

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 804 721**

51 Int. Cl.:

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/536 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.01.2015 PCT/EP2015/051669**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.08.2015 WO15113991**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2015 E 15706688 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 3099303**

54 Título: **Tratamiento de las degeneraciones y de las lesiones fotoinducidas de la retina**

30 Prioridad:

29.01.2014 FR 1400223

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

09.02.2021

73 Titular/es:

**BIOCODEX (100.0%)
7, avenue Gallieni
94250 Gentilly, FR**

72 Inventor/es:

**VERLEYE, MARC;
GIRARD, PHILIPPE y
LE GUERN, MARIE-EMMANUELLE**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 804 721 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

Tratamiento de las degeneraciones y de las lesiones fotoinducidas de la retina

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos y composiciones farmacéuticas útiles en la prevención o el tratamiento de las degeneraciones retinianas y/o de las lesiones retinianas fotoinducidas, y en particular en la prevención o el tratamiento de la degeneración macular asociada con la edad (DMAE).

Antecedentes de la técnica

10 Las degeneraciones retinianas y las lesiones fotoinducidas de la retina agrupan enfermedades tales como la fotorretinitis, la retinitis pigmentaria, la maculopatía asociada con la edad (MAE) y la degeneración macular asociada con la edad (DMAE).

Entre estas enfermedades, la degeneración macular asociada con la edad es de particular importancia, ya que representa la primera causa de deficiencia visual después de los 55 años en los países industrializados. La prevalencia global de la enfermedad es del 8 % después de los 50 años y aumenta con la edad, pasando de aproximadamente 1 a 2 % entre 50 y 65 años, a 10 % entre 65 y 75 años, después a 25 % entre 75 y 85 años.

15 Se desconoce la etiología de la DMAE, pero se han identificado o son sospechosos varios factores de riesgo, entre ellos la edad, el tabaquismo, la hipertensión arterial, el color claro del iris, los antecedentes de accidentes coronarios, y la exposición importante a la luz. Por otra parte, los factores genéticos también desempeñan un papel en la aparición de la enfermedad.

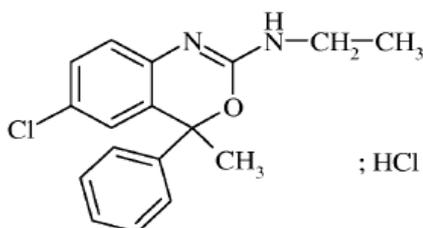
20 Se distinguen varias fases en la degeneración macular asociada con la edad: fases precoces, que corresponden a la maculopatía asociada con la edad (MAE), así como fases más tardías, que corresponden a la degeneración macular asociada con la edad en sentido estricto, que incluyen las formas no exudativas, también denominadas secas, o atróficas en su fase avanzada, y las formas exudativas, también denominadas húmedas o neovasculares.

25 En Francia, actualmente no hay ningún tratamiento farmacológico autorizado para la forma atrófica de la degeneración macular asociada con la edad. En cuanto a la forma exudativa de la degeneración macular asociada con la edad, los anti-VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*, factor de crecimiento endotelial vascular) administrados por vía intravítrea son el único tratamiento de primera línea recomendado por la Haute Autorité de Santé (HAS). Por ejemplo, se ha demostrado que el ranibizumab, un fragmento Fab de anticuerpo monoclonal anti-VEGF-A, en inyecciones intravítreas mensuales de 0,3 mg y 0,5 mg permitía un aumento en la agudeza visual de +8,1 y de +10,7 letras respectivamente en los pacientes afectados con DMAE neovascular (exudativa), mientras que se observaba una pérdida de agudeza visual de 9,8 letras en los pacientes control tratados con fototerapia dinámica (para una revisión véase Fong & Lai (2013) *Clinical Interventions in Aging* 8: 467-483).

30 En consecuencia, existe una necesidad no cubierta para el tratamiento farmacológico de la forma no exudativa, en particular atrófica, de la degeneración macular asociada con la edad. Además, en cuanto a la forma exudativa, sería útil disponer de un tratamiento que permita limitar, incluso prescindir de las inyecciones intravítreas, particularmente incómodas para el paciente.

40 En este marco, en vista de la acción protectora de la fenil-N-*terc*-butilnitrona frente a la degeneración retiniana inducida por la luz en la rata después de su administración intraperitoneal (Ranchon *et al.* (2001) *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 42: 1375-1379), se ha propuesto utilizarla para el tratamiento de la DMAE, especialmente en su forma seca. Sin embargo, este compuesto aún no ha sido objeto de ensayos clínicos que podrían conducir a su uso en humanos.

La etifoxina, o hidrocloreto de 6-cloro-2-etilamino-4-metil-4-fenil-4H-[3,1]benzoxazina, pertenece a la familia de las aminobenzoxazinas. Favorece la transmisión gabaérgica al unirse sobre un sitio próximo al canal de cloro acoplado al receptor GABA_A y actualmente se utiliza como ansiolítico. Se registran pocas manifestaciones indeseables consecutivas a su utilización.



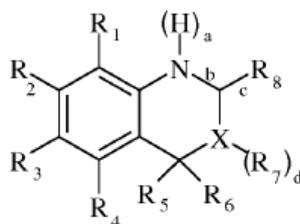
Etifoxina

La síntesis de este compuesto se describe en particular en la patente francesa nº 1.571.287. Por otra parte, se han descrito varios metabolitos activos de etifoxina, tales como la desetil-etifoxina o 2-amino-6-cloro-4-metil-4-fenil-4H-[3,1]benzoxazina, la 6-cloro-4-(4-hidroxifenil)-4-metil-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona o la 6-cloro-3-etil-7-hidroxi-4-metil-4-fenil-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona.

5 Sumario de la invención

La presente invención resulta de la demostración inesperada de que la etifoxina permitía proteger la retina de animales sometidos a una radiación luminosa que inducía lesiones retinianas que modelizaban especialmente la DMAE.

Por tanto, la presente invención se refiere a un compuesto de la siguiente fórmula (I):



(I)

10 en la que :

- a representa 0 o 1;
- b representa un enlace sencillo o un enlace doble;
- c representa un enlace sencillo o un enlace doble;
- d representa 0 o 1;
- 15 – X representa un átomo de oxígeno o de nitrógeno, a condición de que cuando X representa un átomo de oxígeno, entonces d es 0 y cuando X representa un átomo de nitrógeno, entonces d es 1;
- R₁, R₂, R₃ y R₄, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, en particular elegido entre F, Cl, Br o I, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxilo de 1 o 2 átomos de carbono;
- R₅ y R₆, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o cicloalquilo de 1 a 6 átomos
20 de carbono, o un grupo arilo de 6 átomos de carbono cuyo anillo aromático está eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno o uno o varios grupos hidroxilo, alcoxilo de 1 o 2 átomos de carbono, trifluorometilo o nitro;
- R₇ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo o hidroxialquilo de 1 a 3 átomos de carbono;
- 25 – R₈ representa un átomo de oxígeno o un grupo -NR₉R₁₀, R₉ y R₁₀, idénticos o diferentes, que representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo o hidroxialquilo de 1 a 3 átomos de carbono, a condición de que cuando R₈ representa un átomo de oxígeno, entonces a es 1, b representa un enlace sencillo y c representa un enlace doble y cuando R₈ representa un grupo -NR₉R₁₀, entonces a es 0, b representa un enlace doble y c representa un enlace sencillo;

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en la prevención o el tratamiento de una lesión fotoinducida y/o de una degeneración de la retina en un individuo.

