

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 425 264**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/047 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2008 E 08733752 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013 EP 2148667**

(54) Título: **Uso de derivados de ciclohexanohexol en el tratamiento de enfermedades oculares**

(30) Prioridad:

12.04.2007 US 922998 P

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

14.10.2013

(73) Titular/es:

**WARATAH PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
101 COLLEGE STREET SUITE 220
TORONTO, ON M5G 1L7, CA**

(72) Inventor/es:

CRUZ, ANTONIO

(74) Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 425 264 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

Uso de derivados de ciclohexanohexol en el tratamiento de enfermedades oculares

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a composiciones y tratamientos para la degeneración macular.

10 **Antecedentes de la invención**

15 Están presentes depósitos extracelulares que consisten en proteínas agregadas y mal plegadas en ojos de seres humanos envejecidos y en ojos aquejados de trastornos y enfermedades oculares tales como degeneración macular relacionada con la edad (AMD). Se encuentran depósitos de drusas, que están asociados con la degeneración macular relacionada con la edad y el envejecimiento, por debajo de la membrana basal del epitelio pigmentado de la retina y en la capa colagenosa interna de la membrana de Bruch. Las drusas contienen una variedad de lípidos y proteínas que se comparten comúnmente con los depósitos amiloideos incluyendo vitronectina, amiloide P, apolipoproteína E y amiloide β (Luibl, V *et al*, J Clin Invest. 116:378-385, 2006). El glaucoma de ángulo abierto primario (POAG) y el síndrome de pseudoexfoliación (PEX) se caracterizan también por la formación de material de tipo amiloide. En POAG, se encuentra destrucción de tejido neuronal con formación de depósitos de amiloide en el nervio óptico atrófico, y en PEX pueden detectarse depósitos en las paredes de la cámara anterior, en particular en la cápsula anterior del cristalino y en el ángulo de la cámara. También se han encontrado inhibidores de serina proteinasa y amiloide β en el humor acuoso de ojos con cataratas (Janciuskiene y Krakau, Documenta Ophthalmologica 106: 215-223, 2003). Se encontró que la inyección intravítreo de A β 1-42 provocaba apoptosis de interneuronas en la capa nuclear interna y de fotorreceptores de la retina a las 48 horas, una reducción significativa en la capa de células ganglionares (Jen, LS *et al*, Nature 1998: 392: 140-1; Walsh DT, *et al*, Neurobiol Dis 2002: 10:20-7), una reducción en el área superficial de la retina y una marcada activación de células gliales de Muller y de la microglia.

30 **Sumario de la invención**

35 La presente invención se refiere a métodos para tratar una enfermedad ocular en un sujeto que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de ciclohexanohexol aislado y puro, en particular un compuesto de escilo-ciclohexanohexol o análogo o derivado del mismo. Los métodos de la invención pueden usarse terapéuticamente o pueden usarse profilácticamente en un sujeto susceptible a enfermedades oculares.

40 35 La invención también proporciona un método para tratar una enfermedad ocular en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de ciclohexanohexol, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un medicamento que comprende un compuesto de ciclohexanohexol y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, que da como resultado efectos beneficiosos tras el tratamiento. En particular, la invención se refiere a un método para el tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad ocular que comprende administrar al menos un compuesto de ciclohexanohexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto en una cantidad eficaz para tratar al sujeto.

45 45 En un aspecto, la invención se refiere a un método de tratamiento que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de ciclohexanohexol, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un medicamento que comprende un compuesto de ciclohexanohexol, y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, que tras la administración a un sujeto con síntomas de una enfermedad ocular produce efectos beneficiosos, en particular efectos beneficiosos sostenidos.

50 50 En aspectos particulares, se demuestran efectos beneficiosos mediante uno de los siguientes: modulación (por ejemplo, inhibición, reversión o reducción) del ensamblaje, el plegamiento, la acumulación, la velocidad de agregación y/o el aclaramiento de amiloide β u oligómeros o agregados que comprenden amiloide β , en particular prevención, reducción o inhibición de la agregación de amiloide β o el ensamblaje de oligómeros o agregados que comprenden amiloide β (por ejemplo, drusas) en células oculares, reversión o reducción de amiloide β u oligómeros o agregados que comprenden amiloide β tras la aparición de síntomas de una enfermedad ocular, disolución y/o rotura de amiloide β , u oligómeros o agregados que comprenden amiloide β , aclaramiento potenciado de amiloide β , u oligómeros o agregados que comprenden amiloide β , reducción o inhibición del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o actividad de VEGF, y ralentización o detención del progreso de una enfermedad ocular.

60 60 En un aspecto, se proporciona un método para tratar a un mamífero que necesita una función ocular mejorada, en el que al mamífero no se le ha diagnosticado ninguna enfermedad, trastorno, dolencia o achaque que se sepa que altera o disminuye de otra forma la función ocular, que comprende la etapa de administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz para mejorar la función ocular de un compuesto de ciclohexanohexol, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un complemento dietético que comprende un compuesto de ciclohexanohexol, o un derivado nutracéuticamente aceptable del mismo.

- En un aspecto adicional, la invención proporciona un método que implica administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de ciclohexanohexol, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un medicamento que comprende un compuesto de ciclohexanohexol y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable que modula el plegamiento, la oligomerización y/o la agregación de amiloide en células oculares.
- En un aspecto adicional, la invención proporciona un método que implica administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de ciclohexanohexol, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un medicamento que comprende un compuesto de ciclohexanohexol y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable que provoca la disolución/rotura del amiloide, oligómeros o agregados de amiloide preexistentes en tejidos o células oculares.
- En un aspecto, la invención proporciona un método para prevenir o inhibir el ensamblaje o ralentizar la deposición de amiloide en células oculares que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz para prevenir o inhibir el ensamblaje o ralentizar la deposición de amiloide u oligómeros o agregados que comprenden amiloide en células oculares de un compuesto de ciclohexanohexol, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un medicamento que comprende un compuesto de ciclohexanohexol y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- En una realización, la invención proporciona un método de reversión o reducción de amiloide u oligómeros y/o agregados que comprenden amiloide en células oculares tras la aparición de síntomas de una enfermedad ocular en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de ciclohexanohexol, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un medicamento que comprende un compuesto de ciclohexanohexol y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- En un aspecto, la invención proporciona un método para potenciar el aclaramiento de amiloide u oligómeros o agregados que comprenden amiloide en células oculares en un sujeto que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz para potenciar el aclaramiento de amiloide u oligómeros o agregados que comprenden amiloide en células oculares de un compuesto de ciclohexanohexol, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un medicamento que comprende un compuesto de ciclohexanohexol y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- En un aspecto, la invención proporciona un método para mejorar los síntomas o la aparición de una enfermedad ocular que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz para mejorar los síntomas o la aparición de una enfermedad ocular de un compuesto de ciclohexanohexol, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un medicamento que comprende un compuesto de ciclohexanohexol y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- En un aspecto, la invención proporciona un método para mejorar la progresión de una enfermedad ocular que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz para mejorar la progresión de la enfermedad ocular de un compuesto de ciclohexanohexol, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un medicamento que comprende un compuesto de ciclohexanohexol y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- En un aspecto, la invención proporciona un método para mejorar la progresión de AMD, o la progresión de AMD seca a AMD húmeda, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de ciclohexanohexol, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un medicamento que comprende un compuesto de ciclohexanohexol y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- En un aspecto, la invención se refiere a un método de retraso de la aparición o progresión de una enfermedad ocular que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz para retrasar la aparición o progresión de la enfermedad ocular de un compuesto de ciclohexanohexol, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un medicamento que comprende un compuesto de ciclohexanohexol y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- En un aspecto, la invención se refiere a un método de retraso de la aparición o progresión de AMD o la aparición o progresión de AMD seca a AMD húmeda, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de ciclohexanohexol, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un medicamento que comprende un compuesto de ciclohexanohexol y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- En un aspecto, la invención se refiere a un método de prevención de una enfermedad ocular en un sujeto que comprende administrar una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto de ciclohexanohexol, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un medicamento que comprende una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto de ciclohexanohexol y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- En un aspecto, la invención proporciona un método para proteger células oculares en un sujeto que tiene una

- enfermedad ocular que comprende administrar una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto de ciclohexanohexol, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un medicamento que comprende una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto de ciclohexanohexol y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 En un aspecto, la invención proporciona un método para administrar un compuesto de ciclohexanohexol o un medicamento que comprende un compuesto de ciclohexanohexol y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable en una cantidad terapéuticamente eficaz a pacientes que necesitan tratamientos para enfermedades oculares al mismo tiempo que se minimiza la aparición de efectos adversos.
- 10 En un aspecto, la invención proporciona medicamentos para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades oculares. Por tanto, la invención proporciona un medicamento que comprende un compuesto de ciclohexanohexol, en particular una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de ciclohexanohexol, para tratar enfermedades oculares. Más particularmente, la invención proporciona un medicamento en una forma adaptada para su administración a un sujeto para proporcionar efectos beneficiosos para tratar enfermedades oculares. En un aspecto, un medicamento está en una forma tal que su administración a un sujeto que padece una enfermedad ocular da como resultado la modulación del ensamblaje, el plegamiento, la acumulación, la velocidad de agregación y/o el aclaramiento de amiloide β u oligómeros o agregados que comprenden amiloide β , en particular la prevención, reducción o inhibición de la agregación de amiloide β o el ensamblaje de oligómeros o agregados que comprenden amiloide β (por ejemplo, drusas) en células oculares, la reversión o reducción de amiloide β u oligómeros o agregados que comprenden amiloide β tras la aparición de los síntomas de una enfermedad ocular, la disolución y/o rotura de amiloide β , u oligómeros o agregados que comprenden amiloide β , el aclaramiento potenciado de amiloide β , u oligómeros o agregados que comprenden amiloide β , la reducción o inhibición de VEGF o actividad de VEGF, y, la ralentización o detención del progreso de una enfermedad ocular.
- 15 20 25
- La invención muestra un medicamento que comprende un compuesto de ciclohexanohexol en una cantidad terapéuticamente eficaz para modular la oligomerización y/o agregación de amiloide en células oculares. En un aspecto, la invención proporciona un medicamento que comprende un compuesto de ciclohexanohexol en una cantidad terapéuticamente eficaz para reducir y/o inhibir la oligomerización y/o agregación de amiloide en células oculares o disolver y/o romper oligómeros o agregados de amiloide preexistentes en células oculares. El medicamento puede estar en un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 30
- Puede administrarse un compuesto de ciclohexanohexol o medicamento que comprende un compuesto de ciclohexanohexol a un paciente mediante cualquier vía eficaz para tratar una enfermedad ocular.
- 35
- La invención proporciona adicionalmente un método de preparación de un medicamento estable que comprende uno o más compuestos de ciclohexanohexol en una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar una enfermedad ocular. Tras haberse preparado los medicamentos, pueden colocarse en un recipiente apropiado y etiquetarse para el tratamiento de una enfermedad ocular. Para la administración de un medicamento de la invención, tal etiquetado incluirá la cantidad, la frecuencia y el método de administración.
- 40
- 45
- 50
- La invención también contempla el uso de al menos un compuesto de ciclohexanohexol para tratar una enfermedad ocular o para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad ocular. La invención proporciona adicionalmente usos de un ciclohexanohexol para la prevención de una enfermedad ocular o en la preparación de medicamentos para la prevención de una enfermedad ocular. El medicamento puede estar en una forma para su consumo por un sujeto tal como una píldora, un comprimido, un comprimido oblongo, una cápsula de gelatina blanda y dura, una pastilla para chupar, un sobre, un cachet, una cápsula Vegicap, una gota líquida, un elixir, una suspensión, una emulsión, una disolución, un jarabe, un aerosol (como un sólido o en un medio líquido), una disolución inyectable estéril y/o un polvo envasado estéril para la modulación (por ejemplo, inhibición) de amiloide, la oligomerización de amiloide y/o la formación, deposición, acumulación, aclaramiento y/o persistencia de agregados.
- 55
- La invención proporciona además una composición de complemento dietético que comprende uno o más compuestos de ciclohexanohexol o derivados nutracéuticamente aceptables de los mismos, para el tratamiento de una enfermedad ocular, en particular para el alivio de los síntomas de una enfermedad ocular. En un aspecto, la invención proporciona un complemento dietético para consumo de mamíferos y particularmente consumo humano para el fin de mejorar la función ocular que comprende un compuesto de ciclohexanohexol o derivados nutracéuticamente aceptables del mismo. En otro aspecto, la invención proporciona un complemento que comprende un compuesto de ciclohexanohexol, o derivado nutracéuticamente aceptable del mismo para ralentizar la degeneración y/o muerte de células oculares de individuos que han tomado el complemento. Un complemento dietético de la invención tiene preferiblemente un sabor agradable, se absorbe eficazmente en el cuerpo y proporciona efectos terapéuticos sustanciales. En un aspecto, un complemento dietético de la presente invención se formula como una bebida, pero puede formularse en forma de gránulo, cápsula o supositorio.
- 60
- 65
- La invención también proporciona un kit que comprende uno o más compuestos de ciclohexanohexol, o un medicamento que comprende el mismo. En un aspecto, la invención proporciona un kit para prevenir y/o tratar una

