cuantificaron con la herramienta de lazo en Adobe Photoshop; el área total de neovascularización indicó la suma de áreas individuales a través de la retina, y el % de neovascularización fue relativo al área total de la retina⁴.

25 Los retinoides se extrajeron de los ojos derechos bajo luz roja y se analizó el contenido de 11-*cis*-Rol-oxima para indicar las concentraciones de 11-*cis*-ROL y como indicador de la actividad cicloisomerasa.

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa informático GraphPad Prism.

30 En ratones con RIO, el tratamiento con ACU-4429 o ACU-4935 redujo significativamente el área neovascular retiniana en comparación con el tratamiento con vehículo. El área neovascular de la retina se redujo en un 32 % con ACU-4429 (3 mg/kg/día), un 23 % con ACU-4935 (0,3 mg/kg/día) y 29 % con Ruboxistaurina (10 mg/kg/día, control positivo); la reducción media fue significativamente mayor ($p < 0,05$) que con el vehículo con ambos MCV y no difirió significativamente ($p < 0,05$) de Ruboxistaurina.

35 ACU-4429 inhibió la neovascularización y la producción de 11-*cis*-RAL de forma dependiente de la dosis con valores de DE₅₀ de 0,46 mg/kg y 0,88 mg/kg, respectivamente.

Referencias

- 40 1. Arden et al., Br. J. Ophthalmol., 2005; 89(6): 764-769.
 2. Kubota et al., Retina, 2012; 32(1): 183-188.
 3. Chan et al., Lab. Invest., 2005; 85(6): 721-733.
 4. Connor et al., Nat. Protoc., 2009; 4(10): 1565-1573.
 45 5. Yoshida et al., FASEB J., 2010; 24(6): 1759-1767.

Ejemplo 12: Materiales y métodos de electrorretinografía

Calibración de destellos de luz

50 Los estímulos de ERG se suministran usando un Espion e² con el estimulador ColorDome Ganzfeld (Diagnosys LLC, Lowell, MA). La tasa de fotoisomerización por bastones (R^{*}) para el flash de LED verde se calcula midiendo la densidad de flujo incidente en un radiómetro integrador (IL1700; Luz internacional, Newburyport, MA) posicionado en la ubicación de la córnea de la rata, y siguiendo los procedimientos detallados por Lyubarsky y Pugh (1996). El LED se trata como monocromático con 1 igual a 530 nm. La intensidad del destello viene dada por

$$i(\lambda) = Q(\lambda) \cdot T(\lambda) \cdot \frac{a_{pupila}}{a_{retina}} \cdot a_{bastón}(\lambda) \quad (1)$$

donde $i(\lambda)$ es R^{*}, $Q(\lambda)$ es la densidad de fotones calculada en la córnea, $T(\lambda)$ es la transmisividad de los medios

oculares y la retina prerreceptor ($\sim 80\%$ a 530 nm; Alpern et al., 1987), y a_{pupila} , a_{retina} y $a_{\text{bastón}}(\lambda)$ son estimaciones respectivas del área de la pupila dilatada $\sim \text{mm}^2$; Dodt y Echte, 1961), el área de la superficie retiniana ($\sim 50 \text{ mm}^2$; Hughes, 1979), y el área de recolección de luz final del fotorreceptor de bastón ($\sim 1,5 \text{ mm}^2$ a 530 nm). $a_{\text{bastón}}(\lambda)$ tiene en cuenta la longitud del segmento externo, el espectro de absorción del bastón y la densidad óptica del fotopigmento, así como el radio del fotorreceptor (Baylor et al., 1979). Dado que varios de estos valores de parámetros son desconocidos para los bastones de rata afectados por la RIO, los estímulos se expresan como los valores esperados en ratas control adultas. $Q(\lambda)$ se encuentra por

$$Q(\lambda) = \lambda \cdot \frac{P_{\lambda}}{h \cdot c} \quad (2)$$

donde P_{λ} es el flujo radiante (W), h es la constante de Planck y c es la velocidad de la luz (Wysszecki y Stiles, 1982). Para evaluar la intensidad de los destellos de arco de xenón 'blanco', se registra una serie de intensidad con destellos verdes y blancos intercalados y la luz equivalente se estima en función del desplazamiento de las curvas de estímulo/respuesta para la onda b escotópica.

Calibración de la luz de blanqueo

El blanqueo se produce utilizando un proyector de diapositivas Ektagraphic III B (Eastman Kodak, Rochester, NY) con una lámpara halógena EXR 300 W (temperatura de color 3350 °). Para difundir la luz, se coloca una pelota de ping-pong hemiseccionada sobre el ojo. El proyector se coloca en una plataforma de modo que su lente esté aproximadamente a 6 cm de la superficie de la pelota. La energía de la luz se mide usando el radiómetro, con la función de integración desactivada, colocado debajo de la pelota de ping-pong en la ubicación de la cabeza de las ratas. El cálculo del número de fotones incidentes sobre el fotodetector (cuantos $\text{cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$) se calcula utilizando la ec. (2) y suponiendo que $\lambda = 500 \text{ nm}$. La fuerza del blanqueador se estima por

$$R_0(t) = \exp\left(-\frac{Q(\lambda) \cdot t}{Q_e}\right) \quad (3)$$

donde $1 - R_0$ es la fracción de rodopsina blanqueada al final de la exposición a la luz, t es la duración (60 s) de la exposición, y Q_e (cuantos cm^{-2}), el inverso de la fotosensibilidad, es la energía necesaria para dejar 1/e de rodopsina sin blanquear (Perlman, 1978). Las mediciones anteriores indican que el valor de Q_e en ratas Sprague Dawley es de aproximadamente $15,8 \log$ cuantos cm^{-2} (Fulton y Baker, 1984). Por lo tanto, la luz, que produce aproximadamente $15,9 \log$ cuantos cm^{-2} , blanqueado $\sim 60\%$ de la rodopsina en la retina.

Preparaciones

Los sujetos adaptados a la oscuridad se anestesian con una dosis de carga de aproximadamente 75 mg kg^{-1} de ketamina y 8 mg kg^{-1} de xilazina, inyectados por vía intraperitoneal. Esto es seguido por una dosis de refuerzo (50 % de la dosis de carga) administrada por vía intramuscular. Las pupilas se dilatan con una combinación de clorhidrato de fenilefrina al 1 % y clorhidrato de ciclopentolato al 0,2 % (Ciclodril; Alcon, Fort Worth, TX). Las córneas se anestesian con una gota de clorhidrato de proparacaina al 0,5 %. Un electrodo bipolar Burian-Allen (Laboratorios Hansen, Coralville, IA) se coloca en la córnea y el electrodo de tierra se coloca en la cola. La luz roja se extingue, y los animales permanecen en la oscuridad total durante 10 minutos adicionales para permitirles volver a un estado totalmente adaptado a la oscuridad antes de que comience la experimentación.

La activación de la fototransducción

En la primera fecha de prueba, a los animales se les asigna la mitad del peligro de manera que la mitad de cada camada (redondeada si es impar) participa en estudios de activación y desactivación de la fototransducción y de la función retiniana postreceptor; el resto participa en los experimentos de blanqueo. Las características de la fotorrespuesta de los bastones se estiman a partir de la ERG ajustando los parámetros de la formulación de Hood y Birch (1992) de Lamb y Pugh (1992; Pugh y Lamb, 1993), el modelo de los procesos bioquímicos involucrados en la activación de la fototransducción a las ondas a provocadas por los cinco destellos más brillantes:

$$P_3(i, t) = Rm_{P_3} \cdot (1 - \exp(-1/2 \cdot i \cdot S \cdot (t - t_d)^2)) \text{ para } t_d < t < 20 \text{ ms} \quad (4)$$

En este modelo, i es la intensidad del destello (R^*) y t es el tiempo transcurrido (s). Los valores de los parámetros libres en el modelo, Rm_{P_3} , S , y t_d , se optimizan utilizando una rutina (fmins; MATLAB R11, The Math-works, Natick, MA) que minimiza la suma de desviaciones al cuadrado. Rm_{P_3} es la amplitud (μV) de la respuesta de los bastones saturada; es proporcional a la magnitud de la corriente de oscuridad y depende del número de canales disponibles para el cierre por luz en el SEB (Lamb y Pugh, 1992; Pugh and Lamb, 1993), que, en condiciones normales, a su vez depende directamente de la longitud del SEB (Reiser et al., 1996). S es un parámetro de sensibilidad ($R^{*-1} \text{ s}^{-2}$) que, si la intensidad del estímulo se especifica correctamente, está relacionado con la constante de amplificación, A , que resume la cinética de la serie de procesos iniciados por la fotoisomerización de la rodopsina y que da como resultado el cierre de los canales en la membrana plasmática del fotorreceptor. t_d es un breve retraso (s). El ajuste del modelo está restringido al borde de ataque de la onda a.

Desactivación de la fototransducción

En las mismas ratas, usando un paradigma de doble destello, se obtiene el trascurso temporal de la respuesta de los bastones a un destello de acondicionamiento (DA) 'verde' ($\lambda_{\text{máx}} \approx 530 \text{ nm}$) que produce aproximadamente 150 R^* . Este destello verde, mientras provoca una onda a de menos de la mitad de la respuesta de la bastones saturada, sin embargo, es suficiente para suprimir completamente la corriente de oscuridad. En primer lugar, la respuesta a la DA se registra sola. Después, se determina la amplitud de la respuesta a un destello intenso de sonda de arco de xenón 'blanco' que satura los bastones (aproximadamente 10.000 R^*). La amplitud de la respuesta de DS, $a_{\text{máx}}$ (μV), que se mide a los 8 ms después de la presentación (justo antes del valle de la onda a), se toma como proporcional a la corriente de oscuridad máxima de los bastones. A continuación, DA y DS se presentan juntos, separados por 10 intervalos predeterminados entre estímulos (10 ms, 20 ms, 50 ms, 0,1 s, 0,15 s, 0,2 s, 0,4 s, 0,7 s, 1 s y 1,4 s). En condiciones de doble destello, la respuesta al DA registrada solo sirvió como el comienzo para medir la amplitud de la respuesta al DS en cada tiempo entre estímulos t , $a_{\text{sat}, t}$. La proporción de la corriente de oscuridad suprimida por la DA en el tiempo transcurrido t , SF_t , es, por lo tanto, proporcionada por

$$SF_t = 1 - \frac{a_{\text{sat}, t}}{a_{\text{máx}}} \quad (5)$$

Para obtener un valor para el trascurso temporal de la desactivación, se determina el canal de la respuesta de los bastones y se ajusta a una recta a través de la fase de recuperación. La latencia al 50 % de recuperación, (ms), se anota.

Función postreceptor

La función del postreceptor mediada por bastones se evalúa, en los mismos animales, a partir de la onda b de la ERG. Se utiliza una serie de 13 destellos 'verdes' que producen de aproximadamente 0,075 a 300 R^* para generar respuestas de onda b. Para las amplitudes (μV) de tales respuestas, los parámetros de la función de Naka-Rushton,

$$\frac{V(i)}{V_m} = \frac{i}{i + \sigma^2} \quad (6)$$

están optimizados. En esta ecuación, $V(i)$ es la amplitud de la respuesta a un destello de intensidad i (R^*), V_m es la amplitud saturada de la onda b, y σ es la intensidad que evoca una onda b con una amplitud de la mitad de V_m . La función se ajusta solo a aquellas intensidades a las que se observa por primera vez la intrusión de una onda. Si i está correctamente especificado, $\log \sigma$ es una medida de la sensibilidad postreceptor.

Recuperación de un blanqueo

En el segundo conjunto de experimentos, realizado en cohortes, se evalúa la recuperación de la corriente de oscuridad del blanqueo. El DS que satura los bastones (10.000 R^*), presentado al ojo adaptado a la oscuridad, se usa para determinar la magnitud de la corriente de oscuridad. Después de la exposición al blanqueo, la respuesta al DS se controla a intervalos de 2 minutos durante aproximadamente 40 minutos. En cada momento, se calcula la fracción de la corriente de oscuridad recuperada ($1 - SF_t$). El tiempo de recuperación del 50 % de la fotorrespuesta de saturación de los bastones, t_{50} , se encuentra al optimizar los parámetros de la función

$$t(P) = -t_0 \ln\left(\frac{P - P_0}{B}\right) \quad (7)$$

y luego resolviendo la ecuación para $P = 50 \%$. En esta ecuación, $t(P)$ es el tiempo requerido para que la onda a alcance el porcentaje de P de su valor adaptado a la oscuridad, t_0 es la constante de tiempo de regeneración, P_0 es la amplitud normalizada de la onda a adaptada a la oscuridad (100%), y B es un escalar. A menudo, t_{50} es mayor que la sesión de grabación y, por lo tanto, se extrapola.

Administración de estímulo

El tiempo y la intensidad de los estímulos de la ERG están bajo control del ordenador. A continuación se detalla el intervalo entre estímulos y el número de barridos promediados para la serie de intensidad utilizada para evaluar las sensibilidades y amplitudes de respuesta del receptor y la respuesta postreceptor. Para experimentos de desactivación, la respuesta al destello de acondicionamiento se promedia ocho veces, la respuesta al destello de la sonda se promedia cuatro veces y, en condiciones de doble destello, todos los rastros son promedios de dos barridos, registrados 1 minuto aparte. En el experimento de blanqueo, el destello de la sonda se administra individualmente cada 2 min.

Serie de intensidad de ERG.

Fuente de luz	Intensidad ^a (R*)	Barridos (mínimo)	I.S.I. (s)
LED 'verde'	0,075	32	0,35
	0,15	24	0,40
	0,30	24	0,45
	0,60	18	0,50
	1,0	18	0,60
	2,5	14	0,75
	5,0	14	1,0
	9,5	11	1,5
	20	11	2,0
	40	8	2,5
	75	8	4,0
	150	6	5,5
	300	6	8,0
Arco de xenón	1000	5	18
	2500	4	27
	5000	4	40
	10.000	3	60
	20.000	3	90
^a La eficacia (R* cd ⁻¹ s ⁻¹ metro ²) del LED 'verde' y los destellos de arco de xenón se calculan respectivamente a ~ 150 y ~ 75.			

Análisis de vasos retinianos

5 La tortuosidad vascular se evalúa en ambos ojos de sujetos utilizando una técnica no invasiva, una necesidad en este estudio longitudinal. El modelo de RIO empleado en este estudio se caracteriza por una incidencia del 100 % de NV; también se caracteriza por tortuosos vasos retinianos. En pacientes, el polo posterior es la región más importante para el diagnóstico de RDP de alto riesgo.