35 En un modo de realización particular de la invención, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso tal como se ha definido anteriormente, está en combinación con al menos otro compuesto útil para la prevención o el tratamiento de una lesión fotoinducida y/o de una degeneración de la retina. En otro modo de realización particular de la invención, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como se ha definido anteriormente, no está en combinación con al menos otro compuesto útil para la prevención o el tratamiento de una lesión fotoinducida y/o de una degeneración de la retina.

40 La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica, que comprende como sustancia activa al menos un compuesto de la fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable

del mismo, eventualmente en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, para su uso en la prevención o el tratamiento de una lesión fotoinducida y/o de una degeneración de la retina en un individuo.

5 En un modo de realización particular de la invención, la composición farmacéutica para su uso tal como se ha definido anteriormente comprende al menos otro compuesto útil para la prevención o el tratamiento de una lesión fotoinducida y/o de una degeneración de la retina. En otro modo de realización particular de la invención, la composición farmacéutica para su uso tal como se ha definido anteriormente no comprende ningún otro compuesto útil para la prevención o el tratamiento de una lesión fotoinducida y/o de una degeneración de la retina.

10 La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica, que comprende como sustancias activas, al menos un compuesto de la fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, así como al menos otro compuesto útil para la prevención o el tratamiento de una lesión fotoinducida y/o de una degeneración de la retina, eventualmente en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere también a productos que contienen:

- al menos un compuesto de la fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- 15 – al menos otro compuesto útil para la prevención o el tratamiento de una lesión fotoinducida y/o de una degeneración de la retina,

como producto de combinación para una utilización, especialmente simultánea, separada o extendida a lo largo del tiempo, para la prevención o el tratamiento de una lesión fotoinducida y/o de una degeneración de la retina en un individuo.

20 La presente invención se refiere también a un método para prevenir o tratar una lesión fotoinducida o una degeneración de la retina en un individuo, que comprende la administración al individuo de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En un modo de realización particular de la invención, el método tal como se define más adelante comprende también la administración de al menos otro compuesto útil para la prevención o el tratamiento de una lesión fotoinducida y/o de una degeneración de la retina en el individuo.

La presente invención se refiere también al uso de un compuesto de la fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento destinado a la prevención o el tratamiento de una lesión fotoinducida y/o de una degeneración de la retina en un individuo.

30 En un modo de realización particular de la invención, el medicamento tal como se ha definido anteriormente comprende al menos otro compuesto útil para la prevención o el tratamiento de una lesión fotoinducida y/o de una degeneración de la retina.

Descripción detallada de la invención

Degeneración o lesión fotoinducida de la retina.

35 La invención se refiere a la prevención o el tratamiento de cualquier degeneración de la retina y/o lesión fotoinducida de la retina, en particular mediante la preservación o el restablecimiento del funcionamiento de los fotorreceptores retinianos.

40 Preferiblemente, las degeneraciones y las lesiones fotoinducidas de la retina según la invención se seleccionan del grupo que consiste en fotorretinitis, retinitis pigmentaria, maculopatía asociada con la edad (MAE) o degeneración macular asociada con la edad (DMAE). De una manera particularmente preferida, la lesión fotoinducida y/o la degeneración de la retina según la invención es la degeneración macular asociada con la edad, más particularmente en una fase moderada o avanzada, en particular en su forma no exudativa, en otras palabras, seca o atrófica.

Estas enfermedades son bien conocidas por los expertos en la técnica.

45 La fotorretinitis es una lesión de la retina inducida por la luz, especialmente la luz llamada "azul", que comprende al menos un componente que tiene una longitud de onda entre 400 nm y 550 nm.

50 La retinitis pigmentaria, denominada también retinopatía pigmentaria o retinitis pigmentosa, es una distrofia hereditaria de la retina que implica una degeneración de la retina asociada con la pérdida de fotorreceptores, conos y/o bastones, y caracterizada por depósitos pigmentarios visibles en el fondo de ojo. La retinitis pigmentaria en el sentido de la invención puede ser no sindrómica o sindrómica, es decir, asociada con lesiones de otros órganos. Por tanto, las retinitis pigmentarias en el sentido de la invención cubren también síndromes tales como el síndrome de Usher, el síndrome de Bardet-Biedl y la enfermedad de Refsum.

La maculopatía asociada con la edad (MAE) combina uno o varios de los siguientes elementos, entre ellos:

- drusas miliares: pequeñas manchas blancas asintomáticas observadas en la región perimacular (diámetro inferior a 63 µm);
- drusas serosas: drusas de mayor tamaño (superiores a 125 µm), la mayoría de las veces asintomáticas, pero que pueden ir acompañadas de una disminución de la capacidad visual en la oscuridad;
- alteraciones pigmentarias de tipo de hipopigmentación o hiperpigmentación del epitelio pigmentario. Reflejan la muerte de las células del epitelio pigmentario.

La DMAE según la invención se presenta en dos formas, la DMAE exudativa, denominada también forma húmeda, y la DMAE no exudativa, denominada también forma seca, o atrófica en una fase tardía.

La DMAE exudativa se caracteriza por la proliferación de neovasos coroideos que atraviesan la membrana de Bruch y se desarrollan bajo el epitelio pigmentario o en el espacio subretiniano. Existen formas específicas de neovasos en la DMAE exudativa, que incluyen:

- las anastomosis coriorretinianas, también denominadas neovascularización de tipo 3;
- las vasculopatías polipoidales idiopáticas.

Las vasculopatías polipoidales, que están vinculadas a la formación de una red vascular anormal de origen coroideo que se desarrolla bajo el epitelio pigmentario de la retina, se terminan por dilataciones polipoidales; estas lesiones son la causa de los desprendimientos serohemorrágicos retinianos y del epitelio pigmentario localizados preferiblemente en la región interpapilo-macular.

La DMAE atrófica o la atrofia geográfica es la forma avanzada de la DMAE no exudativa y se caracteriza por una o varias placas de atrofia del epitelio pigmentario y/o de la membrana coriocapilar que se observan más o menos asociadas con drusas (acumulación de depósitos lipídicos bajo el epitelio pigmentario y en la membrana de Bruch) y con anomalías del epitelio pigmentario. La atrofia puede estar asociada también con una neovascularización.

Las DMAE según la invención se pueden clasificar también en cuatro fases o categorías definidas por el AREDS (Age-Related Eye Disease Study, estudio de enfermedades oculares asociadas con la edad):

Categoría 1	Sin degeneración macular asociada con la edad: alguna o algunas pequeñas drusas (diámetro inferior a 63 µm)
Categoría 2: MAE	Uno o varios de los siguientes elementos: <ul style="list-style-type: none"> – múltiples pequeñas drusas; – algunas drusas de diámetro entre 63 y 125 µm; – anomalía del epitelio pigmentario.
Categoría 3: DMAE moderada	Uno o varios de los siguientes elementos: <ul style="list-style-type: none"> – múltiples drusas de diámetro entre 63 y 125 µm y al menos una drusa de diámetro superior a 125 µm; – atrofia geográfica que excluye la fóvea
Categoría 4: DMAE avanzada	Atrofia geográfica que toca la fóvea y/o presencia de una degeneración macular asociada con la edad exudativa

Por tanto, de manera muy particularmente preferible, la lesión fotoinducida y/o la degeneración de la retina según la invención es una DMAE no exudativa de categoría 3 o 4 según la clasificación AREDS, es decir, una DMAE no exudativa moderada o avanzada.

Individuo

El individuo a efectos de la invención es preferiblemente un ser humano, más preferiblemente de 50 años de edad o más.

En un modo de realización preferido de la invención, el individuo según la invención sigue una fototerapia dinámica. La fototerapia dinámica es bien conocida por los expertos en la técnica; ella asocia una radiación láser de baja

intensidad después de la inyección de un producto sensibilizante, en particular la verteporfina, que se fija de manera selectiva sobre la pared de los neovasos.