enfermedad ocular, que contiene un medicamento que comprende uno o más compuestos de ciclohexanohexol, un recipiente e instrucciones para su uso. La composición del kit puede comprender además un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, la invención proporciona un método de promoción de las ventas de un medicamento o kit de la invención que comprende la distribución pública de información de que la administración del medicamento o kit está asociada con el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad ocular.

5 Estos y otros aspectos, características y ventajas de la presente invención deben ser evidentes para los expertos en la técnica a partir de los siguientes dibujos y descripción detallada.

10 **Descripción de los dibujos**

La figura 1 muestra el efecto de AZD103 sobre la secreción de A β ₁₋₄₂ de VEGF en células ARPE-19 ($1,5 \times 10^4$).

15 La figura 2 muestra el efecto de AZD103 sobre la secreción de A β ₁₋₄₂ de VEGF en células ARPE-19 ($1,5 \times 10^4$).

15 **Descripción detallada de realizaciones**

20 Todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente el experto habitual en la técnica a la que pertenece esta invención. Por conveniencia, se recogen aquí determinados términos empleados en la memoria descriptiva, los ejemplos y las reivindicaciones adjuntas.

25 La mención de intervalos numéricos mediante los puntos finales en el presente documento incluye todos los números y fracciones incluidos dentro de ese intervalo (por ejemplo de 1 a 5 incluye 1, 1,5, 2, 2,75, 3, 3,90, 4 y 5). También se entiende que todos los números y fracciones de los mismos se supone que están modificados por el término "aproximadamente". El término "aproximadamente" significa más o menos del 0,1 al 50%, el 5-50% o el 10-40%, preferiblemente el 10-20%, más preferiblemente el 10% o el 15%, del número al que está haciendo referencia. Además, se entiende que "un" "una" y "el/la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un compuesto" incluye una mezcla de dos o más compuestos.

30 Los términos "administrar" y "administración" se refieren al procedimiento mediante el cual se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un medicamento o compuesto de ciclohexanohexol contemplado en el presente documento, durante cualquier periodo de tiempo, a un sujeto para fines de prevención y/o tratamiento. Los compuestos y medicamentos se administran según las buenas prácticas médicas teniendo en cuenta el estado clínico del sujeto, el sitio y el método de administración, la dosificación, la edad del paciente, el sexo, el peso corporal y otros factores conocidos por los médicos.

40 El término "tratar" se refiere a revertir, aliviar o inhibir el progreso de una enfermedad, o uno o más síntomas de tal enfermedad, a la que se aplica tal término. Tratar incluye el manejo y cuidado de un sujeto en el diagnóstico o posteriormente. Un tratamiento puede realizarse de un modo o bien crónico o bien agudo. Dependiendo del estado del sujeto, el término puede referirse a la prevención de una enfermedad, e incluye la prevención de la aparición de una enfermedad, o la prevención de los síntomas asociados con una enfermedad. El término también se refiere a la reducción de la gravedad de una enfermedad o los síntomas asociados con tal enfermedad antes de la afección de la enfermedad. Tal prevención o reducción de la gravedad de una enfermedad antes de la afección se refiere a la administración de un compuesto de ciclohexanohexol, o medicamento que comprende el mismo, a un sujeto que en el momento de la administración no está aquejado de la enfermedad. "Prevenir" también se refiere a prevenir la reaparición de una enfermedad o de uno o más síntomas asociados con tal enfermedad. Un objetivo del tratamiento es combatir la enfermedad e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir o retrasar la aparición de los síntomas o complicaciones, o aliviar los síntomas o complicaciones, o eliminar o eliminar parcialmente la enfermedad. Los términos "tratamiento" y "terapéuticamente" se refieren al hecho de tratar, tal como se definió "tratar" anteriormente.

45 Los términos "sujeto", "individuo" o "paciente" se usan de manera intercambiable en el presente documento y se refieren a un animal incluyendo un animal de sangre caliente tal como un mamífero. Mamífero incluye sin limitación cualquier miembro de la clase Mammalia. Un mamífero, como sujeto o paciente en la presente descripción, puede ser de la familia de Primates, Carnivora, Proboscidea, Perissodactyla, Artiodactyla, Rodentia y Lagomorpha. Entre otras realizaciones específicas un mamífero de la presente invención puede ser *Canis familiaris* (perro), *Felis catus* (gato), *Elephas maximus* (elefante), *Equus caballus* (caballo), *Sus domesticus* (cerdo), *Camelus dromedarius* (camello), *Cervus axis* (ciervo), *Giraffa camelopardalis* (girafa), *Bos taurus* (reses/vacas), *Capra hircus* (cabra), *Ovis aries* (oveja), *Mus musculus* (ratón), *Lepus brachyurus* (conejo), *Mesocricetus auratus* (hámster), *Cavia porcellus* (cobaya), *Meriones unguiculatus* (jerbo) u *Homo sapiens* (ser humano). En una realización particular, el mamífero es un ser humano. En otras realizaciones, pueden tratarse animales, los animales pueden ser vertebrados, incluyendo tanto aves como mamíferos. Las aves adecuadas como sujetos dentro de los confines de la presente invención incluyen *Gallus domesticus* (pollo) y *Meleagris gallopavo* (pavo). Los sujetos típicos para el tratamiento incluyen personas aquejadas de o que se sospecha que tienen o que están predispuestas a una enfermedad ocular, o personas susceptibles a, que padecen o que han padecido una enfermedad ocular. Un sujeto puede tener o no una

predisposición genética para una enfermedad ocular. En aspectos particulares, un sujeto muestra síntomas de una enfermedad ocular. En realizaciones de la invención, los sujetos son susceptibles a, o padecen una enfermedad ocular.

5 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sujeto sano" significa un sujeto, en particular un mamífero, al que no se le ha diagnosticado una enfermedad ocular o síntomas de una enfermedad ocular.

Un "efecto beneficioso" se refiere a un efecto de un compuesto de ciclohexanohexol o medicamento del mismo en aspectos de la invención, incluyendo efectos farmacológicos y/o terapéuticos favorables, y actividad biológica mejorada. En aspectos de la invención, los efectos beneficiosos incluyen modulación (por ejemplo, inhibición, reversión o reducción) del ensamblaje, el plegamiento, la acumulación, la velocidad de agregación y/o el aclaramiento de amiloide β u oligómeros o agregados que comprenden amiloide β , en particular prevención, reducción o inhibición de la agregación de amiloide β o el ensamblaje de oligómeros o agregados que comprenden amiloide β (por ejemplo, drusas) en células oculares, reversión o reducción de amiloide β u oligómeros o agregados que comprenden amiloide β tras la aparición de síntomas de una enfermedad ocular, disolución y/o rotura de amiloide β , u oligómeros o agregados que comprenden amiloide β , aclaramiento potenciado de amiloide β , u oligómeros o agregados que comprenden amiloide β , reducción o inhibición de VEGF o actividad de VEGF, y ralentización o detención del progreso de una enfermedad ocular. En realizaciones particulares de la invención, los efectos beneficiosos incluyen pero no se limitan a los siguientes: función ocular mejorada, ralentización de la degeneración y muerte de células oculares, y ralentización o detención del progreso de una enfermedad ocular. En realizaciones de la invención, los efectos beneficiosos incluyen el aumento del tiempo hasta la recaída en un sujeto que recibe una terapia convencional.

25 En una realización, el efecto beneficioso es un "efecto beneficioso sostenido" sosteniéndose el efecto beneficioso durante un periodo de tiempo prolongado tras la terminación del tratamiento. Un tratamiento puede sostenerse a lo largo de varias semanas, meses o años teniendo de ese modo un impacto beneficioso importante sobre la gravedad de la enfermedad y sus complicaciones. En aspectos de la invención, un efecto beneficioso puede sostenerse durante un periodo prolongado de al menos aproximadamente 2 a 4 semanas, de 2 a 5 semanas, de 3 a 5 semanas, de 2 a 6 semanas, de 2 a 8 semanas, de 2 a 10 semanas, de 2 a 12 semanas, de 2 a 14 semanas, de 2 a 16 semanas, de 2 a 20 semanas, de 2 a 24 semanas, de 2 semanas a 12 meses, de 2 semanas a 18 meses, de 2 semanas a 24 meses, o varios años tras el tratamiento. El periodo de tiempo durante el que se sostiene un efecto beneficioso puede correlacionarse con la duración y el momento del tratamiento. Un sujeto puede tratarse de manera continua durante aproximadamente o al menos de aproximadamente 2 a 4 semanas, de 2 a 6 semanas, de 2 a 8 semanas, de 2 a 10 semanas, de 2 a 12 semanas, de 2 a 14 semanas, de 2 a 16 semanas, de 2 semanas a 6 meses, de 2 semanas a 12 meses, de 2 semanas a 18 meses, o varios años, de manera periódica o continua.

40 El efecto beneficioso puede ser un efecto estadísticamente significativo en cuanto a análisis estadístico de un efecto de un compuesto de ciclohexanohexol, frente a los efectos sin un compuesto de este tipo. Efectos o niveles "estadísticamente significativos" o "significativamente diferentes" pueden representar niveles que son superiores o inferiores a un patrón. En realizaciones de la invención, la diferencia puede ser 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 50, 1-10, 1-20, 1-30 ó 1-50 veces superior o inferior en comparación con el efecto obtenido sin un compuesto de ciclohexanohexol.

45 El término "portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un medio que no interfiere con la eficacia o actividad de un principio activo y que no es tóxico para los huéspedes a los que se administra. Un portador, excipiente o vehículo incluye diluyentes, aglutinantes, adhesivos, lubricantes, disgragantes, agentes de carga, agentes humectantes o emulsionantes, agentes de tamponamiento del pH y materiales misceláneos tales como absorbentes que pueden ser necesarios con el fin de preparar un medicamento particular. Los ejemplos de portadores incluyen pero no se limitan a solución salina, solución salina tamponada, dextrosa, agua, glicerol, etanol y combinaciones de los mismos. El uso de tales medios y agentes para una sustancia activa se conoce bien en la técnica. Pueden seleccionarse portadores, excipientes o vehículos aceptables de cualquiera de los usados comercialmente en la técnica.