10 De forma correspondiente, después de cada sesión de ERG, se obtienen y componen imágenes de campo amplio del fondo ocular que muestran los vasos principales de la retina para mostrar una vista completa del polo posterior, definido en este caso como la región dentro del círculo limitada por las venas del vórtice y concéntrica a la cabeza del nervio óptico; las venas del vórtice definen el ecuador. Se identifican las arteriolas y se mide su tortuosidad utilizando el programa informático RISA, tal como se describió previamente (Akula et al., 2007; Akula et al., 2008; Gelman et al., 2005; Hansen et al., 2008; Martinez-Perez et al., 2002, 2007). Brevemente, cada vaso se recorta de la imagen principal y se segmenta individualmente. Si es necesario, la imagen segmentada se edita manualmente para eliminar características extrañas como la vasculatura coroidea de fondo. RISA construyó una estructura principal y marcó puntos terminales y de bifurcación. Luego, el usuario seleccionó los segmentos de los vasos para el análisis y

15 RISA calculó automáticamente la curvatura integrada, *CI*, para los segmentos seleccionados de cada vaso. La *CI* captura cualquier desviación del curso lineal y es la suma de los ángulos a lo largo del vaso, normalizado por la longitud del vaso (píxeles radianes⁻¹). Por lo tanto, un vaso recto teórico tiene una *CI* = 0. Los valores altos de *CI* capturan bien los vasos que un médico probablemente designaría como tortuosos. La tortuosidad arterial, *TA* (píxeles en radianes⁻¹), se calcula para cada sujeto como la curvatura integrada media de todas las arteriolas medibles en ambos ojos (mediana 10).

20

25

Ejemplo 13: Ensayo clínico en humanos para la retinopatía de la prematuridad

30 **Propósito:** El objetivo principal de este estudio es evaluar la seguridad de un candidato a ensayo clínico cuando se administra por vía oral a recién nacidos con RDP. El objetivo adicional de este estudio es evaluar la eficacia del candidato a ensayo clínico para reducir la progresión de la RDP a través de exámenes oftalmológicos en serie

planificados a diferentes intervalos según la gravedad de la RDP, en comparación con lo que se observa en un grupo de control que recibe tratamiento convencional (tratamiento adoptado por el Grupo Cooperativo ETROP).

Métodos: Se realiza un ensayo controlado aleatorio piloto intervencionista para evaluar la seguridad y la eficacia del candidato al ensayo clínico cuando se usa además del enfoque convencional (tratamiento adoptado por el Grupo Cooperativo ETROP) frente al enfoque convencional solo para tratar a los recién nacidos prematuros (edad gestacional menor de 32 semanas) con una RDP de etapa 2 (zona II-III sin plus).

Los pacientes se excluyen si se cumple alguno de los siguientes criterios de exclusión al momento de la inscripción en el estudio: (1) más de 10 episodios de bradicardia de prematuridad/día (HR <90 lpm); (2) bloqueo auriculoventricular (AV) (2º o 3º grado); (3) anomalía cardíaca congénita significativa (sin incluir el conducto arterioso permeable, el agujero oval permeable o la comunicación interventricular pequeña); (4) insuficiencia cardíaca; (5) hipotensión (presión arterial media <45 mm Hg); (6) hipoglucemia (<50 mg/dl); y (7) recuento de plaquetas <100000/mm³.

Para comparar las proporciones de recién nacidos que progresa a RDP más severa en el grupo tratado y el grupo control, se calculó el tamaño de muestra estimado, considerando la distribución normal, un error alfa de 0,05 y una potencia del 80 por ciento. El tamaño de la muestra para cada grupo es de 22 participantes. La incidencia de progresión desde la RDP de etapa 2 a las etapas más altas aumenta con la disminución de la edad gestacional. Para garantizar una distribución homogénea de la edad gestacional en ambos grupos (tratados y controles), los recién nacidos reclutados serán aleatorizados y estratificados según su edad gestacional en tres grupos diferentes: grupo 1 (23-25 semanas), grupo 2 (26-28 semanas) y grupo 3 (29-32 semanas).

Al comienzo del estudio, las pacientes en cada grupo gestacional se dividen en dos grupos, uno que recibe el candidato de desarrollo clínico por vía oral en forma de suspensión a la dosis de 0,5 mg/kg/6 horas, y el otro que recibe placebo en forma de suspensión. En ambos grupos tratados y con placebo, continúa el tratamiento de la convención adoptado por el ETROP Cooperative Group. Tanto los grupos tratados como el de placebo están sujetos a exámenes oftalmológicos a las 40 semanas de edad gestacional. Los oftalmólogos tienen desconocidos qué pacientes reciben el candidato de desarrollo clínico y qué pacientes reciben placebo.

Evaluación: para evaluar la seguridad del candidato de desarrollo clínico, los parámetros cardíacos y respiratorios (frecuencia cardíaca, presión arterial, saturación de oxígeno, soporte respiratorio), se controlan de manera continuada. Los muestreos de sangre se realizan tan pronto como se diagnostica la RDP en etapa 2, para comprobar el equilibrio renal, hepático y metabólico. La prueba de Kruskal-Wallis se usa para evaluar las posibles diferencias entre los recién nacidos que reciben el candidato de desarrollo clínico y los recién nacidos que reciben placebo. La seguridad también se evalúa mediante el riesgo relativo (RR). El RR se calcula como la relación entre la probabilidad de efectos secundarios en el grupo tratado con respecto al grupo de control. El RR también se calcula como la proporción entre la probabilidad de que la RDP progrese a una RDP más severa en el grupo tratado con respecto al grupo de control. En este caso, los valores de RR inferiores a 1 están asociados a la eficacia del tratamiento. Si es necesario, se obtiene RR para cada grupo de edad gestacional.

Para la eficacia, todos los recién nacidos (grupos tratados y de control) se evalúan a las 40 semanas de edad gestacional utilizando una batería de pruebas de comportamiento recientemente publicada diseñada para evaluar varios aspectos de la función visual (Ricci et al, Early Hum Dev. febrero de 2008; 84 (2): 107-13), que incluye ítems que evalúan los movimientos oculares (comportamiento espontáneo y en respuesta a una diana), la capacidad de fijar y seguir una diana blanca/negra (horizontalmente, verticalmente, y en un arco), la reacción a una diana coloreada, la capacidad de discriminar entre rayas blancas y negras de frecuencia espacial creciente y la capacidad de mantener la atención en una diana que se aleja lentamente del bebé. La función visual se evalúa nuevamente a los 1, 4 1/2, 12, 18 y 24 meses de edad corregida (Ricci et al. J Pediatr. Abril de 2010; 156 (4): 550-5) con particular atención a la agudeza visual (binocular y monocular), medida por medio de instrumentos bien conocidos basados en la elección de fuerza preferencial (tarjetas de agudeza Teller), estereopsis y motricidad ocular.

Ejemplo 14: Ensayo clínico en humanos para la neovascularización coroidea

Propósito: El objetivo principal de este estudio es evaluar la seguridad de un candidato para el desarrollo clínico cuando se administra por vía oral a pacientes con neovascularización coroidea (NVC) secundaria a degeneración macular asociada a la edad (DMAE). Otro objetivo de este estudio es evaluar la eficacia del candidato de desarrollo clínico para el tratamiento de la neovascularización coroidea (NVC) secundaria a la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), en comparación con lo que se observa en un grupo control que recibe tratamiento con placebo.

Métodos: Se realiza un ensayo controlado aleatorio piloto intervencionista para comparar la seguridad y la eficacia del candidato de desarrollo clínico frente al placebo para pacientes con neovascularización coroidea (NVC) secundaria a degeneración macular asociada a la edad (DMAE). Los pacientes son elegibles si (1) son hombres o mujeres de 50 años de edad o mayores; (2) se les diagnostica NVC subfoveal primaria o recurrente secundaria a la DMAE, incluidos aquellos con lesiones ocultas predominantemente clásicas, mínimamente clásicas o activas sin componente clásico; (3) tienen una puntuación de MCAV entre 73 y 24 letras (aproximadamente 20/40 a 20/320

equivalente de Snellen), inclusive, en el ojo del estudio; (4) el área total de NVC (incluidos los componentes clásicos y ocultos) abarcada dentro de la lesión es al menos el 50 % del área total de la lesión; y (5) el área total de la lesión no es más de 12 áreas de disco.

- 5 Los pacientes no son elegibles si se cumple una de las siguientes condiciones: (1) pacientes que tienen en el otro ojo un equivalente de Snellen por debajo de 20/200; (2) presencia de estrías angioides, síndrome de presunta histoplasmosis ocular, miopía (superior a -8 dioptrías), o NVC secundaria a causas distintas de DMAE en el ojo del estudio; (3) fibrosis subfoveal o atrofia en el ojo del estudio; (4) hemorragia vítrea, desgarro retiniano o antecedentes de desprendimiento de retina regmatógeno u orificio macular (Etapa 3 o 4) en el ojo del estudio; (5) actividad o
- 10 antecedentes de, inflamación o infección ocular en el ojo del estudio dentro de los últimos 30 días antes de la detección; (6) glaucoma no controlado en el ojo del estudio; (7) tratamiento en el ojo del estudio con verteporfina, radioterapia de haz externo, fotocoagulación de láser focal subfoveal, vitrectomía, cirugía submacular o termoterapia transpupilar dentro de los 30 días previos a la detección; (8) tratamiento previo con fármacos antiangiogénicos (pegaptanib, ranibizumab, bevacizumab, acetato de anecortavo, corticoesteroides, inhibidores de la proteína quinasa C, escualamina, ARNip, VEGF-Trap, etc.) para la DMAE neovascular en el ojo del estudio; (9) antecedentes de cirugía intraocular en el ojo del estudio, incluida la vitrectomía pars plana, a excepción de la cirugía de cataratas sin complicaciones más de 60 días antes de la detección; Antecedentes de capsulotomía posterior con láser YAG en el
- 15 ojo del estudio dentro de los 30 días previos a la detección.
- 20 Al comienzo del estudio, los pacientes se dividen en seis grupos. El candidato de desarrollo clínico se administra por vía oral en forma de comprimido a la dosis de 2, 5, 7, 10 y 20 mg/día, respectivamente, a los primeros cinco grupos de pacientes durante 3 meses. Se administra placebo por vía oral en forma de comprimidos al sexto grupo de pacientes durante el mismo período de tiempo. Tanto el grupo tratado como el placebo estarán sujetos a exámenes oftalmológicos al final de cada mes. Los oftalmólogos tienen desconocen qué pacientes reciben el candidato de
- 25 desarrollo clínico y qué pacientes reciben placebo.

Evaluación: Para evaluar la seguridad del candidato de desarrollo clínico, los parámetros cardíacos y respiratorios (frecuencia cardíaca, presión arterial, saturación de oxígeno, soporte respiratorio) se controlan después de la administración oral del candidato de desarrollo clínico. También se realizan muestreos de sangre para controlar la función renal, hepática y el equilibrio metabólico. La seguridad del candidato de desarrollo clínico se evalúa

30 adicionalmente mediante el riesgo relativo (RR). El RR se calculará como la proporción entre la probabilidad de efectos secundarios en el grupo tratado con respecto al grupo de control. El RR también se calcula como la relación entre la probabilidad de que la RD progrese a RD más grave en el grupo tratado con respecto al grupo de control. En este caso, los valores de RR inferiores a 1 se asociarán a la eficacia del tratamiento.

35 Para evaluar la eficacia del candidato de desarrollo clínico, las medidas de resultado incluyen la incidencia de eventos adversos oculares y no oculares, el porcentaje de pacientes que obtienen ≥ 15 letras de agudeza visual (AV) a los 3 meses desde el inicio, el porcentaje de pacientes que pierden ≥ 15 letras de AV a los 3 meses desde el inicio y el cambio medio en AV y el espesor central de la retina (ECR) a los 3 meses desde el inicio.

40 **Ejemplo 15: Ensayo clínico en humanos para la neovascularización retiniana asociada con la uveítis**

Propósito: El objetivo principal de este estudio es evaluar la seguridad de un candidato de desarrollo clínico cuando se administra por vía oral a pacientes con neovascularización retiniana (NVR) asociada con uveítis. Otro objetivo de

45 este estudio es evaluar la eficacia del candidato de desarrollo clínico para el tratamiento de la neovascularización retiniana (NVR) asociada con la uveítis, en comparación con lo que se observa en un grupo control que recibe tratamiento con placebo.

Métodos: Se realiza un ensayo controlado aleatorizado piloto intervencionista para comparar la seguridad y la eficacia del candidato de desarrollo clínico frente a placebo para pacientes con neovascularización retiniana (NVR) asociada con uveítis. Los pacientes son elegibles si (1) son pacientes masculinos y femeninos con uveítis o panuveítis intermedia o posterior no infecciosa en al menos un ojo, de 18 a 70 años inclusive, que de otra manera gozan de buena salud; (2) edema macular con espesor medio de la retina central $\geq 250 \mu\text{m}$; (3) una puntuación de turbidez vítrea ≥ 1 , pero ≤ 3 (basado en el sistema de clasificación del National Eye Institute); (4) Agudeza visual

50 mejor corregida no peor que 20/400 y no mejor que 20/40; y (5) dosis diaria de prednisona $<1 \text{ mg/kg}$.

Los pacientes no son elegibles si se cumple una de las siguientes condiciones: (1) pacientes con neovascularización coroidea; (2) pacientes con coroidopatía serpigínosa, epitelopatía aguda pigmentaria placode multifocal o retinocoroidopatías de punto blanco (por ejemplo, síndrome de punto blanco evanescente múltiple (MEWDS) o coroiditis multifocal); (3) edema macular asociado con otra enfermedad ocular (por ejemplo, retinopatía diabética);

60 (4) pacientes que tuvieron una vitrectomía previa; (5) cualquier afección ocular que pueda afectar la evaluación de la agudeza visual y el grosor de la retina; (6) uso concurrente de ciertos agentes inmunosupresores (en el protocolo se definen períodos específicos de lavado para diferentes agentes); (7) uso de medicamentos sistémicos que se sabe que son tóxicos para la lente, retina o nervio óptico (por ejemplo, deferroxamina, cloroquina y etambutol) actualmente

65 o en los últimos 6 meses; y (8) se pueden aplicar otros criterios de inclusión/exclusión definidos por el protocolo.

Al comienzo del estudio, los pacientes se dividen en seis grupos. El candidato de desarrollo clínico se administra por vía oral en forma de comprimido a la dosis de 2, 5, 7, 10 y 20 mg/día, respectivamente, a los primeros cinco grupos de pacientes durante 3 meses. Se administra placebo por vía oral en forma de comprimidos al sexto grupo de pacientes durante el mismo período de tiempo. Tanto el grupo tratado como el placebo estarán sujetos a exámenes oftalmológicos al final de cada mes. Los oftalmólogos tienen desconocen qué pacientes reciben el candidato de desarrollo clínico y qué pacientes reciben placebo.

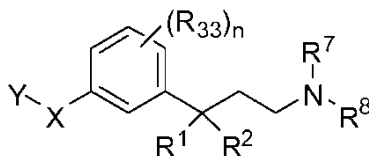
Evaluación: Para evaluar la seguridad del candidato de desarrollo clínico, los parámetros cardíacos y respiratorios (frecuencia cardíaca, presión arterial, saturación de oxígeno, soporte respiratorio) se controlan después de la administración oral del candidato de desarrollo clínico. También se realizan muestreos de sangre para controlar la función renal, hepática y el equilibrio metabólico. La seguridad del candidato de desarrollo clínico se evalúa adicionalmente mediante el riesgo relativo (RR). El RR se calculará como la proporción entre la probabilidad de efectos secundarios en el grupo tratado con respecto al grupo de control. El RR también se calcula como la relación entre la probabilidad de que la RD progrese a RD más grave en el grupo tratado con respecto al grupo de control. En este caso, los valores de RR inferiores a 1 se asociarán a la eficacia del tratamiento.