5 Cuando la invención se refiere al tratamiento de una lesión fotoinducida o de una degeneración de la retina, se prefiere que el individuo padezca una MAE, una DMAE moderada o de categoría 3, o una DMAE. avanzada o de categoría 4, más particularmente una DMAE avanzada o de categoría 4, especialmente en su forma no exudativa.

Por otra parte, cuando la invención se refiere a la prevención de una lesión fotoinducida o de una degeneración de la retina, se prefiere que el individuo presente una puntuación del riesgo de progresión de una forma precoz de DMAE hacia una forma tardía en cinco años, de al menos 1, más preferiblemente de al menos 2, incluso más preferiblemente de al menos 3, y de manera muy particularmente preferida de al menos 4.

10 Como es bien conocido por los expertos en la técnica y como se describe en particular en la publicación titulada "Dégénérescence maculaire liée à l'âge: prise en charge diagnostique et thérapeutique" de junio de 2012 de la Haute Autorité de Santé (HAS) (Francia), la evaluación del riesgo de progresión de una forma precoz de DMAE hacia una forma tardía en cinco años se propone en forma de una puntuación de 0 a 4 calculada en función de las anomalías presentes en uno o en los dos ojos:

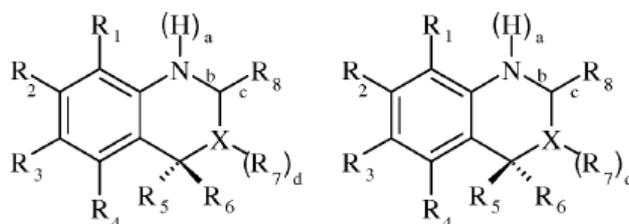
Se asigna una puntuación de 1 por ojo para la presencia de grandes drusas o de anomalías pigmentarias.
La puntuación es de 2 si están presentes los dos elementos (presencia de grandes drusas o de anomalías pigmentarias).
Se asigna una puntuación de 2 a un ojo que presenta una DMAE avanzada (atrofia geográfica que toca la fóvea y/o presencia de una DMAE exudativa).
La puntuación de cada uno de los dos ojos se suma y corresponde a un nivel de riesgo.
La puntuación obtenida se correlaciona después con un porcentaje de riesgo de desarrollar en cinco años una DMAE avanzada:
– una puntuación de 0 corresponde a un riesgo de 0,5 %;
– una puntuación de 1 corresponde a un riesgo de 3 %;
– una puntuación de 2 corresponde a un riesgo de 12 %;
– una puntuación de 3 corresponde a un riesgo de 25 %;
– una puntuación de 4 corresponde a un riesgo de 50 %.

15 Compuesto de la fórmula (I)

La síntesis de los compuestos de la fórmula (I) definida anteriormente se puede llevar a cabo fácilmente a partir de las instrucciones de la patente francesa nº 1.571.287.

20 Las sales farmacéuticamente aceptables según la invención serán evidentes para los expertos en la técnica. En particular, se prefieren las sales hidrocloreuro de los compuestos de la fórmula (I) según la invención.

Como se entiende en la presente memoria, la fórmula (I) definida anteriormente engloba en particular las fórmulas de los compuestos de la fórmula (I) ópticamente activos, tales como los enantiómeros representados por las siguientes fórmulas (cuando R₅ y R₆ son diferentes):

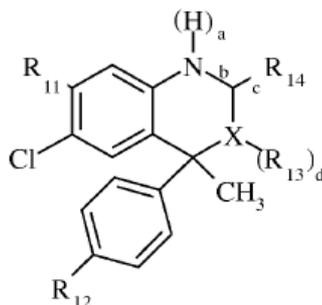


25 o sus mezclas, en particular su mezcla racémica.

En un modo de realización preferente de la invención, en la fórmula (I) definida anteriormente, R₅ y R₆, idénticos o diferentes, representan un grupo alquilo o cicloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo arilo de 6 átomos de

carbono cuyo núcleo aromático está eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno o uno o varios grupos hidroxilo, alcoxilo de 1 o 2 átomos de carbono, trifluorometilo o nitro.

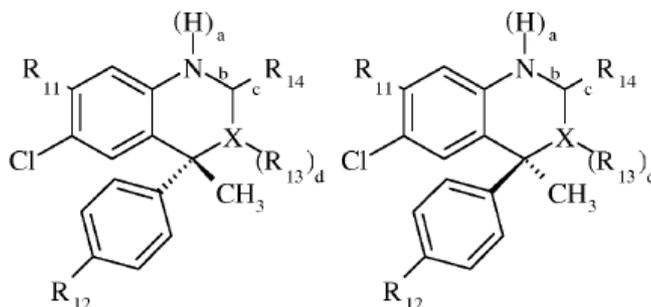
En un modo de realización preferente de la invención, la fórmula (I) definida anteriormente se representa por la siguiente fórmula (VIII):



(VIII)

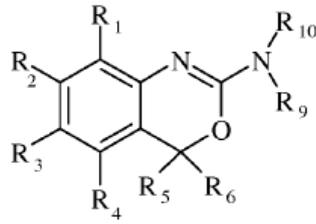
- 5 en la que :
- a representa 0 o 1;
 - b representa un enlace sencillo o un enlace doble;
 - c representa un enlace sencillo o un enlace doble;
- 10 - d representa 0 o 1;
- X representa un átomo de oxígeno o de nitrógeno, a condición de que cuando X representa un átomo de oxígeno, entonces d es 0 y cuando X representa un átomo de nitrógeno, entonces d es 1;
 - R₁₁ y R₁₂, idénticos o diferentes, representan -H u -OH;
 - R₁₃ representa -H o un grupo -CH₂-CH₃;
- 15 - R₁₄ representa un átomo de oxígeno o un grupo -NH₂ o -NH-CH₂-CH₃, a condición de que cuando R₁₄ representa un átomo de oxígeno entonces a es igual a 1, b representa un enlace sencillo y c representa un enlace doble y cuando R₁₄ representa un grupo -NH₂ o -NH-CH₂-CH₃, entonces a es 0, b representa un enlace doble y c representa un enlace sencillo.

20 Como se entiende en la presente memoria, la fórmula (VIII) definida antes engloba especialmente las fórmulas de los compuestos de la fórmula (VIII) ópticamente activos, tales como los enantiómeros representados por las siguientes fórmulas:



o sus mezclas, en particular su mezcla racémica.

25 En otro modo de realización preferente de la invención, la fórmula (I) definida anteriormente se representa por la siguiente fórmula (II):

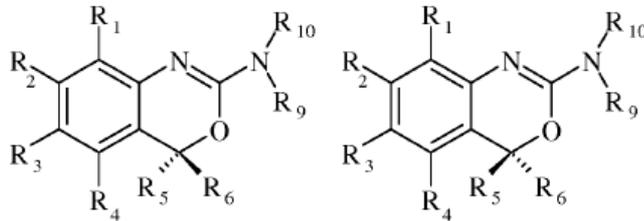


(II)

en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₉ y R₁₀ son como se han definido anteriormente.