55 "Sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)" significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y tiene las propiedades farmacológicas deseadas. Por sal farmacéuticamente aceptable quiere decirse las sales que son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de un sujeto o paciente sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares excesivas, y son acordes con una razón beneficio/riesgo razonable. Se describen sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en S. M. Berge, *et al.*, *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66:1. Las sales adecuadas incluyen sales que pueden formarse cuando protones ácidos en los compuestos pueden reaccionar con bases orgánicas o inorgánicas. Las sales inorgánicas adecuadas son las formadas con metales alcalinos, por ejemplo sodio y potasio, magnesio, calcio y aluminio. Las sales orgánicas adecuadas incluyen las formadas con bases orgánicas tales como las bases de amina, por ejemplo etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares. Las sales adecuadas también incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo ácidos clorhídrico y bromhídrico) y ácidos orgánicos (por ejemplo ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico y los ácidos alcano y arenosulfónicos tales como ácido metanosulfónico y

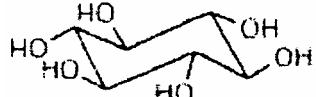
ácido bencenosulfónico). Cuando hay dos grupos ácidos presentes, una sal farmacéuticamente aceptable puede ser una mono-sal de mono-ácido o una di-sal; y de manera similar cuando hay más de dos grupos ácidos presentes, algunos o todos pueden estar salificados.

- 5 "Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad o dosis de un compuesto de ciclohexanohexol o medicamento del mismo que conducirá a uno o más efectos deseados, en particular, uno o más efectos beneficiosos. Una cantidad terapéuticamente eficaz de una sustancia puede variar según factores tales como el estado patológico, la edad, el sexo y el peso del sujeto, y la capacidad de la sustancia para provocar una respuesta deseada en el sujeto. Puede ajustarse un régimen de dosificación para proporcionar la respuesta terapéutica óptima (por ejemplo efectos beneficiosos, más particularmente efectos beneficiosos sostenidos). Por ejemplo, pueden administrarse diariamente varias dosis divididas o la dosis puede reducirse proporcionalmente tal como se indica por las exigencias de la situación terapéutica.
- 10 El término "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, a dosificaciones y durante períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado profiláctico deseado. Normalmente, puesto que se usa una dosis profiláctica en sujetos antes de o en un estadio más temprano de la enfermedad, la cantidad profilácticamente eficaz será inferior a la cantidad terapéuticamente eficaz.
- 15 El término "puro" en general significa mejor que puro al 90%, el 92%, el 93%, el 94%, el 95%, el 96%, el 97%, el 98% o el 99%, y "sustancialmente puro" significa un compuesto sintetizado de manera que el compuesto, tal como está disponible para su consideración en un método o medicamento de la invención, tiene solo las impurezas que no pueden eliminarse ni fácil ni razonablemente mediante procedimientos de purificación convencionales.
- 20 Tal como se usa en el presente documento, "derivado nutracéuticamente aceptable" se refiere a un derivado o sustituto para la especie química establecida que funciona de una manera similar para producir el efecto previsto, y es estructuralmente similar y fisiológicamente compatible. Los ejemplos de sustitutos incluyen sin limitación sales, ésteres, hidratos o complejos del producto químico establecido. El sustituto podría ser también un precursor o profármaco para el producto químico establecido, que posteriormente experimenta una reacción *in vivo* para producir el producto químico establecido o un sustituto del mismo.
- 25 30 "Opcional" u "opcionalmente" significa que la circunstancia o el acontecimiento descrito posteriormente puede producirse pero no es necesario, y que la descripción incluye casos en los que el acontecimiento o la circunstancia se produce y casos en los que no se produce. Por ejemplo, "grupo alquilo sustituido opcionalmente con un grupo halo" significa que el halo puede estar presente pero no es necesario, y la descripción incluye situaciones en las que el grupo alquilo está sustituido con un grupo halo y situaciones en las que el grupo alquilo no está sustituido con el grupo halo.
- 35 "Célula ocular" o equivalentes gramaticales de la misma usados en el presente documento se refieren a una célula ocular contenida dentro del ojo, es decir, *in vivo*. Las células oculares incluyen sin limitación células del cristalino, la córnea (células endoteliales, estromales y/o epiteliales de la córnea), el iris, la retina, la coroides, la esclerótica, el cuerpo ciliar, el cuerpo vítreo, la vasculatura ocular, el canal de Schlemm, las células musculares oculares, el nervio óptico y otros nervios sensoriales, motores y autónomos oculares.
- 40 45 Un "compuesto de ciclohexanohexol" se entiende que se refiere a cualquier compuesto, que completa o parcialmente, directa o indirectamente, proporciona uno o más efectos terapéuticos, en particular efectos beneficiosos descritos en el presente documento, e incluye un compuesto de fórmula I, II, III o IV descrita en el presente documento, o un análogo o derivado del mismo (por ejemplo derivado funcional, derivado o variante química), sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable), profármaco, polimorfo, forma cristalina, solvato o hidrato del mismo. En aspectos de la invención, el compuesto de ciclohexanohexol es un inositol.
- 50 55 Un compuesto de ciclohexanohexol incluye un derivado funcional, un derivado químico o una variante. Un "derivado funcional" se refiere a un compuesto que presenta una actividad (o bien funcional o bien estructural) que es sustancialmente similar a la actividad de un compuesto de ciclohexanohexol dado a conocer en el presente documento. El término "derivado químico" describe una molécula que contiene restos químicos adicionales que normalmente no son una parte de la molécula base. El término "variante" pretende referirse a una molécula sustancialmente similar en estructura y función a un compuesto de ciclohexanohexol o una parte del mismo. Una molécula es "sustancialmente similar" a un compuesto de ciclohexanohexol si ambas moléculas tienen estructuras sustancialmente similares o si ambas moléculas presentan actividad biológica similar. El término "análogo" incluye una molécula sustancialmente similar en función a un compuesto de ciclohexanohexol. Un "análogo" puede incluir un compuesto químico que es estructuralmente similar a otro pero que difiere ligeramente en la composición. Las diferencias incluyen sin limitación el reemplazo de un átomo o grupo funcional por un átomo o grupo funcional de un elemento diferente. Pueden identificarse análogos y derivados usando métodos computacionales con programas de modelado por ordenador disponibles comercialmente.
- 60 65 Un compuesto de ciclohexanohexol incluye un derivado farmacéuticamente funcional. Un "derivado farmacéuticamente funcional" incluye cualquier derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de

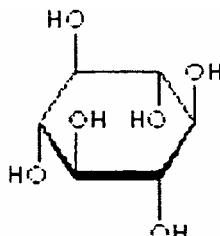
- 5 ciclohexanohexol, por ejemplo, un éster o una amida, que tras su administración a un sujeto puede proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de ciclohexanohexol o un residuo o metabolito activo del mismo. Tales derivados pueden reconocerse por los expertos en la técnica, sin experimentación excesiva (véase por ejemplo Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5^a edición, vol. 1: Principles and Practice, que tiene derivados farmacéuticamente funcionales ilustrativos).
- 10 Un compuesto de ciclohexanohexol incluye formas cristalinas que pueden existir como polimorfos. También pretenden abarcarse dentro del término solvatos de los compuestos formados con agua o disolventes orgánicos comunes. Además, se abarcan dentro de esta invención formas hidratadas de los compuestos y sus sales. Se abarcan dentro del término profármacos adicionales de los compuestos de ciclohexanohexol.
- 15 El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto con una o más moléculas de disolvente o un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (por ejemplo, un compuesto de la invención) y un disolvente, por ejemplo, agua, etanol o ácido acético. Esta asociación física puede implicar grados variables de unión iónica y covalente, incluyendo enlaces por puentes de hidrógeno. En determinados casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la estructura reticular de cristal del sólido cristalino. En general, los disolventes seleccionados no interfieren con la actividad biológica del soluto. Los solvatos abarcan solvatos tanto en fase de disolución como aislables. Los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos, y similares. También se incluyen formas de deshidrato, cocristales, anhidras o amorfas de los compuestos de ciclohexanohexol. El término "hidrato" significa un solvato en el que la(s) molécula(s) de disolvente es/son H₂O, incluyendo mono, di y diversos polihidratos de los mismos. Pueden formarse solvatos usando diversos métodos conocidos en la técnica.
- 20
- 25 Los compuestos de ciclohexanohexol cristalinos pueden estar en forma de una base libre, una sal o un cocrystal. Pueden cristalizarse compuestos de base libre en presencia de un disolvente apropiado con el fin de formar un solvato. También pueden usarse compuestos de ciclohexanohexol de sal de ácido (por ejemplo HCl, HBr, ácido benzoico) en la preparación de solvatos. Por ejemplo, pueden formarse solvatos mediante el uso de ácido acético o acetato de etilo. Las moléculas de solvato pueden formar estructuras de cristal mediante enlaces por puentes de hidrógeno, fuerzas de van der Waals o fuerzas de dispersión, o una combinación de dos cualesquiera o las tres fuerzas.
- 30
- 35 La cantidad de disolvente usada para preparar solvatos puede determinarse mediante pruebas de rutina. Por ejemplo, un monohidrato de un compuesto de ciclohexanohexol tendría aproximadamente 1 equivalente de disolvente (H₂O) por cada equivalente de un compuesto de ciclohexanohexol. Sin embargo, puede usarse más o menos disolvente dependiendo de la elección del solvato deseado.
- 40 Los compuestos de ciclohexanohexol usados en la invención pueden ser amorfos o pueden tener diferentes poliformos cristalinos, que existen posiblemente en diferentes estados de solvatación o hidratación. Variando la forma de un fármaco, es posible variar las propiedades físicas de los mismos. Por ejemplo, los polimorfos cristalinos tienen normalmente solubilidades diferentes unos de otros, de manera que un polimero más estable termodinámicamente es menos soluble que un polimero menos estable termodinámicamente. Los polimorfos farmacéuticos también pueden diferir en propiedades tales como vida útil de almacenamiento, biodisponibilidad, morfología, presión de vapor, densidad, color y compresibilidad.
- 45 El término "profármaco" significa un portador o derivado unido covalentemente de la sustancia farmacológica activa o compuesto original que experimenta al menos alguna biotransformación antes de presentar su(s) efecto(s) farmacológico(s). En general, tales profármacos tienen grupos escindibles metabólicamente y se transforman rápidamente *in vivo* para producir el compuesto original, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre, e incluyen generalmente ésteres y análogos de amida de los compuestos originales. El profármaco se formula con los objetivos de mejorar la estabilidad química, mejorar la aceptación y cumplimiento del paciente, mejorar la biodisponibilidad, prolongar la duración de la acción, mejorar la selectividad de órgano, mejorar la formulación (por ejemplo, aumentar la hidrosolubilidad) y/o disminuir los efectos secundarios (por ejemplo, toxicidad). En general, los profármacos por sí mismos no tienen actividad biológica o tienen una actividad biológica débil y son estables en condiciones habituales. Pueden prepararse fácilmente profármacos a partir de los compuestos originales usando métodos conocidos en la técnica, tales como los descritos, por ejemplo, en A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard (eds.), Gordon & Breach, 1991, particularmente el capítulo 5: "Design and Applications of Prodrugs"; Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, K. B. Sloan (ed.), Marcel Dekker, 1998; Methods in Enzymology, K. Widder *et al.* (eds.), vol. 42, Academic Press, 1985, particularmente las págs. 309-396; Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5^a ed., M. Wolff (ed.), John Wiley & Sons, 1995, particularmente el vol. 1 y las págs. 172-178 y las págs. 949-982; Pro-Drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi y V. Stella (eds.), Am. Chem. Soc., 1975; y Bioreversible Carriers in Drug Design, E. B. Roche (ed.), Elsevier, 1987, cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.
- 55
- 60
- 65 Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a ésteres (por ejemplo, derivados de acetato, formato y benzoato) y carbamatos (por ejemplo N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxilo en compuestos de ciclohexanohexol y similares.