Para evaluar la eficacia del candidato de desarrollo clínico, Los examinadores certificados evalúan la agudeza visual mejor corregida (MCAV) y el grosor central de la retina (ECR) en los exámenes oftalmológicos mensuales programados. Las medidas de resultado incluyen la incidencia de eventos adversos oculares y no oculares, el porcentaje de pacientes que obtienen ≥ 15 letras de agudeza visual (AV) a los 3 meses desde el inicio, el porcentaje de pacientes que pierden ≥ 15 letras de AV a los 3 meses desde el inicio y el cambio medio en AV y el espesor central de la retina (ECR) a los 3 meses desde el inicio.

Si bien ciertos casos de la presente divulgación se han mostrado y descrito en el presente documento, será obvio para los expertos en la materia que tales casos se desvelan solo a modo de ejemplo. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para su uso en el tratamiento de la retinopatía diabética proliferativa en un paciente que lo necesita, en donde el compuesto tiene la estructura de Fórmula (A):



Fórmula (A)

en la que,

X es $-C(R^9)_2-O^*$, en donde el enlace indicado con el asterisco está unido al anillo de fenilo;

Y se selecciona de:

- a) carbociclilo sustituido o no sustituido, opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_4 , halógeno, $-OH$ o alcoxi C_1-C_4 ; y
- b) alquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, opcionalmente sustituido con halógeno, $-OH$ o alcoxi C_1-C_4 ;

R^1 es hidrógeno y R^2 es hidroxilo;

R^7 es hidrógeno;

R^8 es hidrógeno o CH_3 ;

cada R^9 es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido;

cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno o alquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido;

y n es 0, 1 o 2; o tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto para su uso tal como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el carbociclilo sustituido o no sustituido es un anillo de 4, 5, 6, o 7 miembros sustituido o no sustituido.

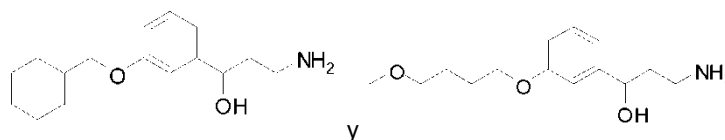
3. Un compuesto para su uso tal como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el alquilo C_3-C_{10} sustituido es $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$.

4. Un compuesto para su uso tal como se reivindica en la reivindicación 2, en donde el carbociclilo sustituido o no sustituido es un anillo de 6 miembros.

5. Un compuesto para su uso tal como se reivindica en la reivindicación 4, en donde el anillo de 6 miembros sustituido o no sustituido es un ciclohexilo sustituido o no sustituido.

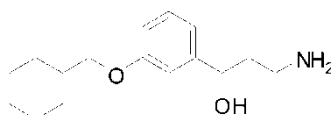
6. Un compuesto para su uso tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^8 es hidrógeno.

7. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el compuesto se selecciona entre:



o un tautómero, un estereoisómero, un N-óxido o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

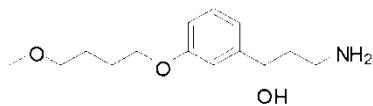
8. El compuesto para su uso tal como se reivindica en la reivindicación 7, en donde el compuesto es:



o un tautómero, un estereoisómero, un N-óxido o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. El compuesto para su uso tal como se reivindica en la reivindicación 7, en donde el compuesto es:

5



o un tautómero, un estereoisómero, un N-óxido o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10