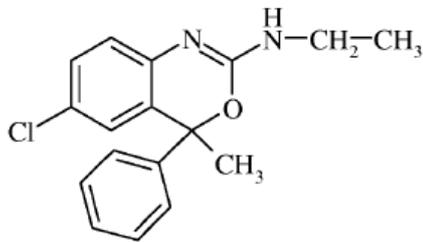
Como se entiende en la presente memoria, la fórmula (II) definida anteriormente incluye en particular las fórmulas de los compuestos de la fórmula (II) ópticamente activos, tales como los enantiómeros representados por las siguientes fórmulas (cuando R₅ y R₆ son diferentes):

5



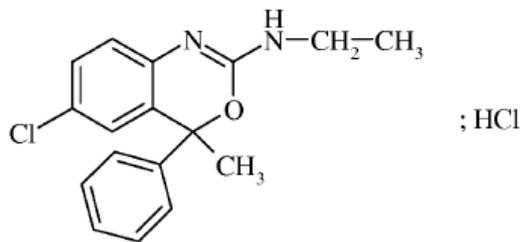
o sus mezclas, en particular su mezcla racémica.

En otro modo de realización preferente de la invención, la fórmula (I) definida anteriormente se representa por las fórmulas (IIIa), (IIIb) o (IV) siguientes:

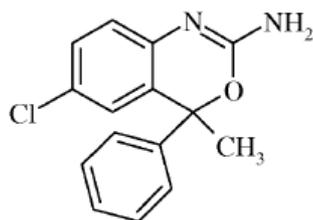


(IIIa)

10



(IIIb)

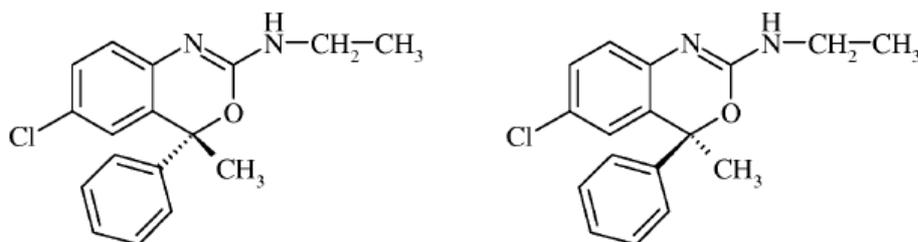


(IV)

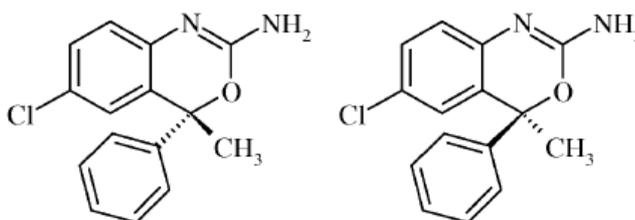
El compuesto de la fórmula (IIIa) es la etifoxina base o 6-cloro-2-etilamino-4-metil-4-fenil-4H-[3,1]benzoxazina. El compuesto de la fórmula (IIIb) es la etifoxina, o hidrocloreto de 6-cloro-2-etilamino-4-metil-4-fenil-4H-[3,1]benzoxazina.

El compuesto de la fórmula (IV), la desetil-etifoxina o 2-amino-6-cloro-4-metil-4-fenil-4H-[3,1]benzoxazina, es un metabolito de la etifoxina.

- 5 Como se entiende en la presente memoria, la fórmula (IIIa) o (IIIb) definida anteriormente engloba en particular las fórmulas de los compuestos de la fórmula (IIIa) o (IIIb) ópticamente activos, tales como los enantiómeros representados por las siguientes fórmulas:

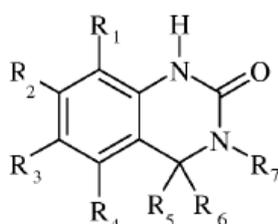


- 10 o sus mezclas, en particular su mezcla racémica, en particular en forma de hidrocloreto, así como las fórmulas de los compuestos de la fórmula (IV) ópticamente activos, tales como los enantiómeros representados por las siguientes fórmulas:



o sus mezclas, en particular su mezcla racémica.

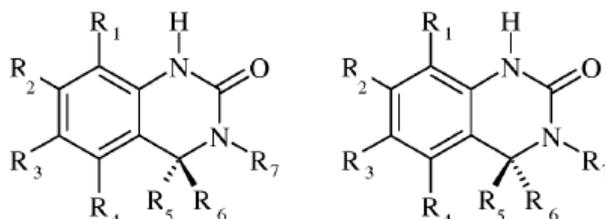
En otro modo de realización preferente de la invención, la fórmula (I) se representa por la siguiente fórmula (V):



(V)

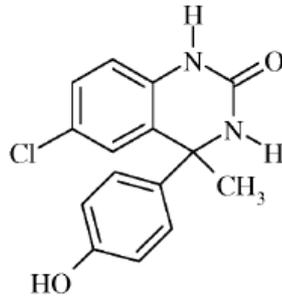
- 15 en la que R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₇ son como se han definido anteriormente.

Como se entiende en la presente memoria, la fórmula (V) definida anteriormente engloba en particular las fórmulas de los compuestos de la fórmula (V) ópticamente activos, tales como los enantiómeros representados por las siguientes fórmulas (cuando R₅ y R₆ son diferentes):

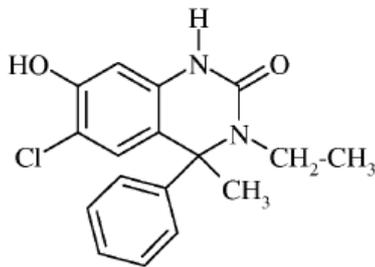


- 20 o sus mezclas, en particular su mezcla racémica.

En otro modo de realización preferente de la invención, la fórmula (I) se representa por las fórmulas (VI) o (VII) siguientes:



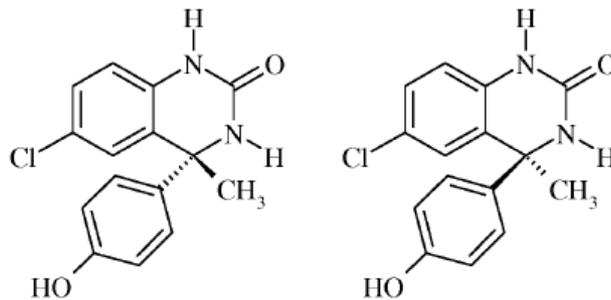
(VI)



(VII)

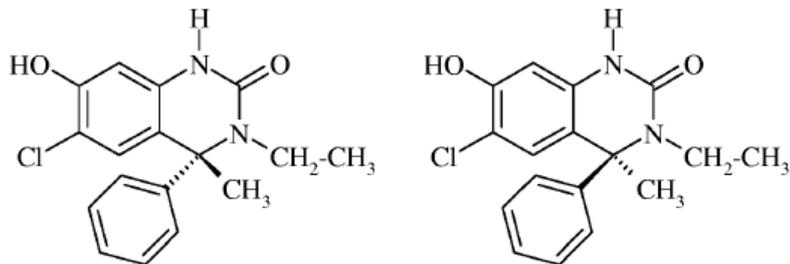
- 5 Los compuestos de la fórmula (VI) (6-cloro-4-(4-hidroxi-fenil)-4-metil-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona) y (VII) (6-cloro-3-etil-7-hidroxi-4-metil-4-fenil-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona) son metabolitos de la etifoxina.

Como se entiende en la presente memoria, la fórmula (VI) definida antes incluye especialmente las fórmulas de los compuestos de la fórmula (VI) ópticamente activos, tales como los enantiómeros representados por las siguientes fórmulas:



10

o sus mezclas, en particular su mezcla racémica, así como las fórmulas de los compuestos de la fórmula (VII) ópticamente activos, tales como los siguientes enantiómeros:



o sus mezclas, en particular su mezcla racémica.