El compuesto de ciclohexanohexol es un compuesto de escilo-inositol, en particular un compuesto de escilo-inositol puro o sustancialmente puro.

- 5 Un "compuesto de escilo-inositol" incluye compuestos que tienen la estructura de fórmula Va o Vb:



Va



Vb

10 Un compuesto de escilo-inositol incluye un compuesto de fórmula Va o Vb en el que de uno a seis, de uno a cinco, uno, dos, tres o cuatro, preferiblemente uno, dos o tres, más preferiblemente uno o dos grupos hidroxilo se reemplazan por sustituyentes, en particular sustituyentes univalentes, con conservación de la configuración. En aspectos de la invención, un compuesto de escilo-inositol comprende un compuesto de fórmula Va o Vb en la que uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis, preferiblemente uno o dos, lo más preferiblemente uno, grupos hidroxilo se reemplazan por sustituyentes univalentes, con conservación de la configuración. Los sustituyentes adecuados 15 incluyen sin limitación hidrógeno; alquilo; alquilo sustituido; acilo; alquenilo; alquenilo sustituido; alquinilo; alquinilo sustituido; cicloalquilo; cicloalquilo sustituido; alcoxilo; alcoxilo sustituido; arilo; aralquilo; arilo sustituido; halógeno; tiol; $-NHR^{41}$ en el que R^{41} es hidrógeno, acilo, alquilo o $-R^{42}R^{43}$ en el que R^{42} y R^{43} son iguales o diferentes y representan acilo o alquilo; $-PO_3H_2$; $-SR^{44}$ en el que R^{44} es hidrógeno, alquilo u $-O_3H$; u $-OR^{45}$ en el que R^{45} es hidrógeno, alquilo o $-SO_3H$.

20 En aspectos de la invención, un compuesto de escilo-inositol no incluye escilo-ciclohexanohexol sustituido con uno o más grupos fosfato.

25 Aspectos particulares de la invención utilizan compuestos de escilo-inositol de fórmula Va o Vb en los que uno o más de los grupos hidroxilo se reemplazan por alquilo, en particular alquilo C₁-C₄, más particularmente metilo; acilo; cloro o flúor; alquenilo; $-NHR^{41}$ en el que R^{41} es hidrógeno, acilo, alquilo o $-R^{42}R^{43}$ en el que R^{42} y R^{43} son iguales o diferentes y representan acilo o alquilo; $-SR^{44}$ en el que R^{44} es hidrógeno, alquilo u $-O_3H$; y $-OR^{45}$ en el que R^{45} es hidrógeno, alquilo u $-SO_3H$, más particularmente $-SR^{44}$ en el que R^{44} es hidrógeno, alquilo u $-O_3H$ u $-OR^{45}$ en el que R^{45} es $-SO_3H$.

30 Aspectos particulares de la invención utilizan compuestos de escilo-inositol de fórmula Va o Vb en los que uno o más de los grupos hidroxilo se reemplazan por alquilo; alquilo sustituido; acilo; alquenilo; alquenilo sustituido; $-NHR^{41}$ en el que R^{41} es hidrógeno, acilo, alquilo o $-R^{42}R^{43}$ en el que R^{42} y R^{43} son iguales o diferentes y representan acilo o alquilo; $-SR^{44}$ en el que R^{44} es hidrógeno, alquilo u $-O_3H$; u $-OR^{45}$ en el que R^{45} es hidrógeno, alquilo o $-SO_3H$.

35 Aspectos particulares de la invención utilizan compuestos de escilo-inositol de fórmula Va o Vb en los que uno o más de los grupos hidroxilo se reemplazan por alquilo; alquilo sustituido; acilo; alquenilo; alquenilo sustituido; alquinilo; alquinilo sustituido; alcoxilo; alcoxilo sustituido; halógeno; tiol; $-NHR^{41}$ en el que R^{41} es hidrógeno, acilo, alquilo o $-R^{42}R^{43}$ en el que R^{42} y R^{43} son iguales o diferentes y representan acilo o alquilo; $-PO_3H_2$; $-SR^{44}$ en el que R^{44} es hidrógeno, alquilo u $-O_3H$; u $-OR^{45}$ en el que R^{45} es hidrógeno, alquilo o $-SO_3H$.

40 Aspectos particulares de la invención utilizan compuestos de escilo-inositol de fórmula Va o Vb en los que uno o más de los grupos hidroxilo se reemplazan por alquilo; alquilo sustituido; acilo; alquenilo; alquenilo sustituido; alquinilo; alquinilo sustituido; alcoxilo; alcoxilo sustituido; halógeno; o tiol.

45 Aspectos particulares de la invención utilizan compuestos de escilo-inositol de fórmula Va o Vb en los que uno de los grupos hidroxilo se reemplaza por alquilo, en particular alquilo C₁-C₄, más particularmente metilo.

50 Aspectos particulares de la invención utilizan compuestos de escilo-inositol de fórmula Va o Vb en los que uno de los grupos hidroxilo se reemplaza por alcoxilo, en particular alcoxilo C₁-C₄, más particularmente metoxilo o etoxilo, lo más particularmente metoxilo.

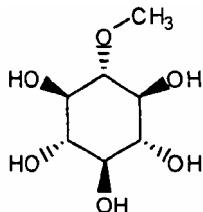
55 Aspectos particulares de la invención utilizan compuestos de escilo-inositol de fórmula Va o Vb en los que uno de los grupos hidroxilo se reemplaza por halógeno, en particular cloro o flúor, más particularmente flúor.

55 Aspectos particulares de la invención utilizan compuestos de escilo-inositol de fórmula Va o Vb en los que uno de los

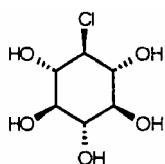
grupos hidroxilo se reemplaza por tiol.

En realizaciones de la invención, se usa el compuesto de escilo-inositol designado AZD-103/ELND005 (Elan Corporation) en las formulaciones, formas farmacéuticas, métodos y usos dados a conocer en el presente documento.

En realizaciones de la invención, el ciclohexanohexol es *O*-metil-escilo-inositol

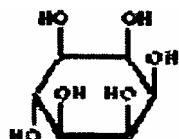


En realizaciones de la invención, el ciclohexanohexol es 1-cloro-1-desoxi-escilo-inositol.



En aspectos de la invención, el ciclohexanohexol es un compuesto de epi-inositol, en particular un compuesto de epi-inositol puro o sustancialmente puro.

Un "compuesto de epi-inositol" incluye compuestos que tienen la estructura base de fórmula VI:



VI

Un compuesto de epi-inositol incluye un compuesto de fórmula VI en el que de uno a seis, de uno a cinco, uno, dos, tres o cuatro, preferiblemente uno, dos o tres, más preferiblemente uno o dos grupos hidroxilo se reemplazan por sustituyentes, en particular sustituyentes univalentes, con conservación de la configuración. En aspectos de la invención, un compuesto de epi-inositol comprende un compuesto de fórmula VI en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis, preferiblemente uno o dos, más preferiblemente uno, grupos hidroxilo se reemplazan por sustituyentes univalentes, con conservación de la configuración.

Los sustituyentes adecuados incluyen sin limitación hidrógeno; alquilo; alquilo sustituido; acilo; alquenilo; alquenilo sustituido; alquinilo; alquinilo sustituido; cicloalquilo; cicloalquilo sustituido; alcoxilo; alcoxilo sustituido; arilo; aralquilo; arilo sustituido; halógeno; tiol; -NHR⁴¹ en el que R⁴¹ es hidrógeno, acilo, alquilo o -R⁴²R⁴³ en el que R⁴² y R⁴³ son iguales o diferentes y representan acilo o alquilo; -PO₃H₂; -SR⁴⁴ en el que R⁴⁴ es hidrógeno, alquilo u -O₃H; u -OR⁴⁵ en el que R⁴⁵ es hidrógeno, alquilo o -SO₃H.

Aspectos particulares de la invención utilizan compuestos de epi-inositol de fórmula VI en los que uno o más de los grupos hidroxilo se reemplazan por alquilo, en particular alquilo C₁-C₄, más particularmente metilo; acilo; cloro o flúor; alquenilo; -NHR⁴¹ en el que R⁴¹ es hidrógeno, acilo, alquilo o -R⁴²R⁴³ en el que R⁴² y R⁴³ son iguales o diferentes y representan acilo o alquilo; -SR⁴⁴ en el que R⁴⁴ es hidrógeno, alquilo u -O₃H; y -OR⁴⁵ en el que R⁴⁵ es hidrógeno, alquilo o -SO₃H, más particularmente -SR⁴⁴ en el que R⁴⁴ es hidrógeno, alquilo u -O₃H u -OR⁴⁵ en el que R⁴⁵ es -SO₃H.

Aspectos particulares de la invención utilizan compuestos de epi-inositol de fórmula VI en los que uno o más de los grupos hidroxilo se reemplazan por alquilo; alquilo sustituido; acilo; alquenilo; alquenilo sustituido; -NHR⁴¹ en el que R⁴¹ es hidrógeno, acilo, alquilo o -R⁴²R⁴³ en el que R⁴² y R⁴³ son iguales o diferentes y representan acilo o alquilo; -SR⁴⁴ en el que R⁴⁴ es hidrógeno, alquilo u -O₃H; u -OR⁴⁵ en el que R⁴⁵ es hidrógeno, alquilo o -SO₃H.

Aspectos particulares de la invención utilizan compuestos de epi-inositol de fórmula VI en los que uno o más de los grupos hidroxilo se reemplazan por alquilo; alquilo sustituido; acilo; alquenilo; alquenilo sustituido; alquinilo; alquinilo sustituido; alcoxilo; alcoxilo sustituido; halógeno; tiol; -NHR⁴¹ en el que R⁴¹ es hidrógeno, acilo, alquilo o -R⁴²R⁴³ en el que R⁴² y R⁴³ son iguales o diferentes y representan acilo o alquilo; -PO₃H₂; -SR⁴⁴ en el que R⁴⁴ es hidrógeno, alquilo u -O₃H; -OR⁴⁵ en el que R⁴⁵ es hidrógeno, alquilo u -OR⁴⁵ en el que R⁴⁵ es -SO₃H.

Aspectos particulares de la invención utilizan compuestos de epi-inositol de fórmula VI en los que uno o más de los grupos hidroxilo se reemplazan por alquilo; alquilo sustituido; acilo; alquenilo; alquenilo sustituido; alquinilo; alquinilo sustituido; alcoxilo; alcoxilo sustituido; halógeno; o tiol.