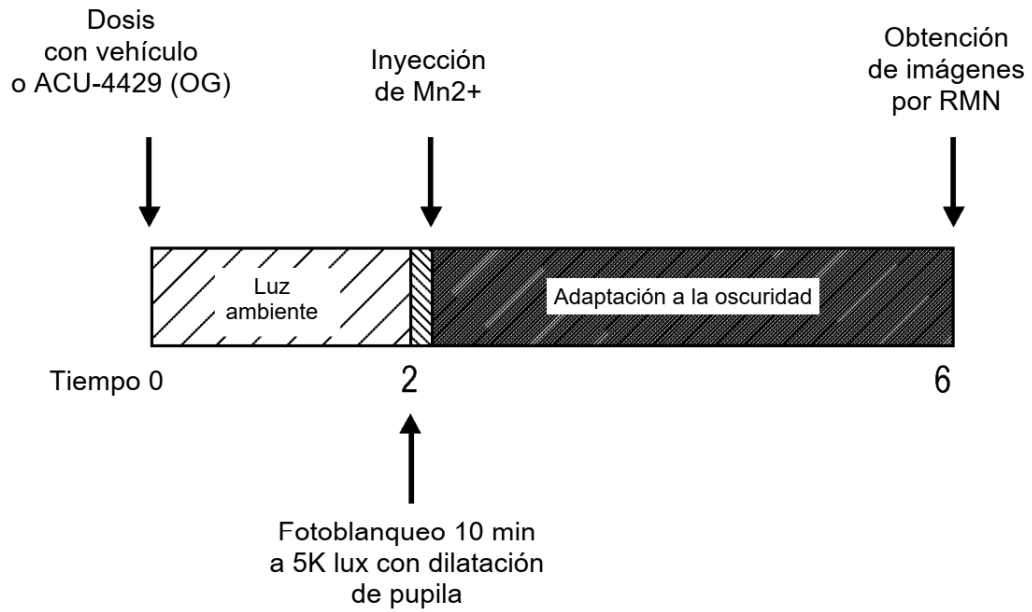


FIG. 1

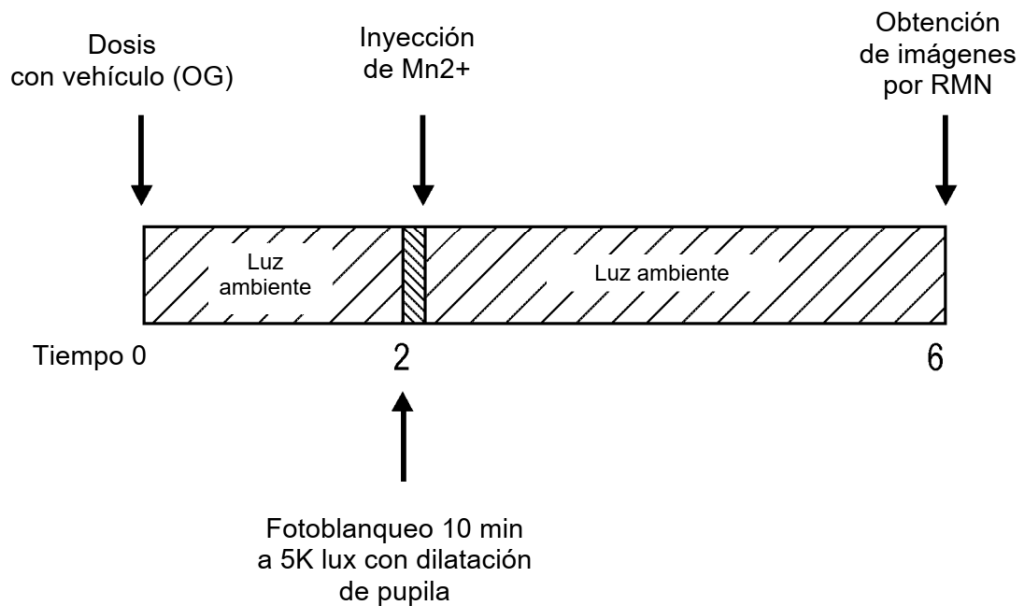


FIG. 2

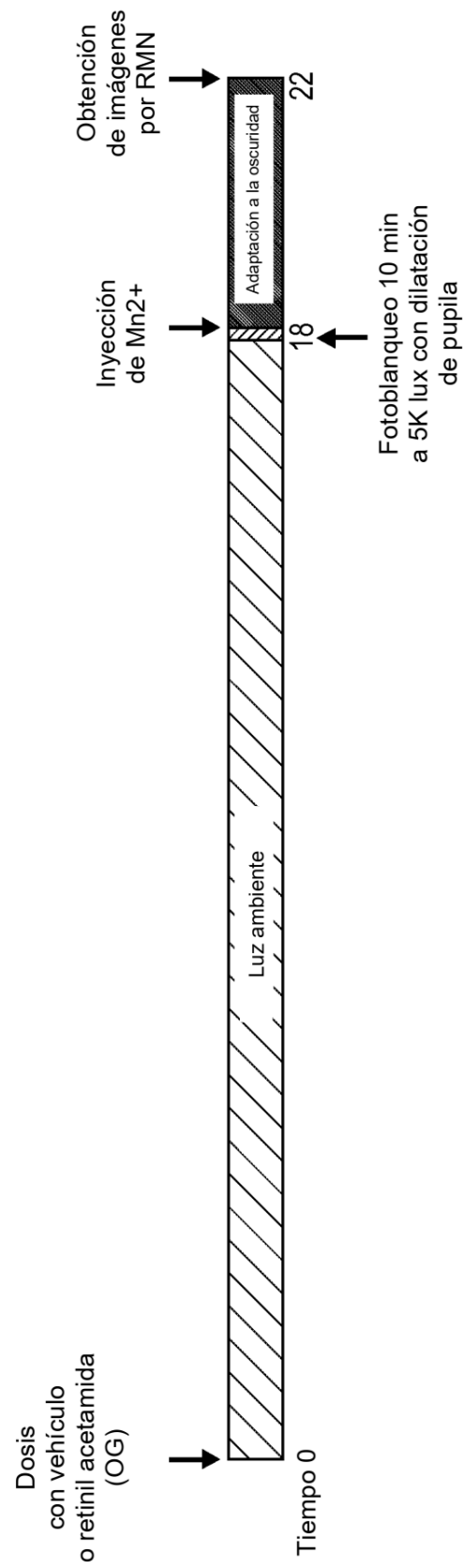


FIG. 3

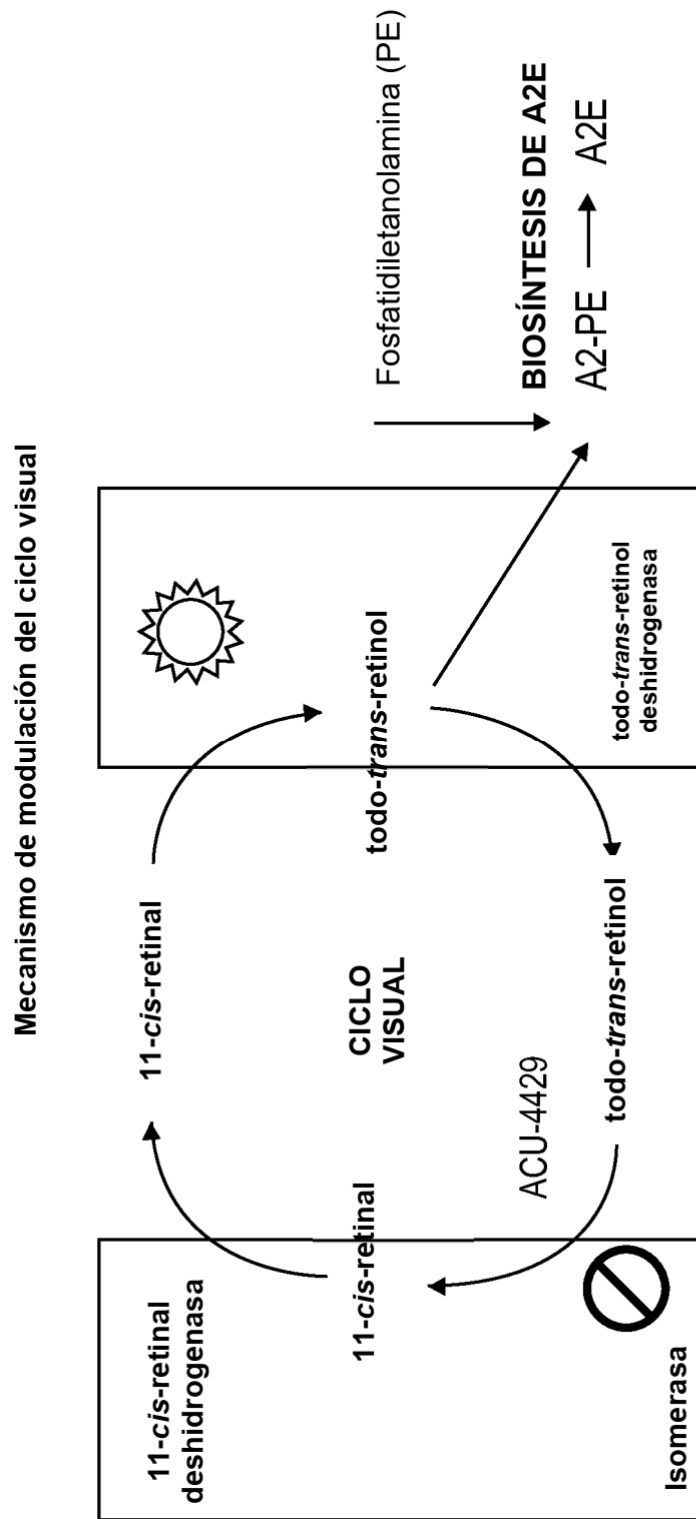


FIG. 4A

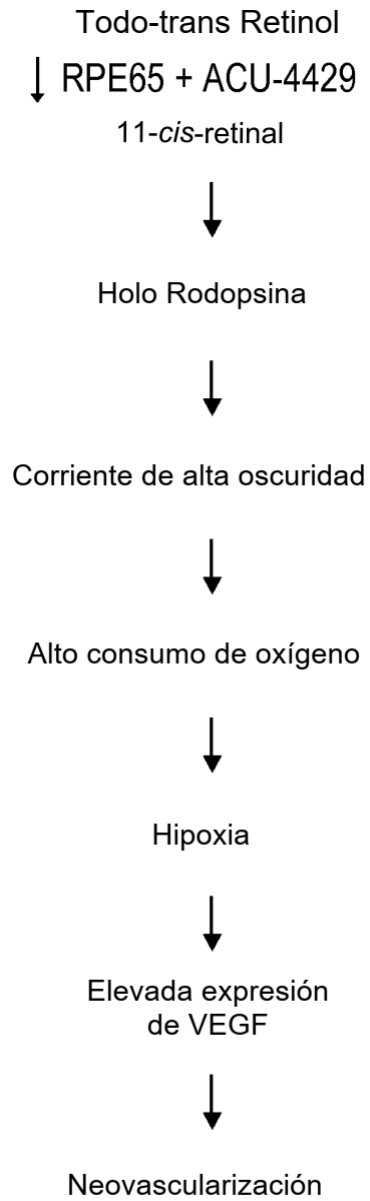


FIG. 4B

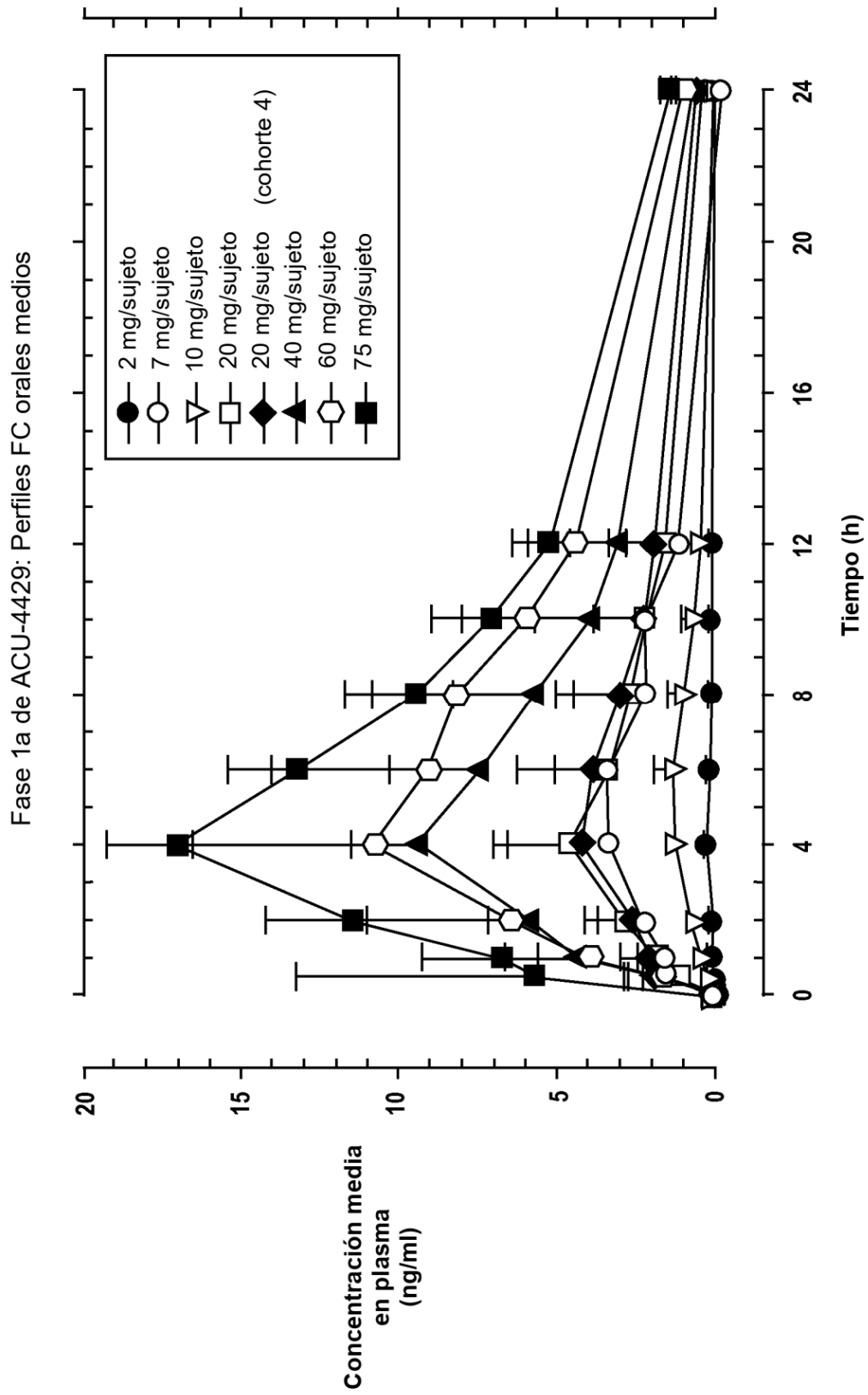


FIG. 5

Fase 1a de ACU-4429: Supresión de ERG de los bastones (24 h)

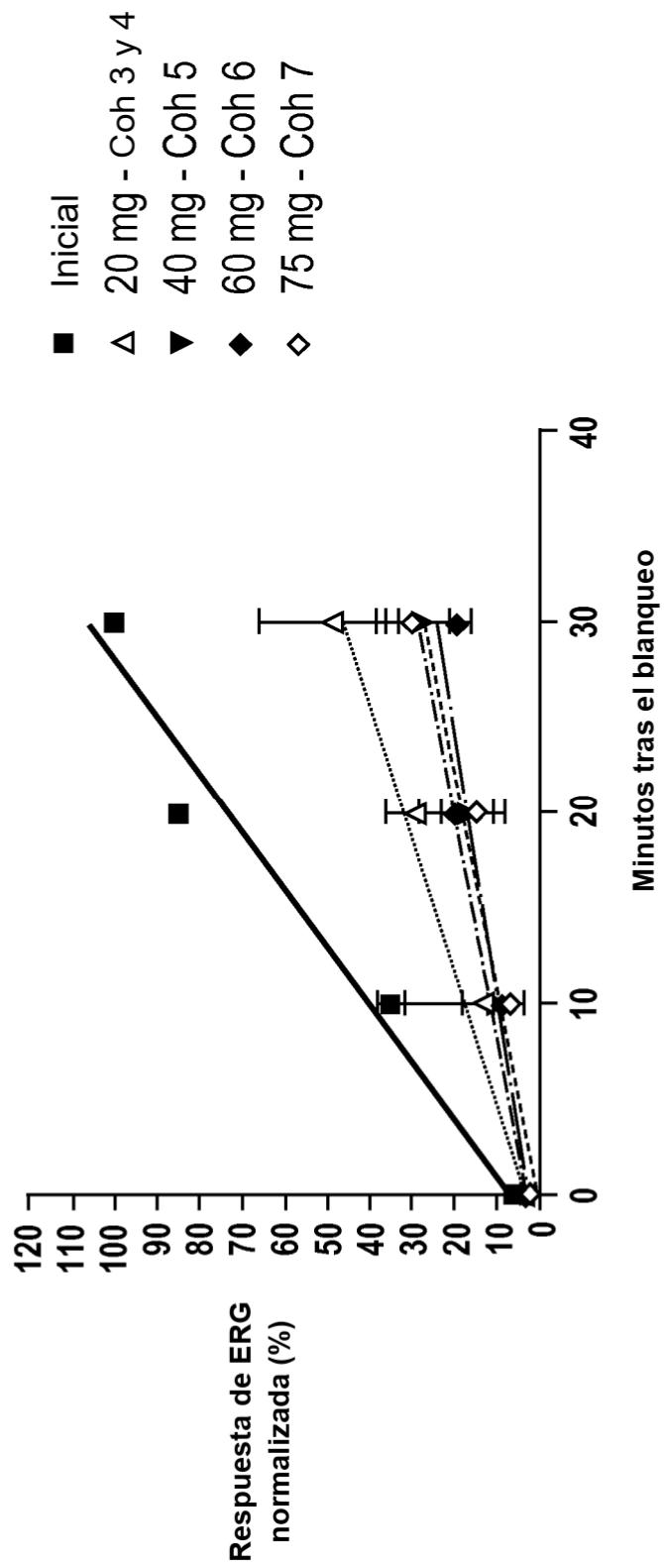


FIG. 6

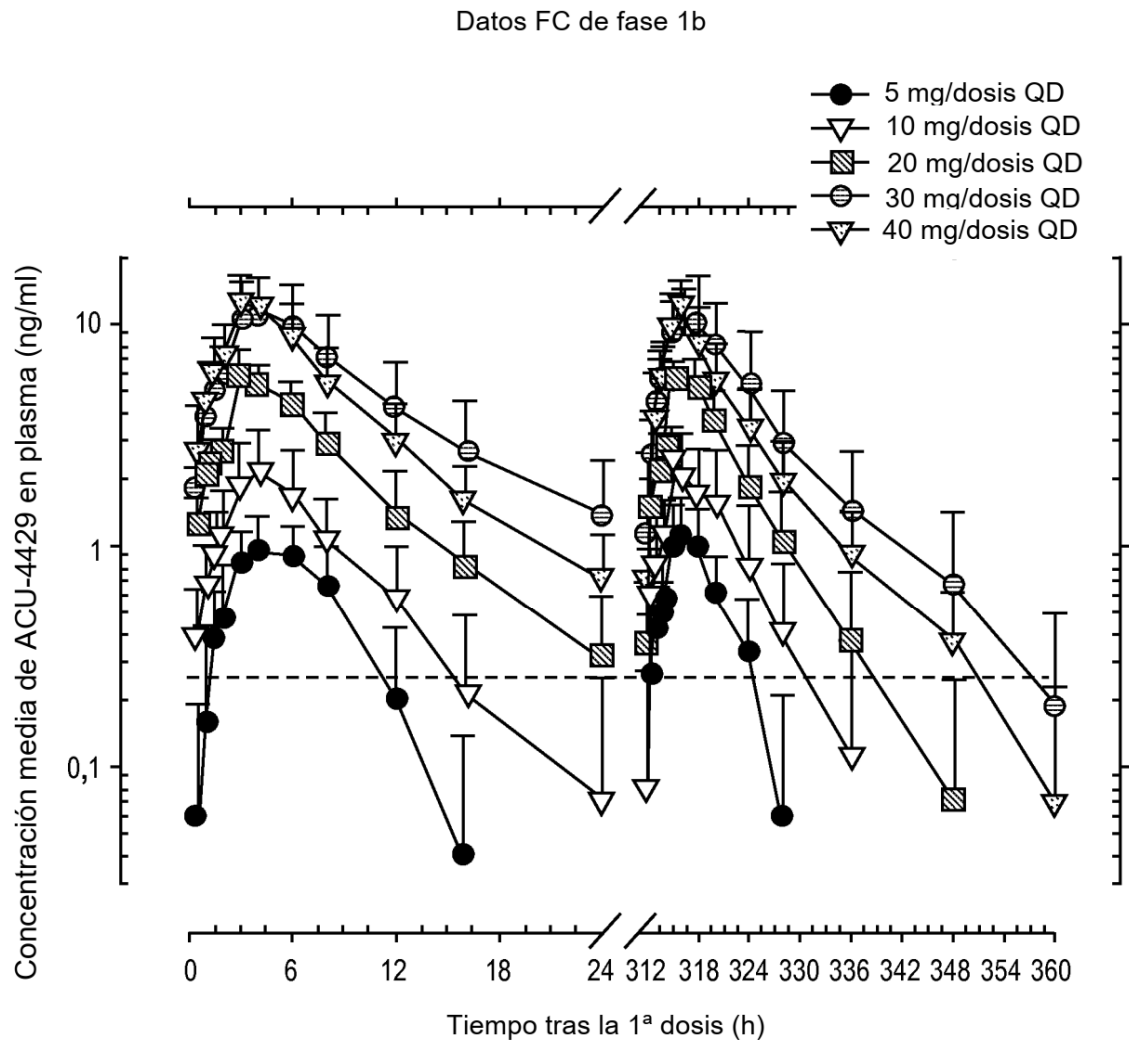


FIG. 7

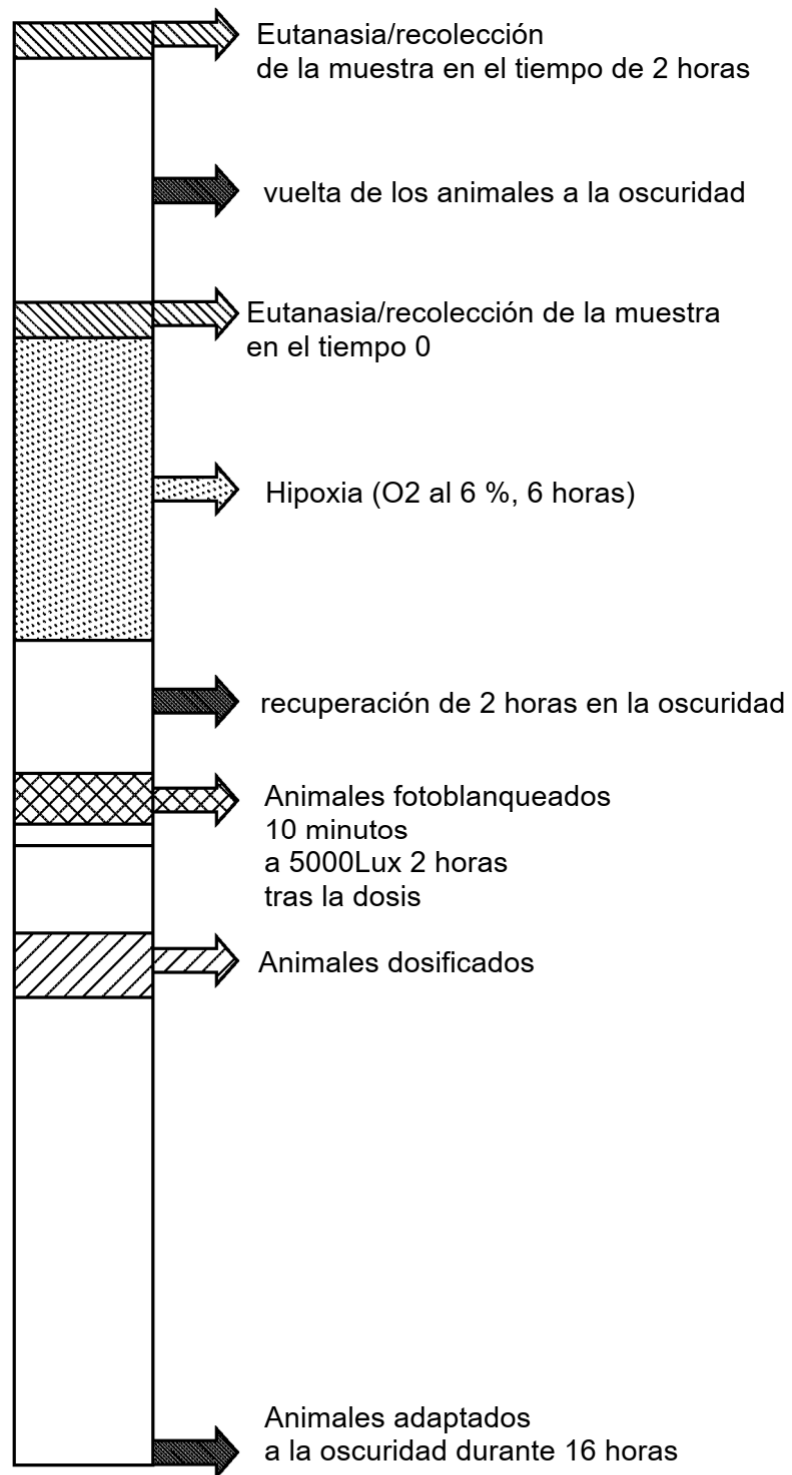
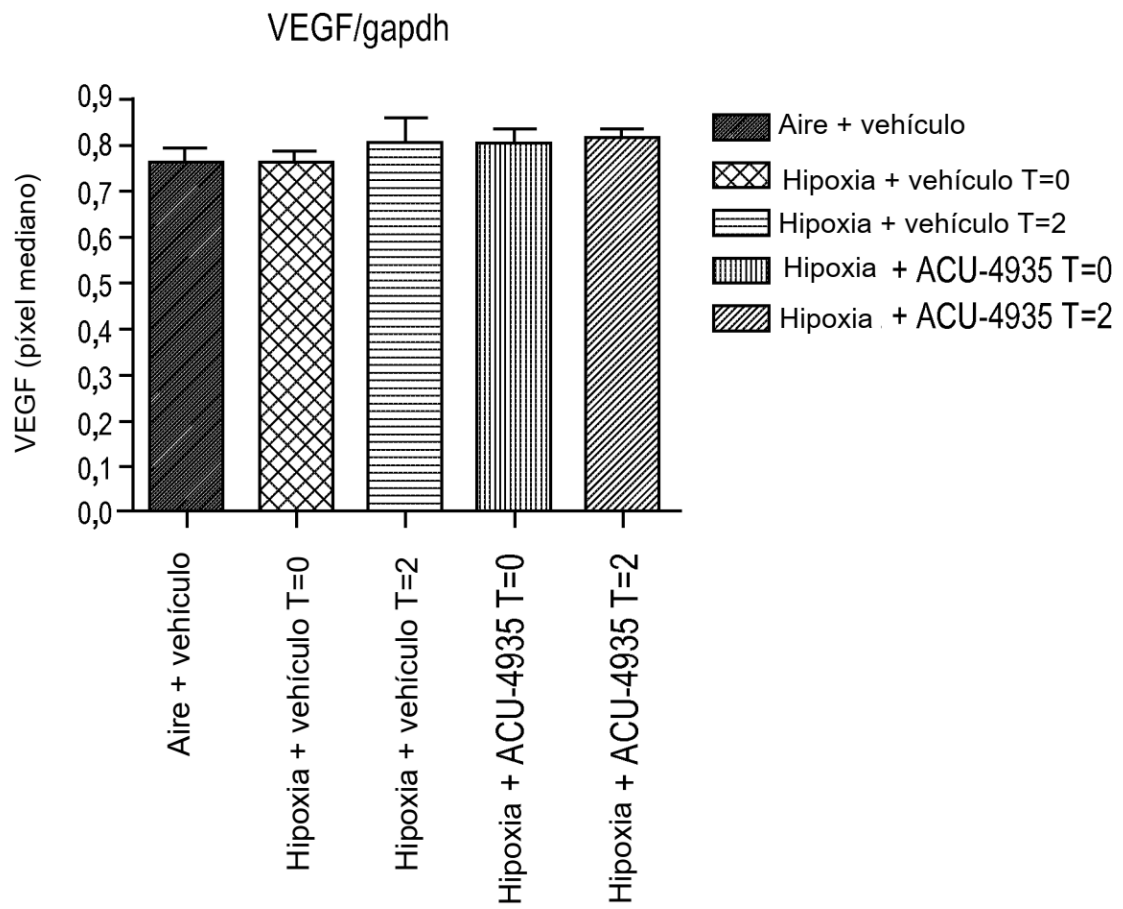