- 15 Compuesto adicional

El otro compuesto útil para la prevención o el tratamiento de una lesión fotoinducida y/o de una degeneración de la retina según la invención puede ser de cualquier tipo, sin embargo, se prefiere que se seleccione del grupo que consiste en un anti-VEGF, un corticosteroide y un antioxidante.

5 Los anti-VEGF son bien conocidos por los expertos en la técnica, generalmente se trata de ligandos de la isoforma A del VEGF, que agrupan, en particular, ranibizumab, pegaptanib, bevacizumab y aflibercept.

Los corticoides según la invención son preferiblemente la triamcinolona y el acetato de anecortave.

Los antioxidantes según la invención son preferiblemente antocianósidos, el β -caroteno y el α -tocoferol.

Administración

10 Preferiblemente, el compuesto de la fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, o su sal farmacéuticamente aceptable, se administra o se puede administrar en una dosis unitaria, o se acondiciona en una dosis unitaria, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1500 mg, especialmente de aproximadamente 150 a aproximadamente 200 mg. Preferiblemente también, el compuesto de la fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, o su sal farmacéuticamente aceptable se administra o se puede administrar con un régimen de dosificación de 50 mg/día a aproximadamente 1500 mg/día, especialmente de aproximadamente 150 mg/día a aproximadamente 200 mg/día.

15 Preferiblemente, el compuesto de la fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, o su sal farmacéuticamente aceptable, se administra o se puede administrar en una forma adecuada para administración por vía oral o inyectable. Más preferiblemente, el compuesto de la fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, o su sal farmacéuticamente aceptable, se administra o se puede administrar en forma de polvo, sellos, cápsulas o bolsitas. Preferiblemente, el compuesto de la fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, o su sal farmacéuticamente aceptable, no se incluye en un reservorio de una matriz de tipo hidrogel para su administración a la superficie de un ojo de un individuo.

20 Como se usa en la presente memoria, la expresión "en combinación" o "producto de combinación" significa que el compuesto de la fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el otro compuesto útil para la prevención o el tratamiento de una lesión fotoinducida y/o de una degeneración de la retina tal como se ha definido anteriormente se pueden asociar dentro de una misma composición farmacéutica o de un mismo medicamento, y por lo tanto se pueden administrar juntos, o bien se pueden administrar de manera separada, es decir, según vías de administración distintas y/o regímenes de administración distintos, con la condición de que cuando se administran de manera separada, los períodos del compuesto de la fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente y los del otro compuesto útil para la prevención o el tratamiento de una lesión fotoinducida y/o de una degeneración de la retina tal como se ha definido anteriormente, se superponen en su totalidad o en parte.

30 Por tanto, cuando los compuestos se administran de manera separada, el compuesto de la fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, o su sal farmacéuticamente aceptable, se administrará preferiblemente antes de 24 horas, más preferiblemente antes de 2 horas, e incluso más preferiblemente antes de una hora, después de la administración del otro compuesto útil para la prevención o el tratamiento de una lesión fotoinducida y/o de una degeneración de la retina tal como se ha definido anteriormente, y su administración se continúa eventualmente los días siguientes. De forma recíproca, el otro compuesto útil para la prevención o el tratamiento de una lesión fotoinducida y/o de una degeneración de la retina tal como se ha definido anteriormente se administrará preferiblemente antes de 24 horas, más preferiblemente antes de 2 horas, e incluso más preferiblemente antes de una hora, después de la administración del compuesto de la fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, o de su sal farmacéuticamente aceptable, y su administración se continúa eventualmente los días siguientes. En otro modo de realización preferido de la invención, cuando el compuesto de la fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente y el otro compuesto útil para la prevención o el tratamiento de una lesión fotoinducida y/o de una degeneración de la retina tal como se ha definido anteriormente se administran de manera separada, se administran esencialmente de forma simultánea.

La invención se explicará adicionalmente con la ayuda del ejemplo y de las figuras no limitativos que siguen.

Descripción de las figuras.

45 Figura 1

La figura 1 representa la amplitud media de la onda a (eje de ordenadas, en μ V) antes de la inducción de la degeneración retiniana (base), 7 días después de la inducción y 14 días después de la inducción para los grupos de ratas tratadas con etifoxina administrada a 12,5 mg/kg (columnas negras), a 25 mg/kg (columnas gris claro), a 50 mg/kg (columnas gris oscuro), o con el vehículo solo (columnas blancas), con una solución de NaCl al 0,9 % (columnas rayadas) o con PBN (columnas grises rodeadas de negro). El símbolo estrella (*) representa $p < 0,05$ con respecto al grupo del vehículo o de NaCl al 0,9 %.

Figura 2

La figura 2 representa el espesor medio de la capa nuclear externa 14 días después de la inducción de la degeneración retiniana (eje de ordenadas, en μ m) en función de la distancia con respecto al nervio óptico (eje de abscisas, en mm).

5 La curva en gris oscuro/puntos cuadrados/trazo continuo representa el grupo de ratas tratadas con etifoxina a 12,5 mg/kg, la curva en gris claro/puntos cuadrados/trazo continuo representa el grupo de ratas tratadas con etifoxina a 25 mg/kg, la curva en gris medio/puntos cuadrados/trazo continuo representa el grupo de ratas tratadas con etifoxina a 50 mg/kg, la curva en gris claro/puntos redondos/trazo discontinuo representa el grupo de ratas tratadas con el vehículo, la curva en gris claro/puntos triangulares/trazo discontinuo representa el grupo de ratas tratadas con PBN a 50 mg/kg y la curva en gris claro/puntos diamantes/trazo punteado representa el grupo de ratas tratadas con una solución de NaCl al 0,9 %.

Ejemplo

10 Los inventores han estudiado el efecto protector de la etifoxina frente a las degeneraciones o lesiones retinianas inducidas por la luz azul en la rata. Este modelo animal es especialmente representativo, además de las lesiones retinianas inducidas por la luz, de la degeneración macular asociada con la edad (DMAE) y de la retinitis pigmentaria (véase, por ejemplo, Feng *et al.* (2012) *International Journal of Ophthalmology* 5 : 151-157).

I. Materiales y métodos.

1.1. Productos

15 El Tween 80, utilizado como vehículo de la etifoxina, se obtuvo de Sigma y se diluyó al 1 % (v/v) en una solución estéril de NaCl al 0,9 % (Proveedor: Aguetant). La etifoxina (hidrocloruro de 6-cloro-2-etilamino-4-metil-4-fenil-4H-[3,1]benzoxazina) (también denominada EFX en lo que sigue) se obtuvo de Biocodex en forma de polvo. Menos de 6 horas antes de la administración, la etifoxina se pone en suspensión en la solución vehículo al 1 % de Tween 80 a las concentraciones de 2,5 mg/mL, 5 mg/mL y 10 mg/mL y se conserva entre 2 °C y 8 °C.

20 La fenil-N-*terc*-butilnitrona (PBN) (producto de referencia) se ha obtenido de Sigma en forma de polvo. Menos de 12 horas antes de la administración, se disuelve la PBN en una solución salina estéril de NaCl al 0,9 % a la concentración de 20 mg/mL y se protege de la luz durante su conservación a una temperatura entre 2 °C y 8 °C.

1.2. Animales

25 Los animales utilizados fueron tratados conforme a la Directiva 2010/63/UE y a las recomendaciones de la Asociación para la Investigación en Visión y Oftalmología (ARVO).

Se utilizaron en el estudio 72 ratas macho albinas Sprague-Dawley obtenidas de Janvier. A la recepción, las ratas tenían alrededor de 7 semanas y pesaban 180-200 g.

30 Las ratas se mantuvieron en observación durante 3 semanas después de su llegada para su aclimatación. Durante este tiempo, los animales fueron observados diariamente para verificar la ausencia de enfermedad. Los animales incluidos en el estudio estaban libres de anomalías oculares.