- 5 Aspectos particulares de la invención utilizan compuestos de epi-inositol de fórmula VI en los que uno de los grupos hidroxilo se reemplaza por alquilo, en particular alquilo C₁-C₄, más particularmente metilo.
- 10 Aspectos particulares de la invención utilizan compuestos de epi-inositol de fórmula VI en los que uno de los grupos hidroxilo se reemplaza por alcoxilo, en particular alcoxilo C₁-C₄, más particularmente metoxilo o etoxilo, lo más particularmente metoxilo.
- 15 Aspectos particulares de la invención utilizan compuestos de epi-inositol de fórmula VI en los que uno de los grupos hidroxilo se reemplaza por halógeno, en particular cloro o flúor, más particularmente flúor.
- 20 Aspectos particulares de la invención utilizan compuestos de epi-inositol de fórmula VI en los que uno de los grupos hidroxilo se reemplaza por tiol.
- 25 En aspectos de la invención, el ciclohexanohexol es epi-inositol, en particular un epi-inositol puro o sustancialmente puro. Pueden prepararse compuestos de ciclohexanohexol utilizados en la invención usando reacciones y métodos conocidos generalmente por el experto habitual en la técnica, teniendo en cuenta el conocimiento y la descripción de esta solicitud. Las reacciones se realizan en un disolvente apropiado para los reactivos y materiales usados y adecuado para las reacciones que están efectuándose. Los expertos en la técnica de síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en los compuestos debe ser consecuente con las etapas de reacción propuestas. Algunas veces, esto requerirá la modificación del orden de las etapas sintéticas o la selección de un esquema de procedimiento particular con respecto a otro con el fin de obtener un compuesto deseado de la invención. También se reconocerá que otra consideración importante en el desarrollo de una ruta sintética es la selección del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Un informe de peso que describe las muchas alternativas para el experto es Greene y Wuts (*Protective Groups In Organic Synthesis*, Wiley and Sons, 1991).
- 30 35 Los materiales de partida y reactivos usados en la preparación de compuestos de ciclohexanohexol o bien están disponibles de proveedores comerciales tales como la Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wis.), Bachem (Torrance, Calif.), Sigma (St. Louis, Mo.) o Lancaster Synthesis Inc. (Windham, N.H.) o bien se preparan mediante métodos bien conocidos por un experto habitual en la técnica, siguiendo procedimientos descritos en referencias tales como Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis, vol. 1-17, John Wiley and Sons, Nueva York, N.Y., 1991; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, vol. 1-5 y sup., Elsevier Science Publishers, 1989; Organic Reactions, vol. 1-40, John Wiley and Sons, Nueva York, N.Y., 1991; March J.: *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed., John Wiley and Sons, Nueva York, N.Y.; y Larock: *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Nueva York, 1989.
- 40 45 Los materiales de partida, productos intermedios y compuestos de ciclohexanohexol pueden aislarse y purificarse usando técnicas convencionales, tales como precipitación, filtración, destilación, cristalización, cromatografía, y similares. Los compuestos pueden caracterizarse usando métodos convencionales, incluyendo constantes físicas y métodos espectroscópicos, en particular HPLC.
- 50 55 Los compuestos de ciclohexanohexol que son de naturaleza básica pueden formar una amplia variedad de sales diferentes con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos. En la práctica, es deseable aislar en primer lugar un compuesto de ciclohexanohexol a partir de la mezcla de reacción como una sal no aceptable farmacéuticamente y luego convertir esta última en el compuesto de base libre mediante tratamiento con un reactivo alcalino y posteriormente convertir la base libre en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido de los compuestos de base se preparan fácilmente tratando el compuesto de base con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido orgánico o mineral elegido en un medio de disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado tal como metanol o etanol. Tras la evaporación cuidadosa del disolvente, se obtiene la sal sólida deseada.
- 60 65 Los compuestos de ciclohexanohexol que son de naturaleza ácida pueden formar sales de bases con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Estas sales pueden prepararse mediante técnicas convencionales tratando los compuestos ácidos correspondientes con una disolución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados y evaporando luego la disolución resultante hasta sequedad, preferiblemente a presión reducida. Alternativamente, pueden prepararse mezclando disoluciones alcalinas inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado entre sí y evaporando luego la disolución resultante hasta sequedad de la misma manera que anteriormente. En cualquier caso, se emplean normalmente cantidades estequiométricas de reactivos para garantizar la finalización de la reacción y rendimientos

de producto máximos.

Pueden prepararse compuestos de escilo-inositol usando procedimientos convencionales o pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos de escilo-inositol usando procedimientos

5 químicos y/o microbiológicos. En aspectos de la invención, se produce un escilo-inositol usando etapas de procedimiento descritas por M. Sarmah y Shashidhar, M., Carbohydrate Research, 2003, 338, 999-1001, Husson, C., *et al*, Carbohydrate Research 307 (1998) 163-165; Anderson R. y E.S. Wallis, J. American Chemical Society (US), 1948, 70: 2931-2935; Weissbach, A., J Org Chem (US), 1958, 23: 329-330; Chung, S.K. *et al*, Bioorg Med Chem. 1999, 7(11): 2577-89; o Kiely D.E., y Fletcher, H.G., J. American Chemical Society (US) 1968, 90: 3289-3290; 10 descritas en los documentos JP09-140388, DE 3.405.663 (Merck Patent GMBH), JP04-126075, JP05-192163 o WO06109479, o descritas en los documentos WO0503577, US20060240534, EP1674578, JP9140388, JP09140388, JP02-184912, JP03-102492 (Hokko Chemical Industries). En aspectos particulares de las 15 composiciones y los métodos de la invención, se prepara un escilo-inositol usando las etapas de procedimiento químico descritas en Husson, C., *et al*, Carbohydrate Research 307 (1998) 163-165. En otros aspectos de las composiciones y los métodos de la invención, se prepara un escilo-inositol usando etapas de procedimiento microbiológico similares a las descritas en los documentos WO05035774 (documentos EP1674578 y US20060240534), JP2003102492 o JP09140388 (Hokko Chemical Industries). Pueden producirse derivados 20 introduciendo sustituyentes en un compuesto de escilo-inositol usando métodos bien conocidos por un experto habitual en la técnica.

20 Pueden prepararse compuestos de epi-inositol usando procedimientos convencionales o pueden obtenerse de fuentes comerciales. En aspectos de la invención, pueden prepararse compuestos de epi-inositol usando procedimientos químicos y/o microbiológicos. Por ejemplo, puede prepararse un epi-inositol mediante el procedimiento descrito por V. Pistarà (Tetrahedron Letters 41, 3253, 2000), Magasanik B., y Chargaff E. (J Biol Chem, 1948, 174: 173188), la patente estadounidense n.º 7.157.268 o en la solicitud publicada PCT n.º 25 WO0075355. Pueden producirse derivados introduciendo sustituyentes en un compuesto de epi-inositol usando métodos bien conocidos por un experto habitual en la técnica.

30 Un compuesto de ciclohexanohexol puede comprender adicionalmente un portador, incluyendo sin limitación uno o más de un polímero, hidrato de carbono, péptido o derivado de los mismos. Un portador puede estar sustituido con sustituyentes descritos en el presente documento incluyendo sin limitación uno o más grupos alquilo, amino, nitró, halógeno, tiol, tioalquilo, sulfato, sulfonilo, sulfenilo, sulfinilo, sulfínido, sulfóxido, hidroxilo. Un portador puede estar unido directa o indirectamente de manera covalente a un compuesto de la invención. En aspectos de la invención el portador es un aminoácido incluyendo alanina, glicina, prolina, metionina, serina, treonina o asparagina. En otros 35 aspectos el portador es un péptido incluyendo alanil-alanilo, prolil-metionilo o glicil-glicilo.

40 Un portador también incluye una molécula que dirige un compuesto de la invención a un tejido u órgano particular. En particular, un portador puede facilitar o potenciar el transporte de un compuesto de la invención al cerebro mediante transporte o bien activo o bien pasivo.

40 Un “polímero” tal como se usa en el presente documento se refiere a moléculas que comprenden dos o más subunidades de monómero que pueden ser subunidades de repetición idénticas o subunidades de repetición diferentes. Un monómero comprende generalmente una molécula que contiene carbono de bajo peso molecular, de estructura sencilla. Los polímeros pueden estar opcionalmente sustituidos. Ejemplos de polímeros que pueden 45 usarse en la presente invención son polímeros derivados de vinilo, acrilo, estireno, hidratos de carbono, polietilenglicol (PEG), polioxietileno, polimetilenglicol, polítrimetilenglicoles, polivinilpirrolidona, polímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, y copolímeros, sales y derivados de los mismos. En aspectos particulares de la invención, el polímero es polí(ácido 2-acrilamido-2-metil-1-propanosulfónico), polí(ácido 2-acrilamido-2-metil-1-propanosulfónico-co-acrilonitrilo), polí(ácido 2-acrilamido-2-metil-1-propanosulfónico-co-estireno), polí(ácido 50 vinilsulfónico), polí(ácido 4-estirenosulfónico de sodio) y sulfatos y sulfonatos derivados de los mismos; polí(ácido acrílico), polí(acrilato de metilo), polí(metacrilato de metilo) y polí(alcohol vinílico).

55 Un “hidrato de carbono” tal como se usa en el presente documento se refiere a un polihidroxialdehído, o polihidroxicetona y derivados de los mismos. Los hidratos de carbono más sencillos son monosacáridos, que son aldehídos y cetonas de cadena recta pequeños con muchos grupos hidroxilo añadidos, habitualmente uno en cada carbono excepto por el grupo funcional. Los ejemplos de monosacáridos incluyen eritrosa, arabinosa, aloosa, altrosa, glucosa, manosa, treosa, xilosa, gulosa, idosa, galactosa, talosa, aldohexosa, fructosa, cetohexosa, ribosa y aldopentosa. Otros hidratos de carbono están compuestos por unidades de monosacárido, incluyendo disacáridos, oligosacáridos o polisacáridos, dependiendo del número de unidades de monosacárido. Los disacáridos están 60 compuestos por dos unidades de monosacárido unidas por un enlace glicosídico covalente. Ejemplos de disacáridos son sacarosa, lactosa y maltosa. Los oligosacáridos y polisacáridos están compuestos por cadenas más largas de unidades de monosacárido unidas entre sí mediante enlaces glicosídicos. Los oligosacáridos contienen generalmente entre 3 y 9 unidades de monosacárido y los polisacáridos contienen más de 10 unidades de monosacárido. Un grupo hidrato de carbono puede estar sustituido en una, dos, tres o cuatro posiciones, además de 65 la posición de unión a un compuesto de la fórmula I, II, III o IV. Por ejemplo, un hidrato de carbono puede estar sustituido con uno o más grupos alquilo, amino, nitró, halo, tiol, carboxilo o hidroxilo, que están opcionalmente

sustituidos. Hidratos de carbono sustituidos ilustrativos son glucosamina o galactosamina.

En aspectos de la invención, el hidrato de carbono es un azúcar, en particular una hexosa o pentosa, y puede ser una aldosa o una cetosa. Un azúcar puede ser un miembro de la serie D o L y puede incluir aminoazúcares, 5 desoxiazúcares, y sus derivados de ácido urónico. En realizaciones de la invención en las que el hidrato de carbono es una hexosa, la hexosa se selecciona del grupo que consiste en glucosa, galactosa o manosa, o residuos de azúcar de hexosa sustituidos tales como un residuo de amino-azúcar tal como hexosamina, galactosamina, glucosamina, en particular D-glucosamina (2-amino-2-desoxi-D-glucosa) o D-galactosamina (2-amino-2-desoxi-D-galactosa). Los azúcares de pentosa adecuados incluyen arabinosa, fucosa y ribosa.

10 Un residuo de azúcar puede unirse a un compuesto de ciclohexanohexol a partir de un enlace 1,1, enlace 1,2, enlace 1,3, enlace 1,4, enlace 1,5 o enlace 1,6. Un enlace puede ser a través de un átomo de oxígeno de un compuesto de ciclohexanohexol. Un átomo de oxígeno puede reemplazarse una o más veces por grupos -CH₂- o -S-

15 El término "hidrato de carbono" también incluye glicoproteínas tales como lectinas (por ejemplo concanavalina A, aglutinina de germen de trigo, aglutinina de cacahuete, seromucoide y orosomucoide) y glicolípidos tales como cerebrósido y gangliósido.