FIG. 8

**FIG. 9**

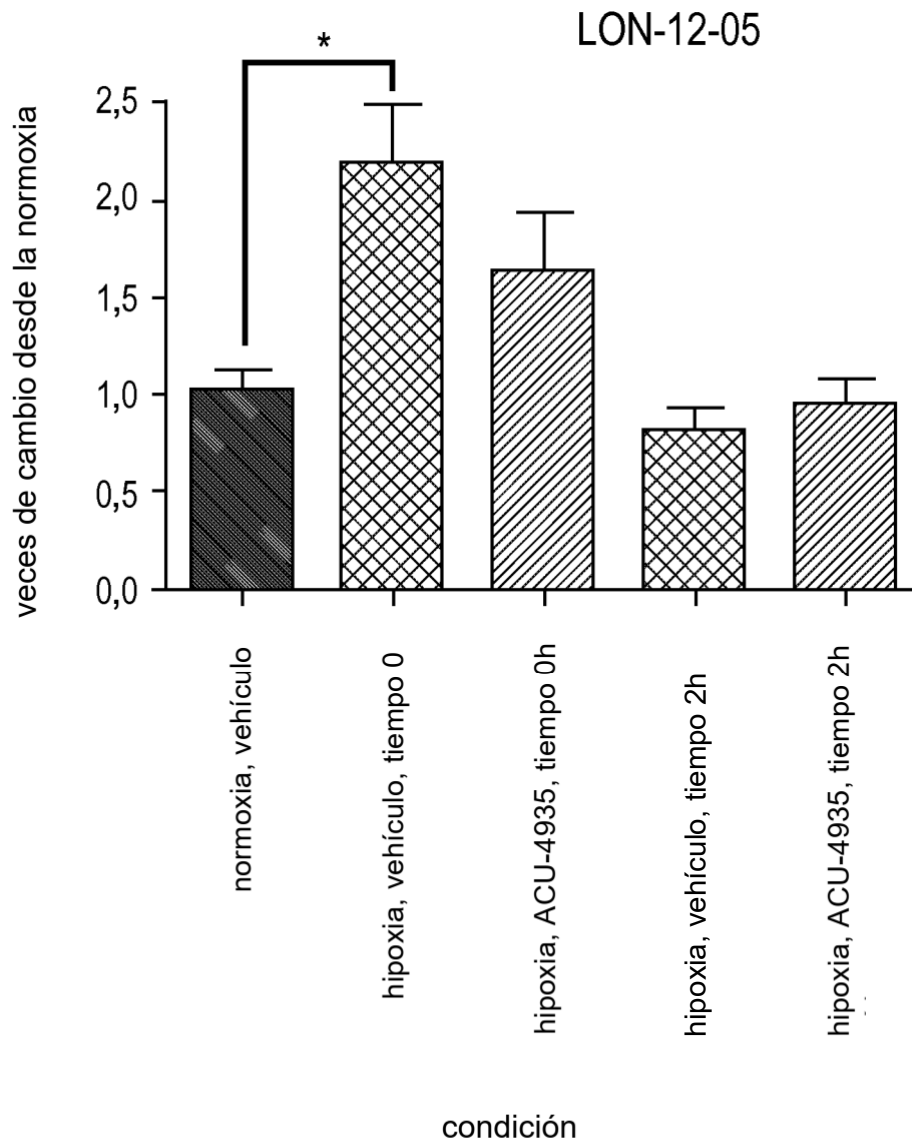
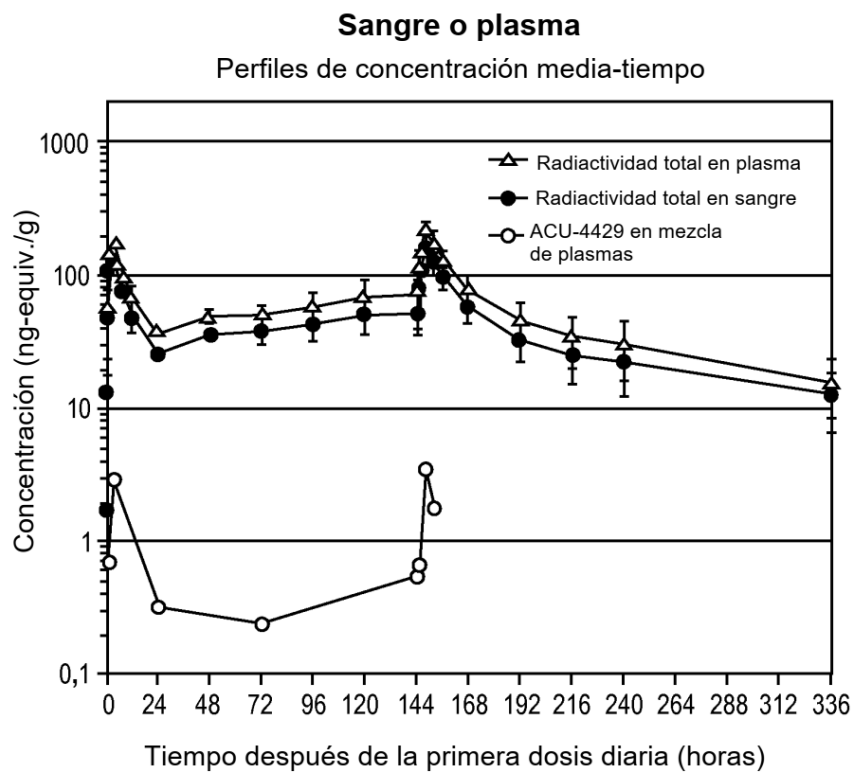
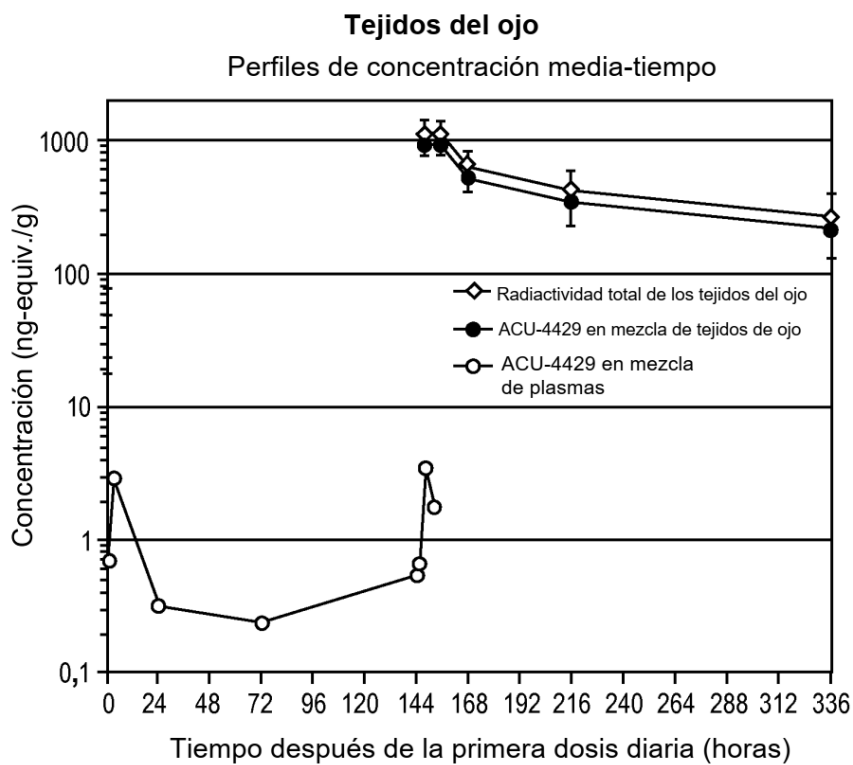