Aparte de la inducción (exposición a la luz azul), los animales se mantuvieron en grupos de 2 o 3 en jaulas estándar en condiciones ambientales idénticas: temperatura de 22 ± 2 °C; humedad de 55 ± 10 %; ciclo de día (10-200 lx) - noche de 12 h/12 h. Los animales tuvieron libre acceso al agua (grifo) y a la comida (LASvendi GmbH).

1.3. Procedimiento experimental

35 Las 72 ratas se dividieron en 6 grupos de 12 animales que fueron sometidos a los tratamientos resumidos en la tabla que sigue:

Grupo	Tratamiento	Dosis	Vía de administración	Régimen de dosificación
1	Etifoxina (EFX)	12,5 mg/kg	Intraperitoneal 0,5 mL/100 g	1 vez al día de día -7 a día 0 30 min antes de la inducción el día 0
2		25 mg/kg		
3		50 mg/kg		
4	Vehículo	-		
5	NaCl al 0,9 %	-	Intraperitoneal	El día 0, 0,5 h antes de la inducción, a las 2 h y 4 h durante la inducción y justo después de la inducción
6	PBN	50 mg/kg	0,25 mL/100 g	

40 La inducción se realizó por una exposición durante 6 horas a luz azul fluorescente de longitud de onda 400 nm - 540 nm en jaulas individuales. Las ratas se mantuvieron en la oscuridad 36 horas antes y 24 horas después de la inducción antes de volver a las condiciones de iluminación normales.

Se realizó un electrórretinograma (ERG) escotópico con ayuda del sistema electrofisiológico RETI-animal® (Roland Consult) antes de la primera administración (base) y después los días 7 y 14 sobre los dos ojos de animales

acostumbrados a la oscuridad. Los animales fueron anestesiados por una inyección intramuscular de una mezcla de ketamina/xilazina. 15 minutos antes de la medida, se instiló 1 gota de Mydriaticum® (tropicamida al 0,5 %) para inducir la dilatación de la pupila. Las amplitudes de la onda a y de la onda b se midieron para cada ojo y se expresaron como porcentaje de las amplitudes de base.

5 Los parámetros del ERG son los siguientes:

- Gansfeld Q450C
- Color: blanco máximo
- Intensidad máxima: 2,6 cd.s/m² (0 dB); duración: 0,24 ms; número de flashes: 1
- Filtro: 50 Hz

10 – Umbral de impedancia: 90 kΩ

Después del ERG (día 14), los animales fueron sacrificados con ayuda de una sobredosis de pentobarbital, conforme a las recomendaciones europeas, se enuclearon los dos ojos, se fijaron utilizando el líquido de Bouin Hollande, y después se incluyeron en parafina. Se hicieron secciones de 5 a 7 μm de espesor a lo largo del meridiano vertical y después se tiñeron con ayuda de tricromo de Masson. El meridiano vertical incluye el nervio óptico. El espesor de la capa nuclear externa (outer nuclear layer, ONL) se determinó cada 500 μm, para siete puntos, desde el nervio óptico, en dirección de la retina periférica, a la vez en la retina superior y en la retina inferior, con ayuda de un microscopio estándar (Leica). Se calculó entonces el área bajo la curva (area under the curve, AUC) para cada retina.

15

Los análisis estadísticos se realizaron con ayuda del software GraphPad Prism 6.0.

20 Se aplicó un test ANOVA de dos factores a las amplitudes medias de la onda en los dos ojos para cada punto de medida. El efecto de los productos se determinó utilizando el test de Tukey para las comparaciones múltiples; cada grupo se comparó con los otros grupos. Las diferencias se consideraron significativas para los valores de p inferiores a 0,05.

25 Se aplicó un test ANOVA de un factor a las AUC medias del espesor de la capa nuclear externa. El efecto de los productos se determinó utilizando el test de Tukey para las comparaciones múltiples; cada grupo tratado se comparó con el grupo del vehículo. Las diferencias se consideraron significativas para los valores de p inferiores a 0,05.

II. Resultados

II. 1. Comportamiento de los animales y peso corporal

No se registró ningún signo clínico inesperado después de la administración de etifoxina.

No se evidenció ninguna diferencia notable de aumento de peso entre los diferentes grupos de ratas.

30 II.2. Electrorretinogramas

Los electroretinogramas (ERG) permiten medir la amplitud de la onda a, que resulta de la hiperpolarización fotoactivada de los fotorreceptores. Por lo tanto, una reducción de la amplitud de la onda a es un indicador de una lesión o de una degeneración retiniana asociada con la exposición a la luz azul.

35 Se calculó la media de las amplitudes de la onda a de los dos ojos para cada rata y los valores medios se presentan en la Figura 1 y en la Tabla 1 a continuación:

Tratamiento	Base	Día 7		Día 14	
	Amplitud de la onda a (μV, media ± desviación estándar)	Amplitud de la onda a (μV, media ± desviación estándar)	Amplitud relativa media de la onda a (%)	Amplitud de la onda a (μV, media ± desviación estándar)	Amplitud relativa media de la onda a (%)
EFX 12,5 mg/kg	465 ± 68	136 ± 89	32 ± 23	134 ± 135	33 ± 36
EFX 25 mg/kg	468 ± 70	210 ± 116	45 ± 24	245 ± 143	53 ± 31
EFX 50 mg/kg	461 ± 82	260 ± 87	59 ± 21	244 ± 138	52 ± 26
Vehículo	463 ± 64	35 ± 53	8 ± 13	66 ± 58	15 ± 14
NaCl al 0,9 %	455 ± 78	50 ± 68	10 ± 12	44 ± 55	9 ± 11
PBN 50 mg/kg	465 ± 67	334 ± 137	71 ± 29	301 ± 187	62 ± 38

NB: la amplitud relativa es un porcentaje de la amplitud basal

Tabla 1: amplitud y amplitud relativa de la onda a

5 La amplitud de la onda a se reduce significativamente ($p < 0,0001$) en 8 a 15 % de los niveles basales 7 y 14 días después de la exposición para los grupos del vehículo y de NaCl al 0,9 % (controles negativos) , lo que valida la inducción. Por otra parte, los animales tratados con el producto de referencia PBN (controles positivos) presentan amplitudes de la onda a significativamente ($p < 0,0001$) superiores a las del grupo de NaCl al 0,9 %, en los días 7 y 14, lo que valida el procedimiento de tratamiento.

10 Con respecto a los tratamientos con etifoxina, se observa una protección significativa dependiente de la dosis a partir de los 7 días después de la inducción ($p < 0,0001$ para todas las dosis con respecto al grupo del vehículo), así como a los 14 días después de la inducción. ($p = 0,016$ para 12,5 mg/kg y $p < 0,0001$ para 25 y 50 mg/kg con respecto al grupo del vehículo).

II.3. Medida del espesor de la capa nuclear externa.

Para determinar si el tratamiento permite preservar la estructura de los fotorreceptores, se evaluó el espesor de la capa nuclear externa 14 días después de la exposición a la luz azul. Se calculó el área bajo la curva (AUC) del espesor de la capa nuclear externa para cada ojo y se calculó la media de las dos AUC para cada rata.