20 Un "péptido" para su uso como portador en la práctica de la presente invención incluye uno, dos, tres, cuatro o cinco o más aminoácidos unidos covalentemente a través de un enlace peptídico. Un péptido puede comprender uno o más aminoácidos que se producen de manera natural, y análogos, derivados y congéneres de los mismos. Un péptido puede modificarse para aumentar su estabilidad, biodisponibilidad, solubilidad, etc. "Análogo de péptido" y "derivado de péptido" tal como se usan en el presente documento incluyen moléculas que imitan la estructura química de un péptido y conservan las propiedades funcionales del péptido. En aspectos de la invención el portador es un aminoácido tal como alanina, glicina, prolina, metionina, serina, treonina, histidina o asparagina. En otros aspectos el portador es un péptido tal como alanil-alanilo, prolil-metionilo o glicil-glicilo. Todavía en otros aspectos, el portador es un polipéptido tal como albúmina, antitripsina, macroglobulina, haptoglobina, ceruloplasmina, transferrina, α o β -lipoproteína, β o α -globulina o fibrinógeno.

25 30 En la técnica se conocen enfoques para diseñar análogos, derivados y miméticos de péptidos. Por ejemplo, véase Farmer, P. S. en Drug Design (E. J. Ariens, ed.) Academic Press, Nueva York, 1980, vol. 10, págs. 119-143; Ball, J. B. y Alewood, P. F. (1990) J Mol. Recognition 3:55; Morgan, B. A. y Gainor, J. A. (1989) Ann. Rep. Med. Chem. 24:243; y Freidinger, R. M. (1989) Trends Pharmacol. Sci. 10:270. Véase también Sawyer, T. K. (1995) "Peptidomimetic Design and Chemical Approaches to Peptide Metabolism" en Taylor, M. D. y Amidon, G. L. (eds.) Peptide-Based Drug Design: Controlling Transport and Metabolism, capítulo 17; Smith, A. B. 3rd, *et al.* (1995) J. Am. Chem. Soc. 117:11113-11123; Smith, A. B. 3rd, *et al.* (1994) J. Am. Chem. Soc. 116:9947-9962; y Hirschman, R., *et al.* (1993) J. Am. Chem. Soc. 115:12550-12568.

40 Los ejemplos de análogos, derivados de péptido y peptidomiméticos incluyen péptidos sustituidos con una o más moléculas de benzodiazepina (véase por ejemplo, James, G. L. *et al.* (1993) Science 260:1937-1942), péptidos con enlaces amida metilados y péptidos "retro-inverso" (véase la patente estadounidense n.º 4.522.752 de Sisto).

45 Los ejemplos de derivados de péptido incluyen péptidos en los que se ha derivatizado una cadena lateral de aminoácido, la estructura principal del péptido o el extremo amino o carboxi-terminal (por ejemplo, compuestos peptídicos con enlaces amida metilados).

50 Se pretende que el término mimético, y en particular, peptidomimético, incluya isósteros. El término "isósteros" se refiere a una estructura química que puede sustituirse por una segunda estructura química porque la conformación estérica de la primera estructura se ajusta en un sitio de unión específico para la segunda estructura. El término incluye específicamente modificaciones en la estructura principal del péptido (es decir, miméticos de enlace amida) bien conocidos por los expertos en la técnica. Tales modificaciones incluyen modificaciones del nitrógeno de amida, el carbono alfa, amida-carbonilo, sustitución completa del enlace amida, extensiones, delecciones o reticulaciones de la estructura principal. Otros ejemplos de isósteros incluyen péptidos sustituidos con una o más moléculas de benzodiazepina (véase por ejemplo, James, G. L. *et al.* (1993) Science 260:1937-1942)

55 Otras modificaciones posibles incluyen una sustitución de N-alquilo (o arilo) ([CONR]), reticulación de la estructura principal para construir lactamas y otras estructuras cíclicas, sustitución de todos los D-aminoácidos por todos los L-aminoácidos dentro del compuesto (compuestos "inverso") o incorporación de aminoácido retro-inverso ([NHCO]).

60 65 Por "inverso" quiere decirse sustituir L-aminoácidos de una secuencia por D-aminoácidos, y por "retro-inverso" o "enantio-retro" quiere decirse invertir la secuencia de los aminoácidos ("retro") y sustituir los L-aminoácidos por D-aminoácidos. Por ejemplo, si el péptido original es Thr-Ala-Tyr, la forma modificada retro es Tyr-Ala-Thr, la forma inverso es thr-ala-tyr, y la forma retro-inverso es tyr-ala-thr (las letras en minúscula se refieren a D-aminoácidos). En comparación con el péptido original, un péptido retro-inverso tiene una estructura principal invertida mientras que conserva sustancialmente la conformación espacial original de las cadenas laterales, dando como resultado un isómero retro-inverso con una topología que se asemeja estrechamente al péptido original. Véase Goodman *et al.*

"Perspectives in Peptide Chemistry" págs. 283-294 (1981). Véase también la patente estadounidense n.º 4.522.752 de Sisto para una descripción adicional de péptidos "retro-inverso".

- 5 Un péptido puede unirse a un compuesto de la invención a través de un grupo funcional en la cadena lateral de determinados aminoácidos (por ejemplo serina) u otros grupos funcionales adecuados. En realizaciones de la invención el portador puede comprender cuatro o más aminoácidos con grupos unidos a tres o más de los aminoácidos a través de grupos funcionales en las cadenas laterales. En otra realización, el portador es un aminoácido, en particular un derivado de sulfonato de un aminoácido, por ejemplo ácido cisteico.
- 10 La enfermedad ocular es un trastorno relacionado con degeneración macular. El término "trastorno relacionado con degeneración macular" incluye cualquiera de varios estados en los que la mácula de la retina se degenera o se vuelve disfuncional, por ejemplo, como consecuencia de una reducción del crecimiento de células de la mácula, aumento de la muerte o reordenación de las células de la mácula (por ejemplo, células del epitelio pigmentario de la retina), pérdida de la función biológica normal, o una combinación de estos acontecimientos. La degeneración macular da como resultado la pérdida de integridad de la histoarquitectura de las células y/o la matriz extracelular de la mácula y/o la pérdida de función de células de la mácula. Los ejemplos de trastornos relacionados con degeneración macular incluyen, sin limitación, degeneración macular relacionada con la edad, distrofia macular de Carolina del Norte, distrofia de fondo del ojo de Sorsby, enfermedad de Stargardt, distrofia en patrón, enfermedad de Best, drusas dominantes y *malattia leventinese* (drusas radiales). El término también incluye cambios extramaculares que se producen antes de, o tras, la disfunción y/o degeneración de la mácula. Por tanto, el término también abarca ampliamente cualquier estado que altera o daña la integridad o función de la mácula (por ejemplo, daño al epitelio pigmentario de la retina o a la membrana de Bruch). A modo de ejemplo, el término incluye desprendimiento de la retina, degeneraciones coriorretinianas, degeneraciones de la retina, degeneraciones de fotorreceptores, degeneraciones del epitelio pigmentario de la retina, mucopolisacaridosis, distrofias de bastones y conos, distrofias de conos y bastones y degeneraciones de conos.
- 15
- 20
- 25

En una realización, la enfermedad ocular es la degeneración macular relacionada con la edad.

- 30 En una realización particular, la enfermedad ocular es la atrofia geográfica central, la forma no neovascular o seca de la degeneración macular relacionada con la edad.
- 35 En una realización particular, la enfermedad ocular es la forma neovascular, exudativa o húmeda de la degeneración macular relacionada con la edad, en particular el tipo clásico u oculto (es decir, neovascularización coroidal clásica y neovascularización coroidal oculta).

Medicamentos

- 40 Un compuesto de ciclohexanohexol, o sales del mismo como principio activo, puede administrarse directamente a un paciente, pero preferiblemente se administra como preparación en forma de un medicamento que contiene el principio activo y portadores, excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables. Por tanto, la invención contempla un medicamento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de ciclohexanohexol aislado, en particular puro, más particularmente un compuesto de escilo-ciclohexanohexol o análogo o derivado del mismo, para tratar una enfermedad ocular o síntomas provocados por una enfermedad ocular, suprimir la progresión de una enfermedad ocular y/o proporcionar efectos beneficiosos.
- 45 Los medicamentos de la presente invención o fracciones de los mismos comprenden portadores, excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados, seleccionados basándose en la forma prevista de administración, y compatibles con las prácticas farmacéuticas convencionales. Se describen portadores, excipientes y vehículos farmacéuticos adecuados en el texto de referencia, Remington: The Science and Practice of Pharmacy. (21^a edición, Popovich, N (eds), Advanced Concepts Institute, University of the Sciences in Philadelphia, Filadelfia, PA. 2005). Un medicamento de la invención puede estar en cualquier forma adecuada para la administración a un paciente incluyendo una disolución líquida, suspensión, emulsión, comprimido, pastilla, cápsula, formulación de liberación sostenida o polvo.
- 55 Los ejemplos de preparaciones que son apropiadas para la administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, polvos, gránulos finos, disoluciones y jarabes, en las que los componentes activos pueden combinarse con un portador inerte farmacéuticamente aceptable, no tóxico, oral, tal como lactosa, almidón, sacarosa, celulosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, glucosa, sulfato de calcio, fosfato de dicalcio, sacarina sódica, carbonato de magnesio, manitol, sorbital y similares. Para la administración oral en forma líquida, los componentes activos pueden combinarse con cualquier portador inerte farmacéuticamente aceptable, no tóxico, oral, tal como etanol, glicerol, agua y similares. También pueden combinarse aglutinantes adecuados (por ejemplo gelatina, almidón, edulcorantes de maíz, azúcares naturales incluyendo glucosa, gomas naturales y sintéticas y ceras), lubricantes (por ejemplo oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio y cloruro de sodio), agentes disgregantes (por ejemplo almidón, metilcelulosa, agar, bentonita y goma xantana), agentes aromatizantes y agentes colorantes en los medicamentos o componentes de los mismos. Los medicamentos tal como se describen en el presente documento pueden comprender además agentes humectantes o emulsionantes, o agentes de
- 60
- 65

tamponamiento del pH.