FIG. 10

**FIG. 11A****FIG. 11B**

Radioperfiles de metabolitos a 4 horas tras la dosis en el día 7

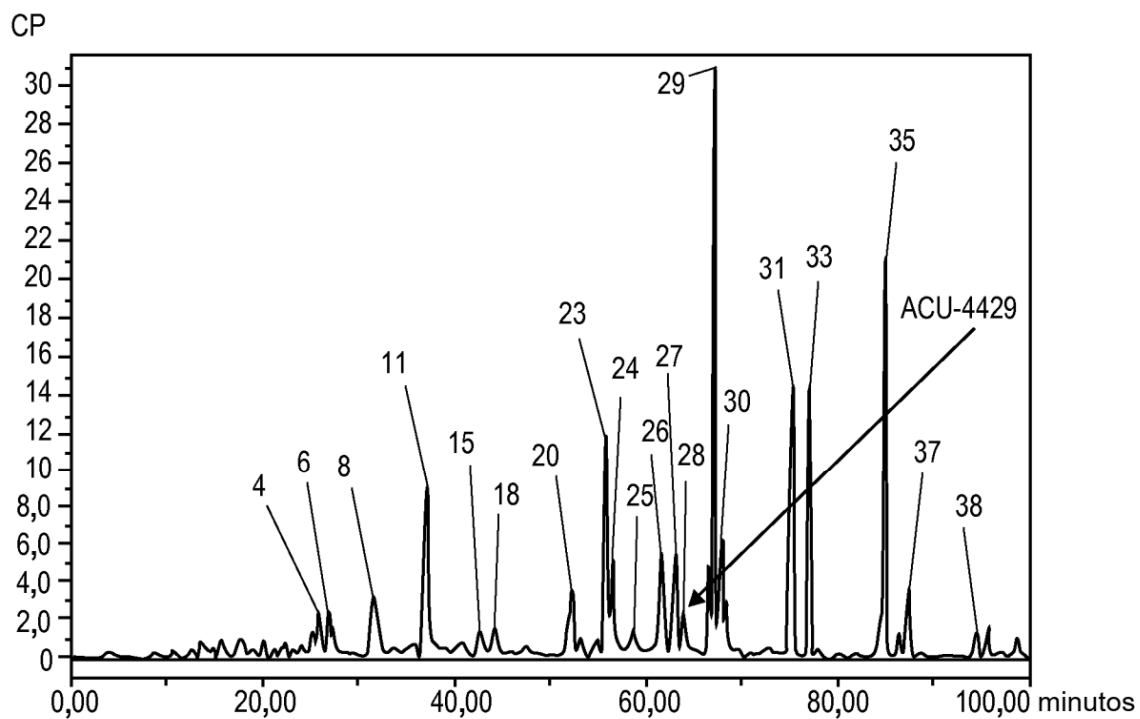


FIG. 12A

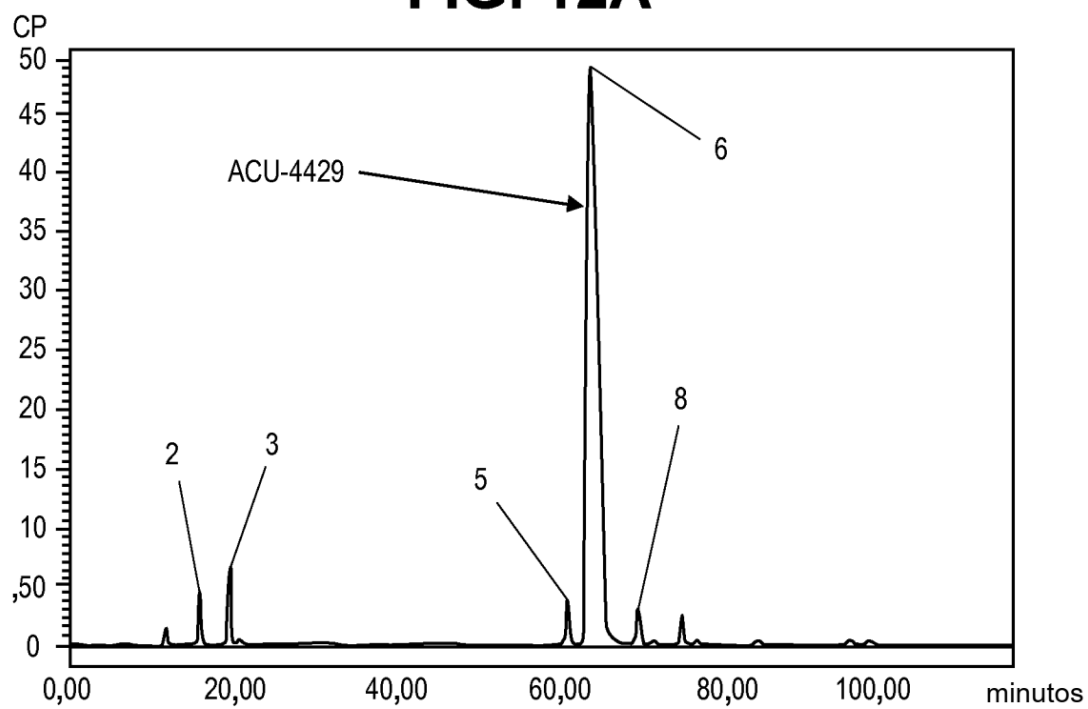
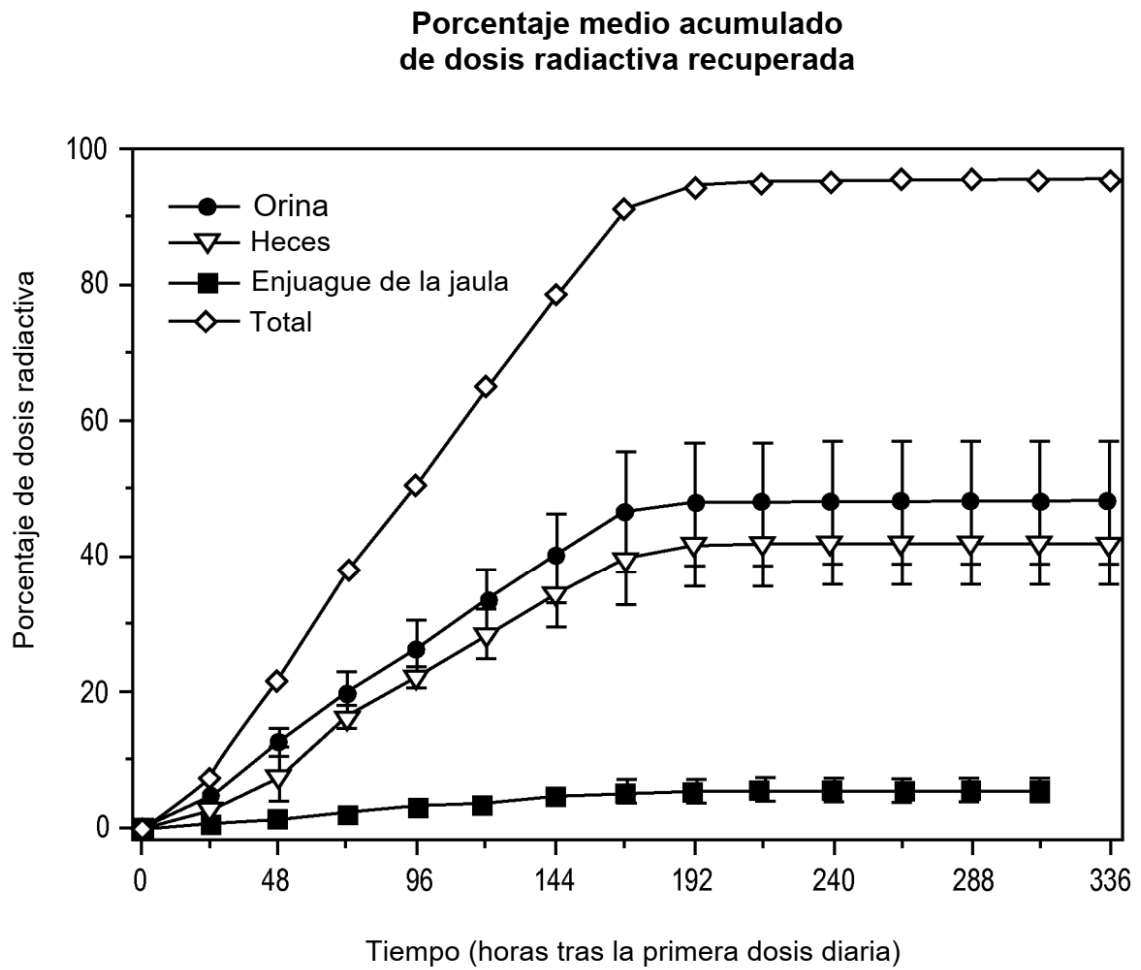