15 La figura 2 ilustra el espesor medio de la capa nuclear externa a lo largo de la retina. Por otra parte, se calculó la integración del área bajo la curva representativa del espesor de la capa nuclear externa para comparar los diferentes grupos tratados. La media de los dos ojos de la AUC así calculada se presenta en la tabla 2 a continuación:

Tratamiento	Espesor de la capa nuclear externa (AUC, $\mu\text{m} \times \text{mm}$, media de los 2 ojos \pm desviación estándar)
EFX 12,5 mg/kg	170 \pm 72 ($p = 0,04$ con respecto al grupo del vehículo)
EFX 25 mg/kg	200 \pm 73 ($p = 0,0002$ con respecto al grupo del vehículo)
EFX 50 mg/kg	172 \pm 61 ($p = 0,035$ con respecto al grupo del vehículo)
Vehículo	116 \pm 51
NaCl al 0,9 %	91 \pm 59
PBN 50 mg/kg	247 \pm 44 ($p < 0,0001$ con respecto al grupo de NaCl al 0,9 %)
Ratas no inducidas (n=5)	274 \pm 18,83

Tabla 2: Área bajo la curva media del espesor de la capa nuclear externa

20 A diferencia de la solución de NaCl al 0,9 % (control negativo), la PBN (control positivo) protege la capa nuclear externa de las lesiones o de las degeneraciones inducidas por la luz azul, como se muestra en la comparación con las ratas no inducidas, lo que valida el procedimiento experimental. Se observa por otra parte, que el hemisferio superior (de 0 a +4 mm) está más dañado que el hemisferio inferior (de -4 a 0 mm). Además, no se observa ninguna diferencia entre los grupos del vehículo y del NaCl al 0,9 %.

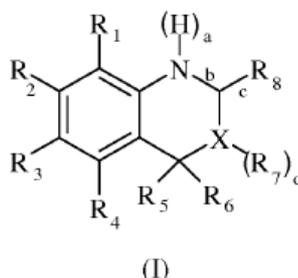
25 Con respecto a la etifoxina, independientemente de las dosis, ella protege de manera significativa, con respecto al vehículo, la capa nuclear externa de las lesiones o degeneraciones inducidas por la luz azul.

En conclusión, la etifoxina protege a los fotorreceptores retinianos de las lesiones o degeneraciones inducidas por la luz azul, lo que indica un efecto protector de este compuesto frente a las degeneraciones retinianas y/o las lesiones retinianas fotoinducidas, tales como la degeneración macular asociada con la edad (DMAE).

30

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la siguiente fórmula (I):



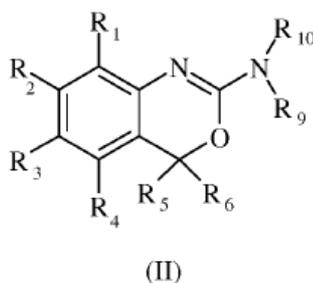
en la que :

- 5
- a representa 0 o 1;
 - b representa un enlace sencillo o un enlace doble;
 - c representa un enlace sencillo o un enlace doble;
 - d representa 0 o 1;
- 10
- X representa un átomo de oxígeno o de nitrógeno, a condición de que cuando X representa un átomo de oxígeno, entonces d es 0 y cuando X representa un átomo de nitrógeno, entonces d es 1;
- 15
- R₁, R₂, R₃ y R₄, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, en particular elegido entre F, Cl, Br o I, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxilo de 1 o 2 átomos de carbono;
 - R₅ y R₆, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o cicloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo arilo de 6 átomos de carbono cuyo anillo aromático está eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno o uno o varios grupos hidroxilo, alcoxilo de 1 o 2 átomos de carbono, trifluorometilo o nitro;
- 20
- R₇ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo o hidroxialquilo de 1 a 3 átomos de carbono;
 - R₈ representa un átomo de oxígeno o un grupo -NR₉R₁₀, R₉ y R₁₀, idénticos o diferentes, que representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo o hidroxialquilo de 1 a 3 átomos de carbono, a condición de que cuando R₈ representa un átomo de oxígeno, entonces a es 1, b representa un enlace sencillo y c representa un enlace doble y cuando R₈ representa un grupo -NR₉R₁₀, entonces a es 0, b representa un enlace doble y c representa un enlace sencillo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

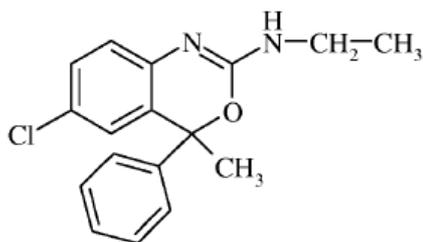
25 para su uso en la prevención o el tratamiento de una lesión fotoinducida y/o de una degeneración de la retina en un individuo.

2. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 1, en el que la fórmula (I) se representa por la siguiente fórmula (II):

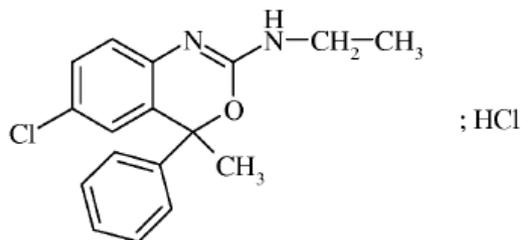


30 en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₉ y R₁₀ son como se han definido anteriormente.

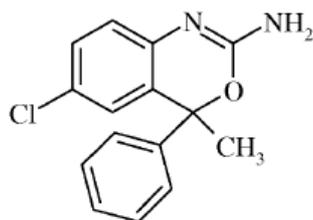
3. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, de las fórmulas (IIIa), (IIIb) o (IV) siguientes:



(IIIa)

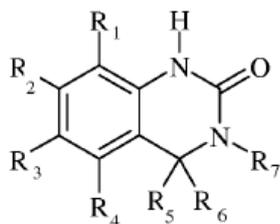


(IIIb)



(IV)

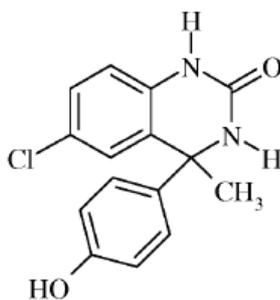
4. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 1, en el que la fórmula (I) se representa por la siguiente fórmula (V):



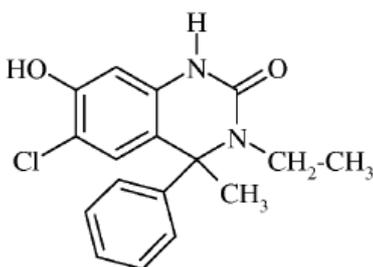
(V)

en la que R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₇ son como se han definido en la reivindicación 1.

5. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 4, de las fórmulas (VI) o (VII) siguientes:



(VI)



(VII)

6. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 5, acondicionado en una dosis unitaria de 50 mg a 1500 mg.
- 5 7. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 6, en una forma adecuada para administración por vía oral.
8. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 7, en forma de polvo, sellos, cápsulas o bolsitas.
9. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 8, en la prevención o el tratamiento de fotorretinitis, retinitis pigmentaria, maculopatía asociada con la edad (MAE), o degeneración macular asociada con la edad (DMAE).
- 10 10. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 9, en combinación con al menos otro compuesto útil para la prevención o el tratamiento de una lesión fotoinducida y/o de una degeneración de la retina, seleccionado del grupo que consiste en un anti-VEGF, un corticosteroide y un antioxidante.
- 15 11. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el individuo sigue una fototerapia dinámica.
12. Composición farmacéutica, que comprende, como sustancia activa, al menos un compuesto de la fórmula (I) tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, eventualmente en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y que comprende opcionalmente al menos otro compuesto útil para la prevención o el tratamiento de una lesión fotoinducida y/o de una degeneración de la retina, especialmente seleccionado del grupo que consiste en un anti-VEGF, un corticosteroide y un antioxidante, para su uso en la prevención o el tratamiento de una lesión fotoinducida y/o de una degeneración de la retina, y más particularmente en la prevención o el tratamiento de la fotorretinitis, retinitis pigmentaria, maculopatía asociada con la edad (MAE) o degeneración macular asociada con la edad (DMAE), en un individuo, especialmente un individuo que sigue una fototerapia dinámica.
- 20 13. Composición farmacéutica, que comprende como sustancia activa, al menos un compuesto de la fórmula (I) tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, eventualmente en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, que comprende al menos otro compuesto útil para la prevención o el tratamiento de una lesión fotoinducida y/o de una degeneración de la retina, especialmente seleccionado del grupo que consiste en un anti-VEGF, un corticosteroide y un antioxidante.
- 25 30 14. Productos que contienen:

- al menos un compuesto de la fórmula (I) tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
 - al menos otro compuesto útil para la prevención o el tratamiento de una lesión fotoinducida y/o de una degeneración de la retina, especialmente seleccionado del grupo que consiste en un anti-VEGF, un corticosteroide y un antioxidante,
- 5

como producto de combinación para una utilización en la prevención o el tratamiento de una lesión fotoinducida y/o de una degeneración de la retina, y más particularmente en la prevención o el tratamiento de fotorretinitis, retinitis pigmentaria, maculopatía asociada con la edad (MAE) o degeneración macular asociada con la edad (DMAE), en un individuo, especialmente un individuo que sigue una fototerapia dinámica.

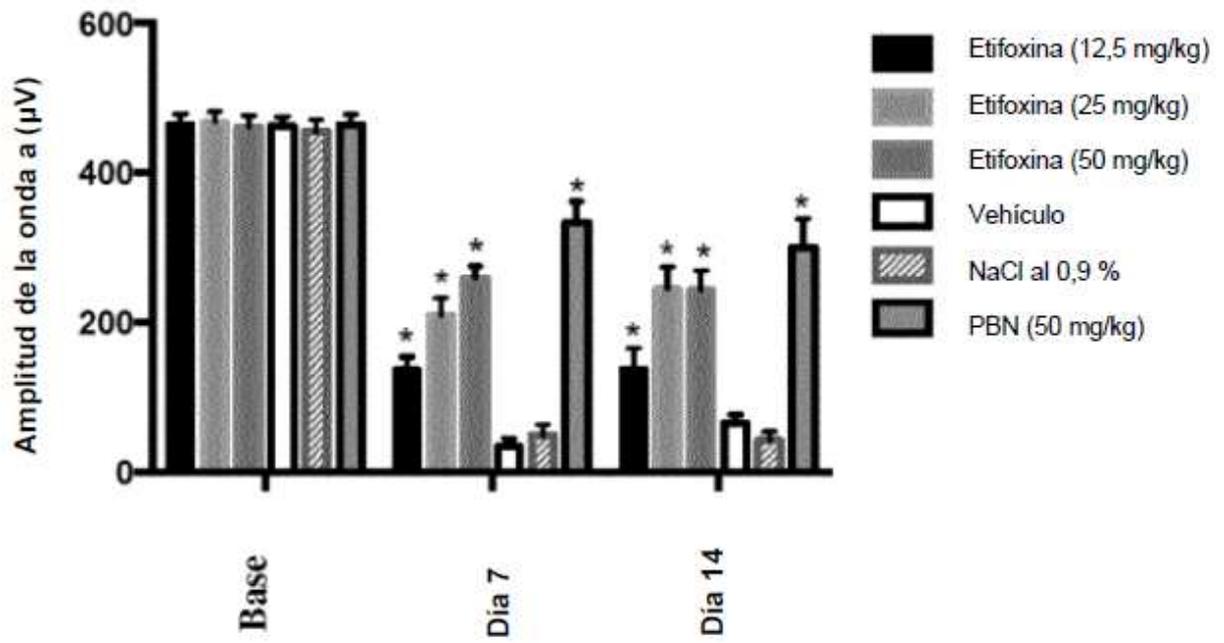


Figura 1

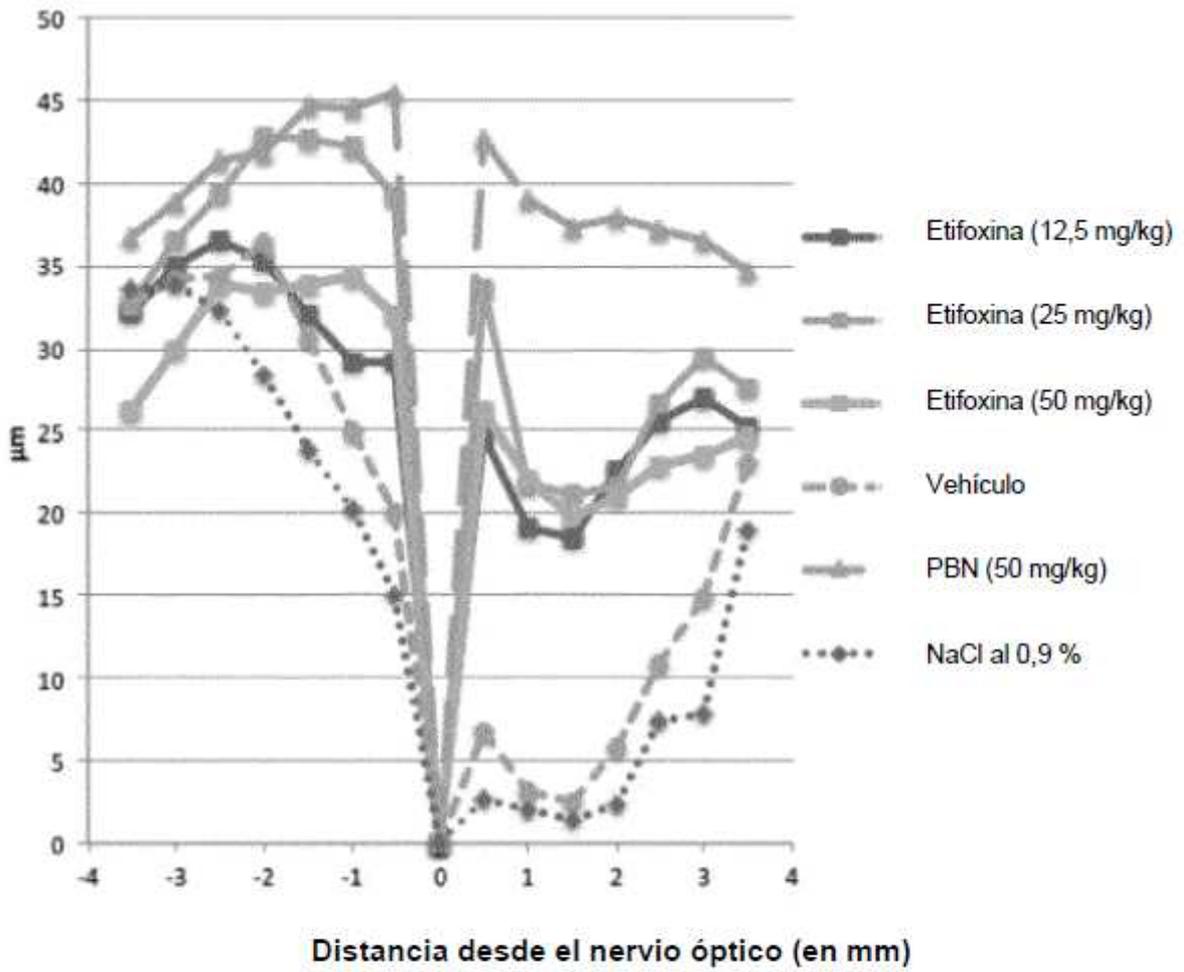


Figura 2