- Los medicamentos que son apropiados para la administración parenteral pueden incluir disoluciones acuosas, jarabes, suspensiones y emulsiones acuosas o aceitosas con aceite comestible tal como aceite de semilla de algodón, aceite de coco o aceite de cacahuete. En aspectos de la invención los medicamentos para la administración parenteral incluyen disolventes estériles acuosos o no acuosos, tales como agua, solución salina isotónica, disolución de glucosa isotónica, disolución de tampón, u otros disolventes usados convenientemente para la administración parenteral de agentes terapéuticamente activos. Los agentes de dispersión o suspensión que pueden usarse para las suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas o naturales, tales como tragacanto, 5 alginato, arábiga, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, gelatina, metilcelulosa y polivinilpirrolidona. Un medicamento previsto para su administración parenteral también puede incluir aditivos convencionales tales como estabilizantes, tampones o conservantes, por ejemplo antioxidantes tales como hidroxibenzoato de metilo o aditivos similares.
- 10 15 Los ejemplos de aditivos para medicamentos que pueden usarse para inyección o goteo incluyen un resolvente o un solubilizante que puede componer una inyección acuosa o una inyección para disolverse antes de su uso, tal como agua para inyección destilada, solución salina fisiológica y propilenglicol, agentes isotónizantes tales como glucosa, cloruro de sodio, D-manitol y glicerina, y modificadores del pH tales como ácido inorgánico, ácido orgánico, bases inorgánicas o base orgánica.
- 20 25 Un medicamento puede formularse como supositorio, con aglutinantes tradicionales y portadores tales como triglicéridos. Pueden usarse diversos sistemas de administración conocidos para administrar un medicamento de la invención, por ejemplo encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas y similares. También pueden formularse medicamentos como sales farmacéuticamente aceptables tal como se describe en el presente documento.
- 30 35 En aspectos, un medicamento de la invención es una disolución, suspensión o emulsión (dispersión) en una formulación oftálmica adecuada, y que comprende opcionalmente un sistema de tampón apropiado (por ejemplo, fosfato de sodio, acetato de sodio, citrato de sodio o borato de sodio). Las formulaciones para administración intraocular o periocular pueden comprender adicionalmente disoluciones de irrigación fisiológicamente equilibradas que están adaptadas para mantener la estructura y función físicas del tejido durante procedimientos médicos invasivos o no invasivos. Una disolución de irrigación fisiológicamente equilibrada puede comprender generalmente electrolitos (por ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio y/o cloruro); una fuente de energía (por ejemplo, dextrosa); y un tampón para mantener el pH de la disolución a, o cerca de, niveles fisiológicos. Se conocen bien disoluciones intraoculares fisiológicamente equilibradas y/o están comercialmente disponibles e incluyen disolución de Ringer lactato, disolución de irrigación estéril BSS® y disolución de irrigación intraocular BSS Plus® (Alcon Laboratories, Inc. Fort Worth, Tex.).
- 40 45 En aspectos, un medicamento de la invención es una formulación oftálmica, incluyendo una formulación oftálmica tópica. En un aspecto particular, se proporciona una formulación oftálmica que comprende un compuesto de ciclohexanohexol y un portador, excipiente o vehículo oftalmológicamente aceptable. Una formulación oftálmica puede comprender conservantes, tensioactivos, potenciadores de la viscosidad, tampones, cloruro de sodio y/o agua oftalmológicamente aceptables para formar disoluciones y suspensiones oftálmicas, estériles, acuosas. También se contempla una formulación de gel oftálmico que comprende un compuesto de ciclohexanohexol y una base hidrófila (por ejemplo, derivada de polímeros de carboxivinilo tales como Carbopol® (BF Goodrich Company)) y opcionalmente conservantes y agentes de tonicidad.
- 50 Un medicamento puede esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, adición de agentes esterilizantes al medicamento, irradiación del medicamento o calentamiento del medicamento. Alternativamente, los medicamentos pueden proporcionarse como preparaciones sólidas estériles, por ejemplo, polvo liofilizado, que están listas para disolverse en disolvente estéril inmediatamente antes de su uso.
- 55 Tras haber preparado los medicamentos, pueden colocarse en un recipiente apropiado y etiquetarse para el tratamiento de un estado indicado (es decir, una enfermedad ocular). Para la administración de un medicamento, tal etiqueta debe incluir la cantidad, frecuencia y método de administración.
- 60 Un compuesto de ciclohexanohexol puede estar en una forma adecuada para la administración como complemento dietético. Un complemento puede incluir opcionalmente componentes inactivos tales como diluyentes o cargas, agentes modificadores de la viscosidad, conservantes, aromatizantes, colorantes u otros aditivos convencionales en la técnica. A modo de ejemplo únicamente, pueden incluirse componentes convencionales tales como cera de abeja, lecitina, gelatina, glicerina, caramelo y carmina. Una composición de complemento dietético puede comprender opcionalmente un segundo principio activo tal como pinitol o un derivado o metabolito activo del mismo.
- 65 Un complemento dietético puede proporcionarse como un complemento dietético líquido, por ejemplo, un líquido dispensable, o alternativamente las composiciones pueden formularse como gránulos, cápsulas o supositorios. El complemento líquido puede incluir varios portadores y aditivos adecuados incluyendo agua, glicoles, aceites,

alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares. En forma de cápsula, gránulo o supositorio, las composiciones dietéticas se formulan mezcladas con un portador farmacéuticamente aceptable.

5 Un complemento puede presentarse en forma de un gel blando que se prepara usando métodos convencionales. Un gel blando incluye normalmente una capa de gelatina que encapsula una pequeña cantidad del complemento. Un complemento también puede estar en forma de una cápsula de gelatina llenada con líquido y sellada, que puede prepararse usando métodos convencionales.

10 Para preparar una composición de complemento dietético en forma de cápsula, gránulo o supositorio, pueden mezclarse de manera íntima una o más composiciones que comprenden compuestos de ciclohexanohexol con un portador farmacéuticamente aceptable según técnicas de formulación convencionales. Para preparaciones orales sólidas tales como cápsulas y gránulos, pueden incluirse portadores y aditivos adecuados tales como almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares.

15 15 Según la invención, se proporciona un kit. En un aspecto, el kit comprende un compuesto de ciclohexanohexol o un medicamento de la invención en forma de kit. El kit puede ser un envase que aloja un recipiente que contiene un compuesto de ciclohexanohexol o medicamento de la invención y también aloja instrucciones para administrar el compuesto de ciclohexanohexol o medicamento a un sujeto. La invención se refiere además a un envase comercial que comprende un compuesto de ciclohexanohexol o medicamento junto con instrucciones para su uso simultáneo, separado o secuencial. En particular, una etiqueta puede incluir la cantidad, frecuencia y método de administración.

20 En realizaciones de la invención, se proporciona un kit o envase farmacéutico que comprende uno o más recipientes llenos con uno o más de los componentes de un medicamento de la invención para proporcionar un efecto beneficioso, en particular un efecto beneficioso sostenido. Asociados con tal(es) recipiente(s) puede haber diversos materiales escritos tales como instrucciones de uso, o una notificación en la forma indicada por una agencia gubernamental que regula el etiquetado, la fabricación, el uso o la comercialización de productos farmacéuticos o biológicos, notificación que refleja la aprobación por parte de la agencia de la fabricación, el uso o la comercialización para su administración a seres humanos.

25 30 La invención también se refiere a artículos de fabricación y kits que contienen materiales útiles para tratar enfermedades oculares. Un artículo de fabricación puede comprender un recipiente con una etiqueta. Los ejemplos de recipientes adecuados incluyen botellas, viales y tubos de ensayo que pueden formarse a partir de una variedad de materiales incluyendo vidrio y plástico. Un recipiente contiene un medicamento o formulación de la invención que comprende un compuesto de ciclohexanohexol que es eficaz para tratar una enfermedad ocular. La etiqueta en el recipiente indica que el medicamento de la formulación se usa para tratar enfermedades oculares tales como degeneración macular y también puede indicar instrucciones de uso. El recipiente también puede estar adaptado para la administración de la composición al ojo, tal como una botella para colirio. Un recipiente o dosificación unitaria también puede estar adaptado para la implantación o inyección en el ojo o tejidos que rodean al ojo tales como el tejido periocular. En aspectos de la invención, un medicamento o formulación en un recipiente puede comprender 35 cualquiera de los medicamentos o formulaciones oftálmicos dados a conocer en el presente documento.

40 45 La invención también contempla kits que comprenden uno cualquiera o más de un compuesto de ciclohexanohexol. En aspectos de la invención, un kit de la invención comprende un recipiente descrito en el presente documento. En aspectos particulares, un kit de la invención comprende un recipiente descrito en el presente documento y un segundo recipiente que comprende un tampón. Un kit puede incluir adicionalmente otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y de usuario, incluyendo, sin limitación, tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas y prospectos con instrucciones para realizar cualquier método dado a conocer en el presente documento (por ejemplo, métodos para tratar enfermedades oculares tales como glaucoma o degeneración macular). Un medicamento o formulación en un kit de la invención puede comprender cualquiera de las formulaciones o 50 composiciones oftálmicas dadas a conocer en el presente documento.

55 En aspectos de la invención, los kits pueden ser útiles para cualquiera de los métodos dados a conocer en el presente documento, incluyendo, sin limitación, tratar a un sujeto que padece una enfermedad ocular (por ejemplo, glaucoma o degeneración macular). Los kits de la invención pueden contener instrucciones para poner en práctica cualquiera de los métodos descritos en el presente documento.

Métodos de tratamiento

60 65 La invención contempla el uso de cantidades terapéuticamente eficaces de un medicamento o compuesto de ciclohexanohexol de la invención para tratar una enfermedad ocular, en particular previniendo y/o mejorando la gravedad de la enfermedad, los síntomas de la enfermedad y/o la periodicidad de recaída de una enfermedad ocular. La invención también contempla tratar en mamíferos una enfermedad ocular usando los medicamentos o tratamientos de la invención. Tales usos y tratamientos pueden ser eficaces para retardar los efectos de una enfermedad ocular, incluyendo específicamente, pero no exclusivamente, degeneración de células oculares y/o función ocular.

- Según la invención, puede administrarse un compuesto de ciclohexanohexol a cualquier sujeto en la población general como profilaxis frente a la posibilidad de que la persona pueda desarrollar en el futuro una enfermedad ocular. En realizaciones particulares, puede administrarse un compuesto de ciclohexanohexol a un sujeto que se sospecha que está en riesgo de padecer una enfermedad ocular, por ejemplo, en virtud de estar en una familia con una incidencia superior a la normal de una enfermedad ocular o debido a una propensión genética definida. Otra categoría de sujetos que pueden tratarse profilácticamente, en realizaciones particulares de la invención, con un compuesto de ciclohexanohexol, son personas que han experimentado una exposición medioambiental que se cree que está asociada con el desarrollo de una enfermedad ocular tal como exposición a pesticidas, herbicidas, disolventes orgánicos, mercurio, plomo, etc.
- En un aspecto, la invención proporciona el uso de un medicamento o compuesto de ciclohexanohexol de la invención para tratar profilácticamente personas en la población general y más particularmente personas que se cree que están en riesgo de desarrollar una enfermedad ocular debido a, por ejemplo, una historia familiar positiva para la enfermedad y/o la presencia de un defecto genético. Además, un medicamento o un compuesto de ciclohexanohexol de la invención puede usarse para tratar personas ya diagnosticadas con una enfermedad ocular (por ejemplo AMD) para retrasar la progresión de deterioro ocular existente y/o para retrasar la aparición de un deterioro ocular no detectado todavía.
- Además puede administrarse un compuesto de ciclohexanohexol a un sujeto en los estadios tempranos de una enfermedad ocular (por ejemplo AMD), en particular con una determinación de que es probable el diagnóstico de una enfermedad ocular. Un periodo considerado un "estadio temprano" puede ser los primeros 6, 8 ó 12 meses tras la aparición de los síntomas.
- En aspectos de la invención, puede administrarse un compuesto de ciclohexanohexol a un sujeto en los estadios posteriores para retrasar la aparición de los síntomas. Un periodo considerado un "estadio posterior" puede ser más de 12 meses tras la aparición de los síntomas.
- Los medicamentos y tratamientos de la invención proporcionan preferiblemente efectos beneficiosos. En una realización, los efectos beneficiosos de un medicamento o tratamiento de la invención, en particular para un trastorno relacionado con degeneración macular, pueden manifestarse como uno o más de los siguientes:
- a) Una reducción, ralentización o prevención de un aumento en, o una ausencia de síntomas de una enfermedad ocular tras la administración a un sujeto con síntomas de la enfermedad.
 - b) Una reducción, ralentización o prevención de un aumento en la acumulación de amiloide, u oligómeros o agregados que comprenden amiloide en células oculares en relación con los niveles medidos en ausencia de un medicamento o compuesto de ciclohexanohexol dado a conocer en el presente documento en sujetos preferiblemente con síntomas de una enfermedad ocular. En aspectos de la invención, el medicamento o compuesto de ciclohexanohexol induce al menos aproximadamente una disminución del 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% o 90% en la acumulación de amiloide, u oligómeros o agregados que comprenden amiloide.
 - c) Una reducción en la cinética de ensamblaje de oligómeros y/o agregados que comprenden amiloide, en particular una reducción del 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% o 90% en la cinética de ensamblaje de tales oligómeros y/o agregados.
 - d) Una reducción, ralentización o prevención de un aumento en la degeneración de células oculares en relación con los niveles medidos en ausencia de un medicamento o compuesto de ciclohexanohexol dado a conocer en el presente documento en sujetos con síntomas de una enfermedad ocular, en particular degeneración macular. En aspectos de la invención, el medicamento o compuesto de ciclohexanohexol induce al menos aproximadamente una disminución del 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% o 90% en la degeneración de células oculares.
 - e) Un aumento o restauración de la función ocular tras la administración a un sujeto con síntomas de una enfermedad ocular. En aspectos de la invención, un medicamento o compuesto de ciclohexanohexol dado a conocer en el presente documento induce al menos aproximadamente un aumento del 0,05%, 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 33%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 99% en la función ocular en un sujeto.
 - f) Una reducción o ralentización en la tasa de progresión de enfermedad en un sujeto con una enfermedad ocular.
 - g) Una reducción, ralentización o prevención de disfunción ocular. En aspectos de la invención, el medicamento o compuesto de ciclohexanohexol induce al menos aproximadamente una reducción o ralentización del 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% o 90% de la disfunción ocular.
 - h) Una reducción o inhibición de la actividad de VEGF o VEGFR. En aspectos de la invención, el medicamento o compuesto de ciclohexanohexol induce al menos aproximadamente una reducción del 1%, 1,5%, 2%, 5%, 10%,

15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% o 90% en la actividad de VEGF o VEGF.

i) Un aumento en la supervivencia o longevidad en un sujeto con síntomas de una enfermedad ocular.