FIG. 12B

**FIG. 13**

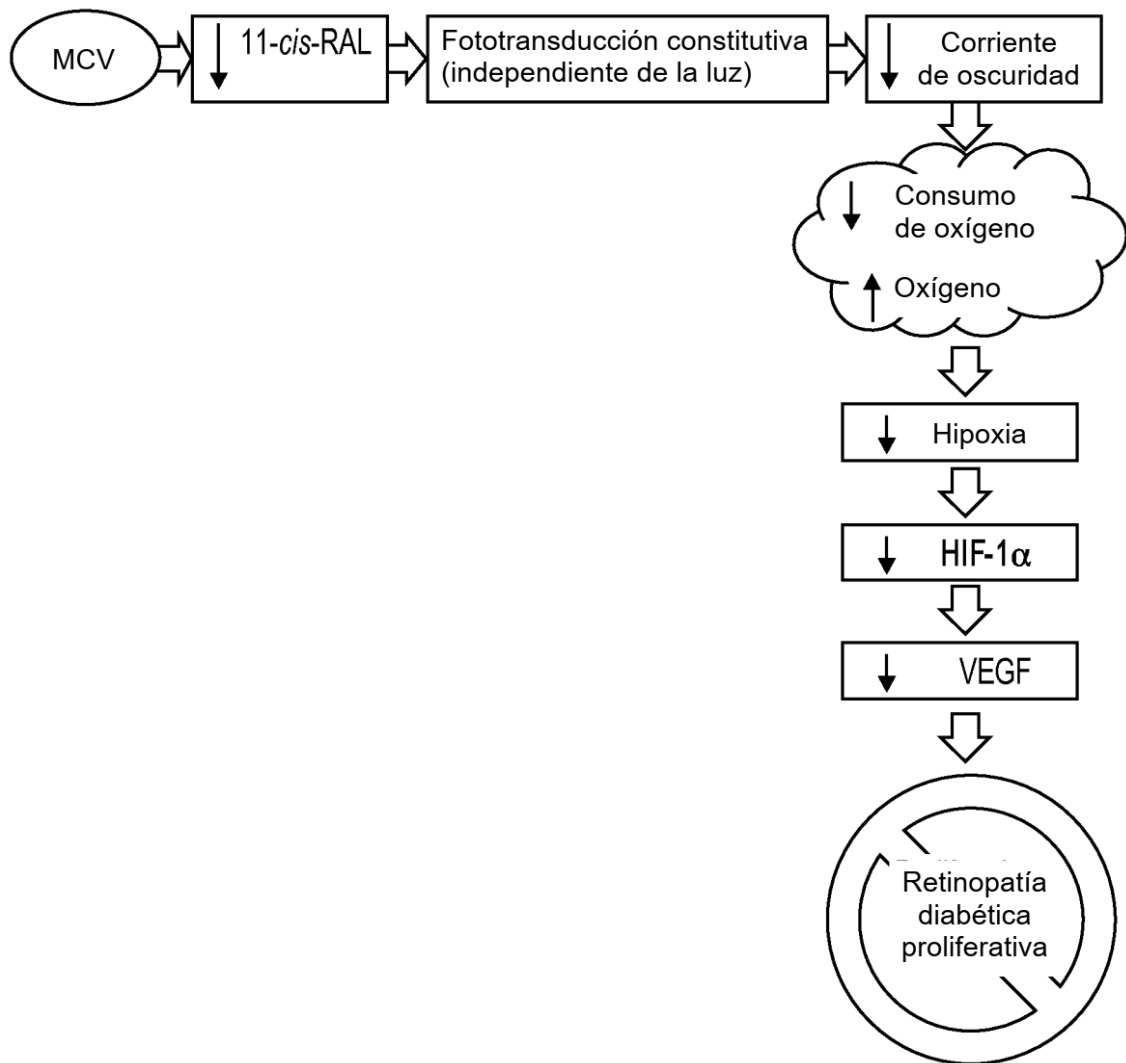


FIG. 14

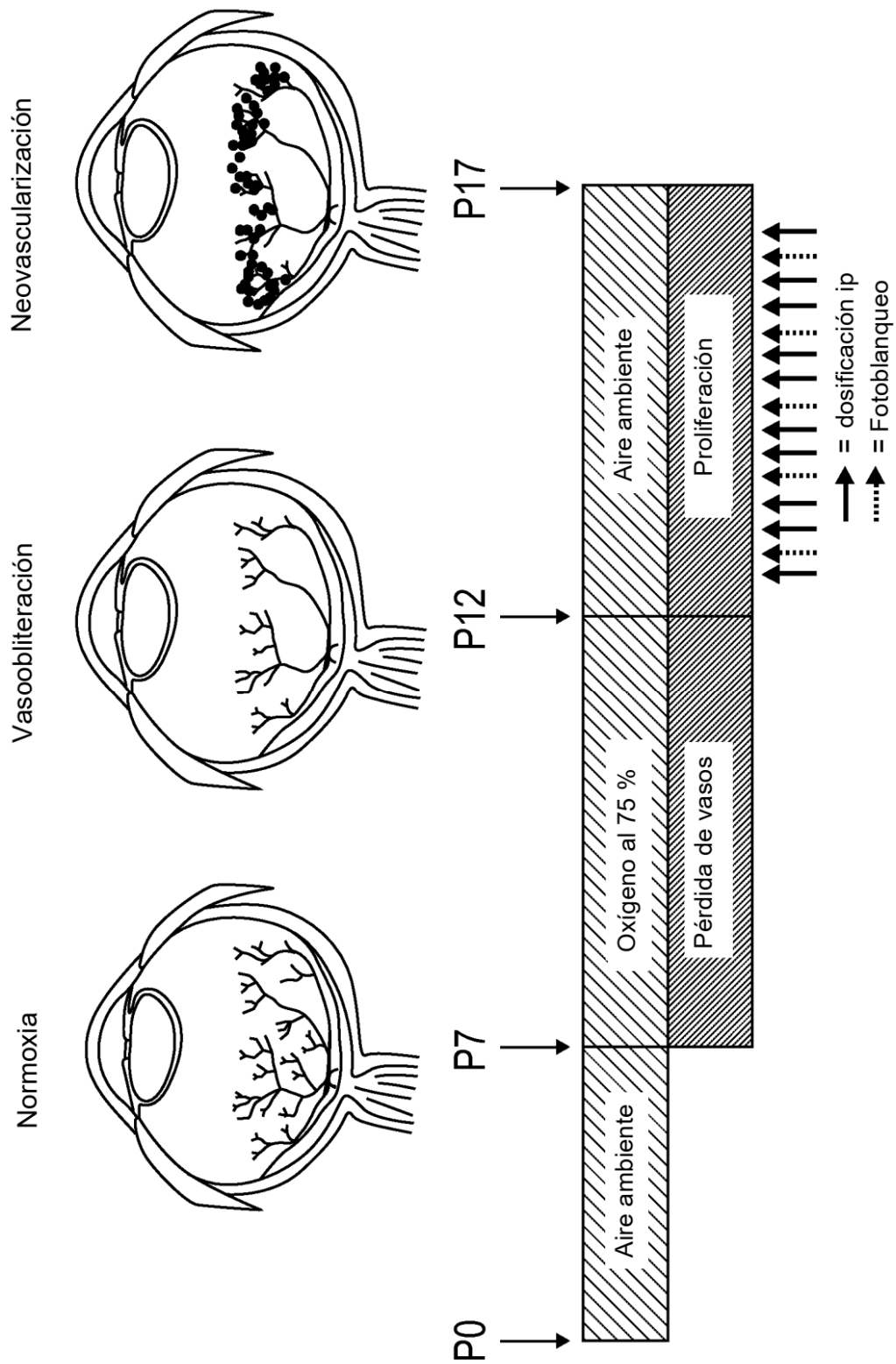


FIG. 15

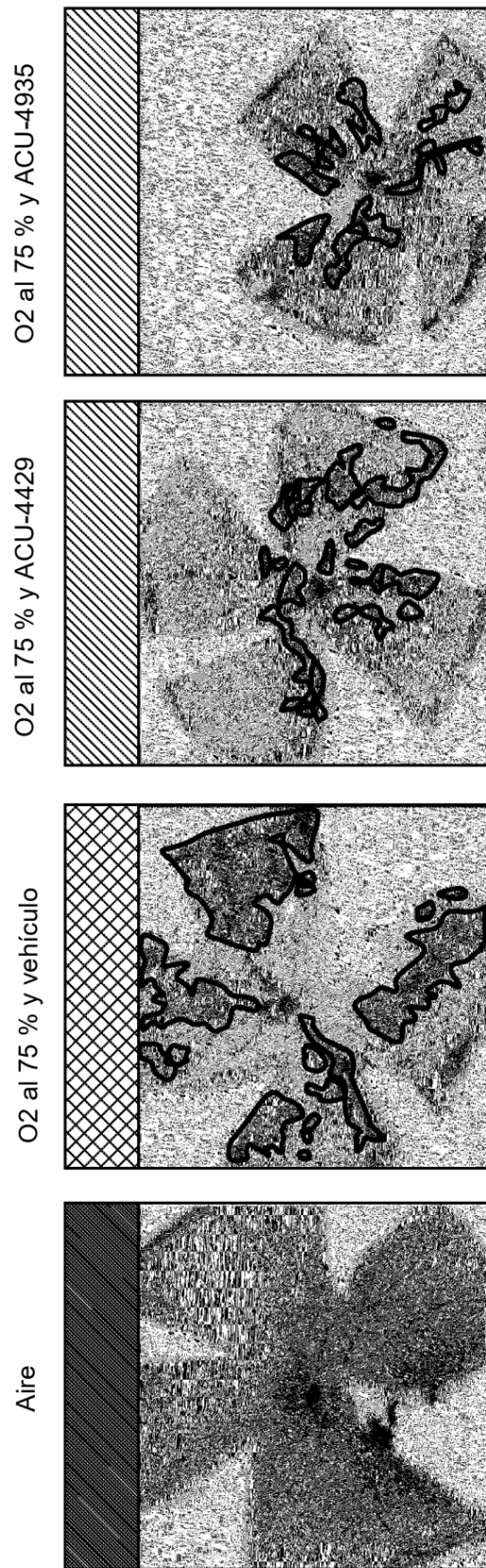


FIG. 16A

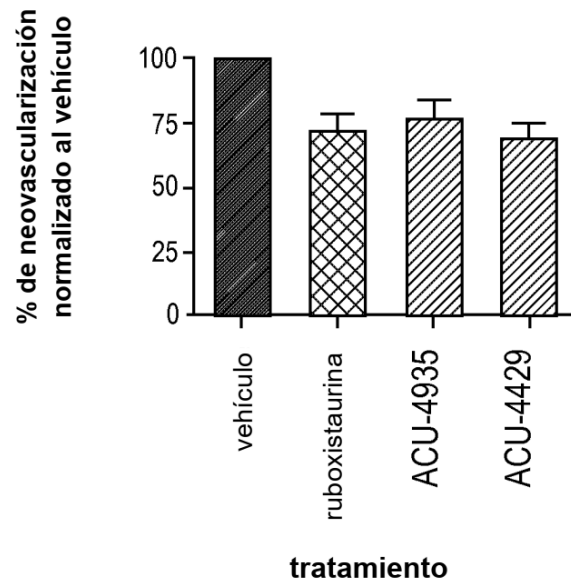


FIG. 16B

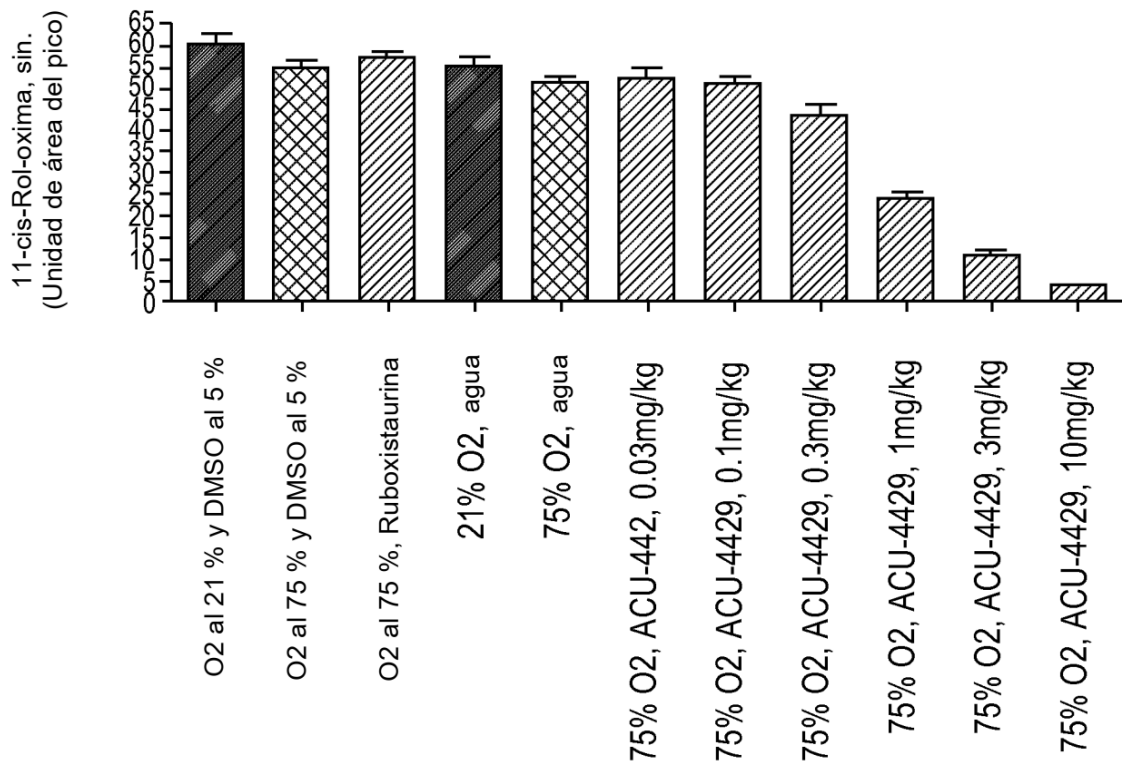


FIG. 16C

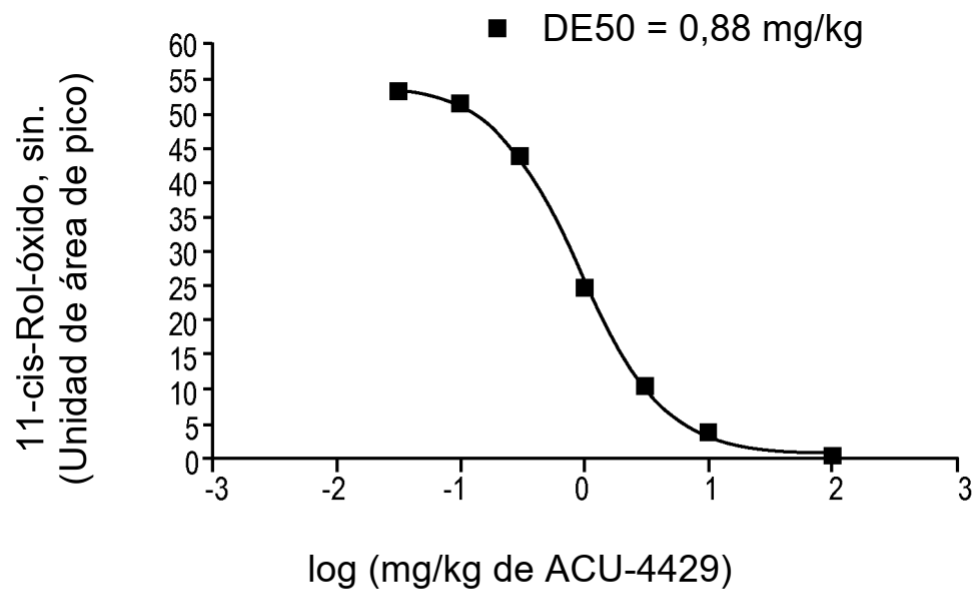


FIG. 16D

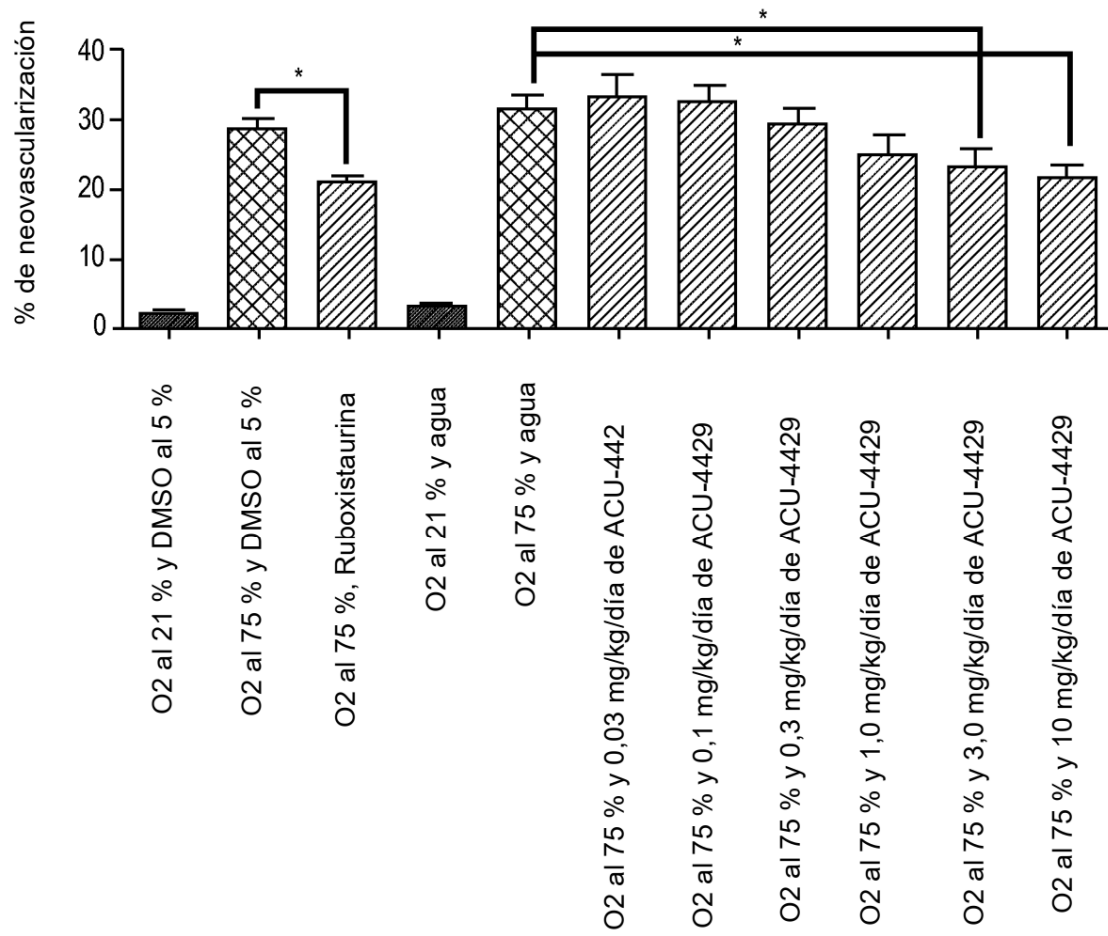
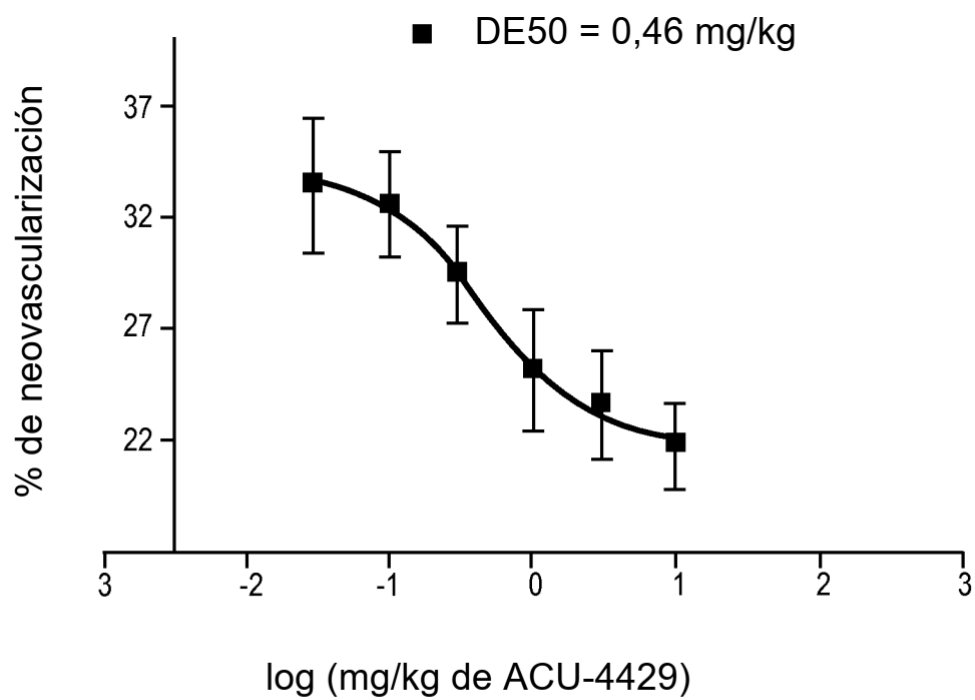


FIG. 16E

**FIG. 16F**

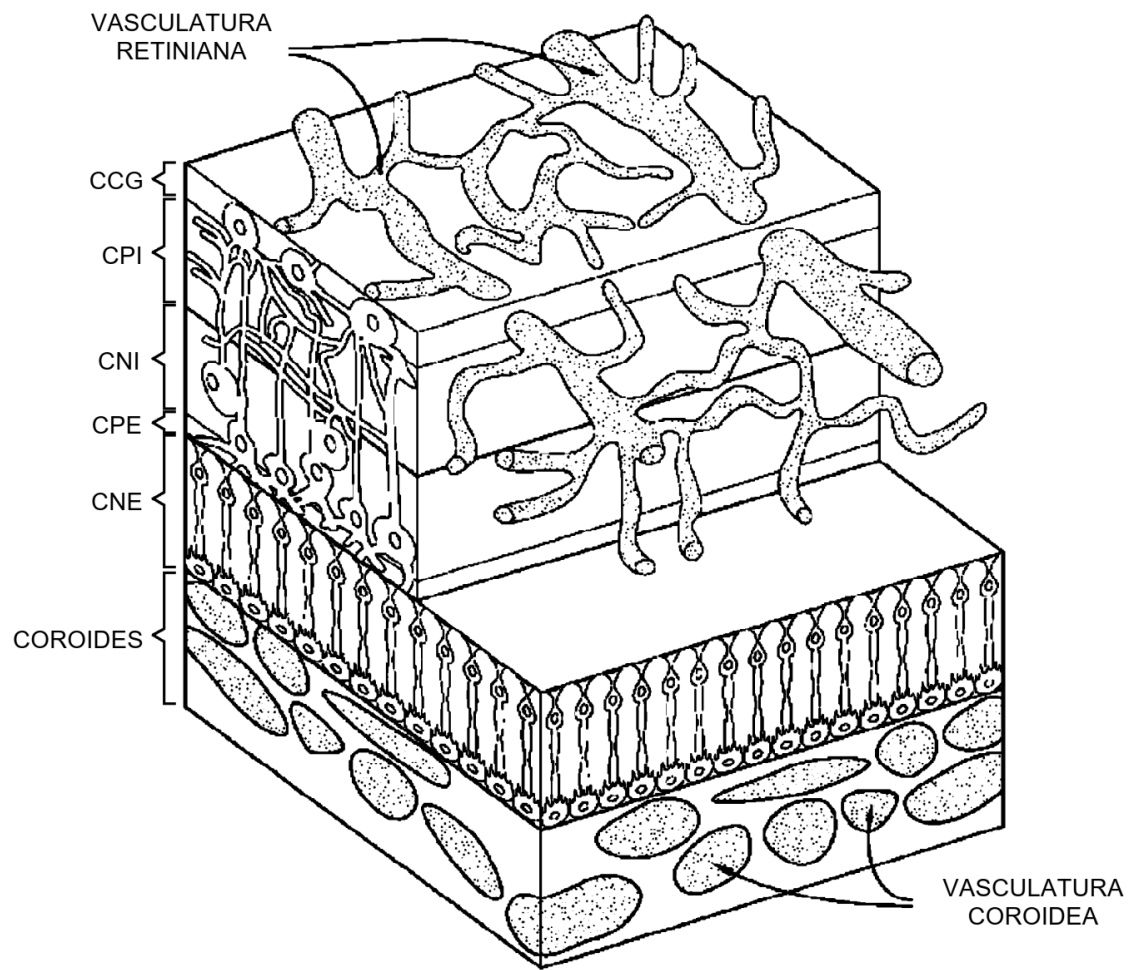


FIG. 17

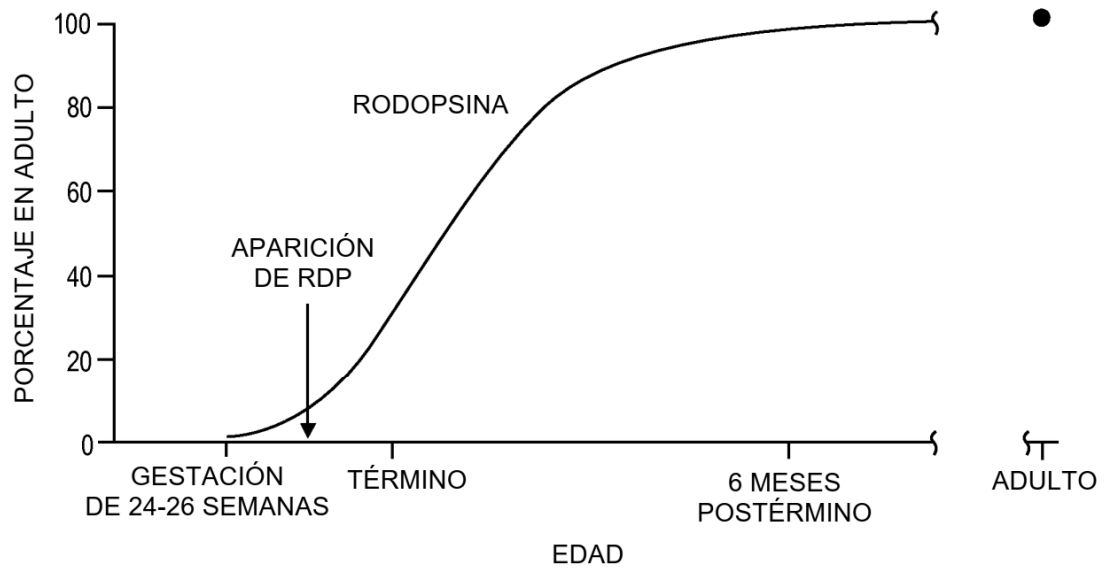


FIG. 18

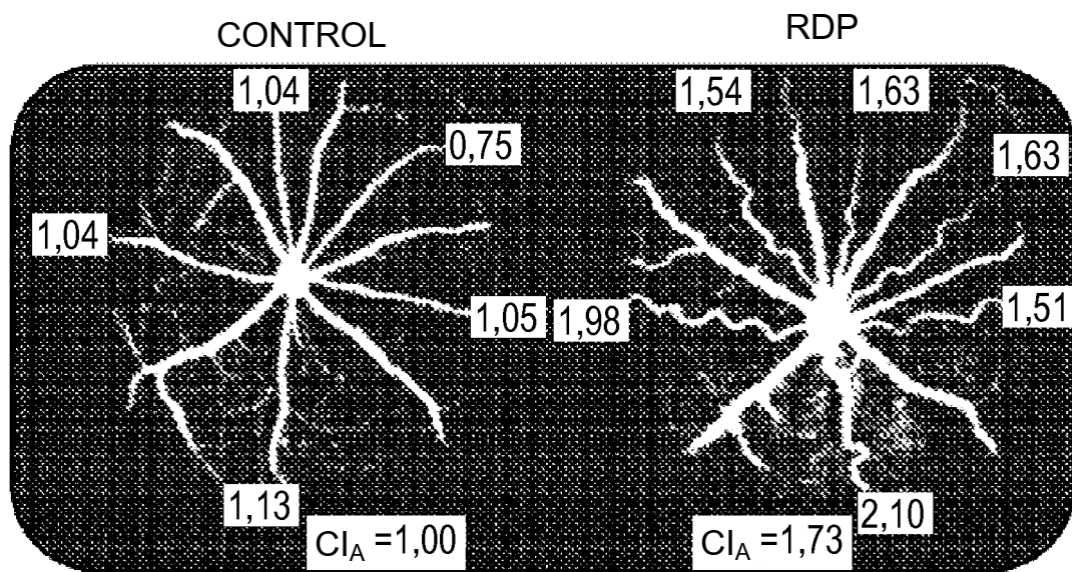


FIG. 19

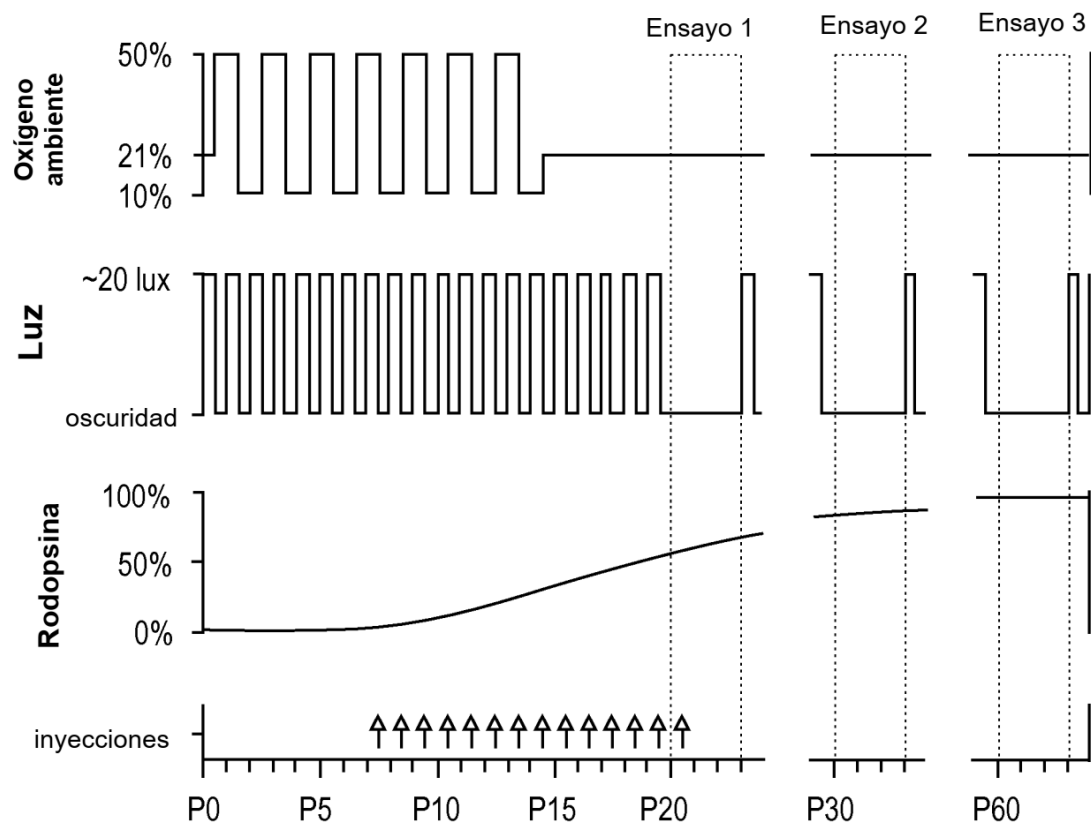


FIG. 20

Comparación de CNE

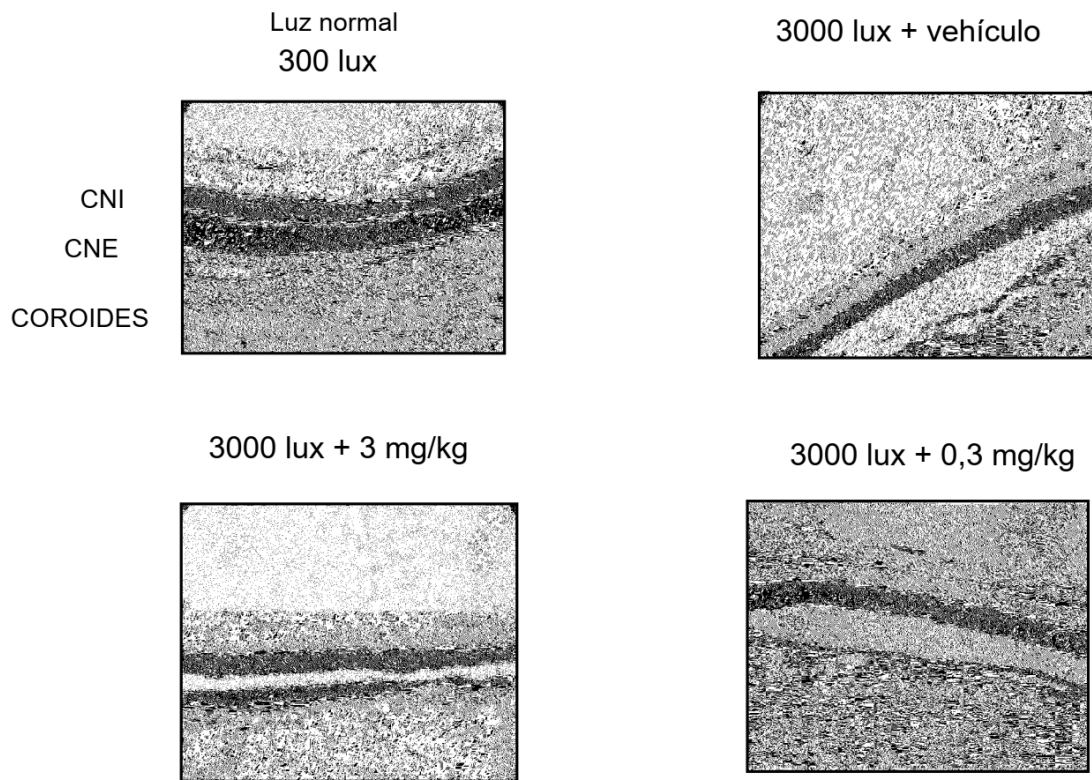


FIG. 21

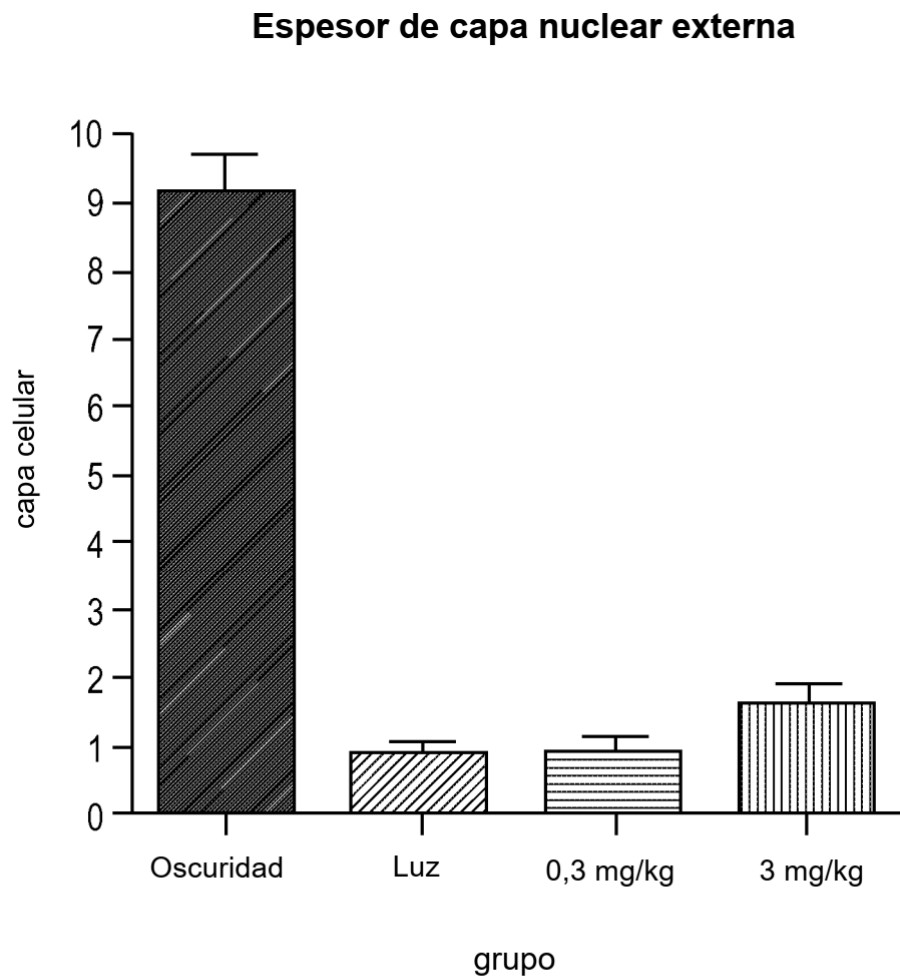


FIG. 22

WIS-11-04

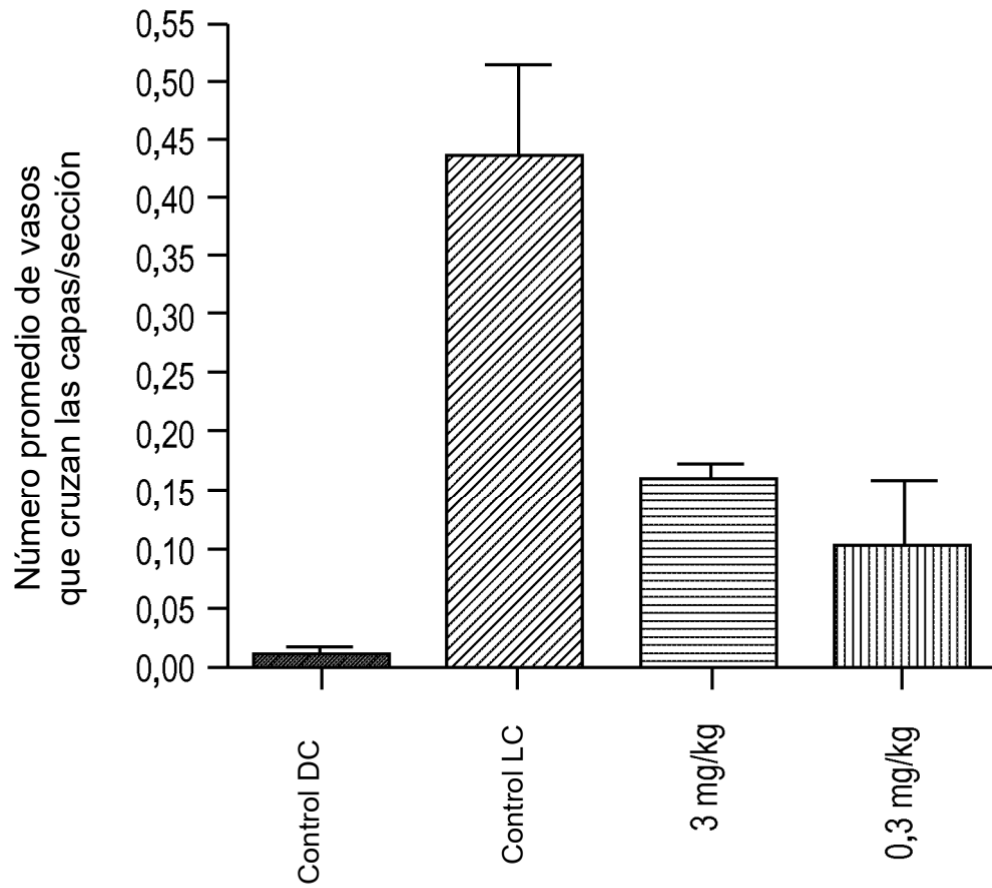


FIG. 23