5 En aspectos de la invención, los efectos beneficiosos de un medicamento o tratamiento de la invención pueden manifestarse como (a) y (b); (a), (b) y (c); (a), (b), (c) y (d); (a), (b), (c), (d), (e) y (f); (a), (b), (c), (d), (e), (f) y (g); de (a) a (h) o de (a) a (i).

10 Pueden seleccionarse medicamentos, compuesto de ciclohexanohexol y métodos de la invención que tengan efectos beneficiosos sostenidos, preferiblemente efectos beneficiosos sostenidos estadísticamente significativos. En una realización, se proporciona un medicamento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de ciclohexanohexol que proporciona un efecto beneficioso sostenido estadísticamente significativo.

15 La eficacia y potencia mayores de un tratamiento de la invención en algunos aspectos puede mejorar la razón terapéutica del tratamiento, reduciendo efectos secundarios desfavorables y toxicidad. Los métodos seleccionados de la invención también pueden mejorar la enfermedad ocular de larga duración incluso cuando se comienza el tratamiento mucho después de la aparición de los síntomas. El tratamiento eficaz prolongado puede lograrse según la invención tras la administración de un compuesto de ciclohexanohexol o medicamento que comprende el mismo.

20 En un aspecto, la invención se refiere a un método para tratar una enfermedad ocular que comprende entrar en contacto con oligómeros o agregados de amiloide en la retina, en particular mácula, en un sujeto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un medicamento o un compuesto de ciclohexanohexol de la invención.

25 En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad ocular proporcionando un medicamento que comprende un compuesto de ciclohexanohexol en una cantidad suficiente para romper oligómeros y/o agregados de amiloide durante un periodo prolongado tras la administración.

30 En un aspecto adicional, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad ocular en un paciente que lo necesita que incluye administrar al individuo un medicamento que proporciona un compuesto de ciclohexanohexol en una dosis suficiente para aumentar la función ocular. En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad ocular que comprende administrar, preferiblemente por vía intraocular, una cantidad de un compuesto de ciclohexanohexol a un mamífero, para reducir la acumulación de amiloide y/u oligómeros y/o agregados de amiloide en células oculares durante un periodo prolongado tras la administración.

35 La invención, en una realización, proporciona un método para tratar una enfermedad ocular, comprendiendo el método administrar a un mamífero que lo necesita un medicamento que comprende un compuesto de ciclohexanohexol en una cantidad suficiente para reducir la disfunción ocular durante un periodo prolongado tras la administración, tratando de ese modo la enfermedad ocular.

40 En otro aspecto, la invención proporciona un método para prevenir y/o tratar una enfermedad ocular, comprendiendo el método administrar a un mamífero que lo necesita un medicamento que comprende un compuesto de ciclohexanohexol en una cantidad suficiente para romper amiloide oligomerizado y/o agregado en células oculares durante un periodo prolongado tras la administración; y determinar la cantidad de amiloide oligomerizado y/o agregado, tratando de ese modo la enfermedad ocular. La cantidad de amiloide oligomerizado y/o agregado puede medirse usando un anticuerpo específico para amiloide o un compuesto de ciclohexanohexol marcado con una sustancia detectable.

50 Se proporciona un método para tratar a un sujeto con una enfermedad ocular, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de ciclohexanohexol, en el que el sujeto no ha respondido al tratamiento previo con agentes o procedimientos terapéuticos convencionales, tratando de ese modo al sujeto. En un aspecto, se proporciona un método para tratar a un sujeto con degeneración macular relacionada con la edad, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de ciclohexanohexol, en el que el sujeto no ha respondido al tratamiento previo con agentes o procedimientos terapéuticos convencionales, tratando de ese modo al sujeto.

55 Un método de tratar una enfermedad ocular en un sujeto que lo necesita comprende inyectar por vía intraocular una composición que consiste esencialmente en un compuesto de ciclohexanohexol en una formulación farmacéuticamente aceptable y en una cantidad eficaz para tratar una enfermedad ocular sin toxicidad sustancial para el paciente. En un aspecto, se proporciona un método para tratar a un sujeto con degeneración macular relacionada con la edad (AMD), que comprende inyectar por vía intraocular una composición que consiste esencialmente en un compuesto de ciclohexanohexol en una formulación farmacéuticamente aceptable y en una cantidad eficaz para tratar AMD sin toxicidad sustancial para el paciente.

60 La presente invención también incluye métodos de usar los medicamentos de la invención en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en particular agentes o procedimientos terapéuticos convencionales. En aspectos de la invención para tratar glaucoma, un sujeto también puede recibir procedimientos con láser o cirugía

- convencionales. En otros aspectos de la invención, se trata a un sujeto usando un enfoque farmacológico. Los ejemplos de este enfoque para tratar glaucoma incluyen la administración de agentes colinérgicos (por ejemplo, pilocarpina), inhibidores de anhidrasa carbónica oral (por ejemplo, acetazolamida (Diamox), dorzolamida (Trusopt), brinzolamida (Azopt)), antagonistas de receptores beta-adrenérgicos tópicos (por ejemplo, timolol, levobunolol (Betagan) y betaxolol), agonistas adrenérgicos alfa 2 (por ejemplo, apraclonidina y brimonidina), ciclosporina A (ciclosporina, formulación tópica Arrestase) y agonistas de prostaglandina (por ejemplo, latanoprost (Xalatan), bimatoprost (Lumigan) y travoprost (Travatan)). [Ejemplos de enfoques farmacológicos de dan a conocer en Khaw *et al.*, BMJ320, 1619 (2000) y Khaw *et al.*, BMJ 328, 156 (2004)].
- 5 En aspectos de la invención para tratar degeneración macular, un sujeto también puede recibir terapia de fotocoagulación o terapia fotodinámica (véase por ejemplo, las patentes estadounidenses n.ºs 5.756.541, 5.910.510, 6.599.891, 7.060.695, 7.015.240, las solicitudes publicadas estadounidenses n.ºs 20030087889 y 20040019032). Por ejemplo, un sujeto puede recibir terapia fotodinámica que usa verteporfina como fotosensibilizador (por ejemplo terapia fotodinámica con Visudyne (Novartis)). Un paciente puede recibir cirugía de translocación macular o puede 10 tratarse usando reforesis. También pueden administrarse a un sujeto carotenoides, tales como luteína y zeaxantina, que son antioxidantes potentes encontrados en altas concentraciones en retina macular [Véase, por ejemplo, Chopdar *et al.*, BMJ 326, 485 (2003)]. Un sujeto también puede recibir anticuerpos terapéuticos anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) en combinación con un compuesto de ciclohexanohexol. Los 15 ejemplos de anticuerpos terapéuticos anti-VEGF incluyen pegaptanib (Macugen), ranibizumab (Lucentis), bevacizumab (Avastin). En algunos aspectos, puede administrarse triamcinolona (Kenalog) en combinación con un compuesto de ciclohexanohexol.
- 20

Se proporciona un método para prolongar la eficacia en un sujeto de una terapia convencional para tratar una enfermedad ocular (por ejemplo AMD) que comprende administrar al sujeto que recibe la terapia convencional una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de ciclohexanohexol, preferiblemente una cantidad terapéuticamente eficaz para prolongar la eficacia de la terapia convencional o aumentar el tiempo hasta la recaída. En un aspecto, el sujeto padece AMD. En un aspecto particular, el sujeto está recibiendo un anticuerpo terapéutico anti-VEGF, en particular Lucentis. La terapia y el compuesto de ciclohexanohexol pueden administrarse simultánea o secuencialmente, en cualquier orden y durante cualquier periodo de tiempo. En un aspecto, el compuesto de ciclohexanohexol se administra (por ejemplo durante un periodo de tiempo o de manera continua) tras la finalización 25 de la terapia convencional.

30 La invención también contempla el uso de un medicamento que comprende al menos un compuesto de ciclohexanohexol para tratar una enfermedad ocular o para la preparación de un medicamento en el tratamiento de una enfermedad ocular. En una realización, la invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de ciclohexanohexol para proporcionar efectos terapéuticos, en particular efectos 35 beneficiosos, en el tratamiento de una enfermedad ocular o para la preparación de un medicamento para proporcionar efectos terapéuticos, en particular efectos beneficiosos, en el tratamiento de una enfermedad ocular. Todavía en una realización adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de ciclohexanohexol para el 40 tratamiento prolongado o sostenido de una enfermedad ocular o para la preparación de un medicamento para el tratamiento prolongado o sostenido de una enfermedad ocular.

45 La eficacia terapéutica y la toxicidad de los medicamentos y métodos de la invención pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o con animales de experimentación, tal como calculando un parámetro estadístico tal como los estadísticos ED₅₀ (la dosis que es terapéuticamente eficaz en el 50% de la población) o DL₅₀ (la dosis letal para el 50% de la población). El índice terapéutico es la razón de dosis de efectos terapéuticos con respecto a tóxicos y puede expresarse como la razón ED₅₀/DL₅₀. Se prefieren los medicamentos que muestran grandes índices terapéuticos.

50 Administración

55 Los medicamentos y compuestos de ciclohexanohexol de la presente invención pueden administrarse mediante cualquier medio que produzca el contacto del/de los agente(s) activo(s) con los sitios de acción del agente en el cuerpo de un sujeto o paciente para producir un efecto terapéutico, en particular un efecto beneficioso, en particular un efecto beneficioso sostenido. Los métodos de administración incluyen sin limitación, administración sistémica, transpleural, intravenosa, oral, intraarterial, intramuscular, tópica, vía inhalación (por ejemplo, como nebulizaciones o pulverizaciones), vía mucosa nasal, subcutánea, transdérmica, intraperitoneal, gastrointestinal y directamente al ojo o tejidos que rodean el ojo. Los compuestos de ciclohexanohexol pueden administrarse en forma de comprimidos, 60 píldoras, polvos, cápsulas, gránulos, inyectables, cremas, disoluciones, supositorios, emulsiones, dispersiones, premezclas alimenticias y en otras formas adecuadas. Los compuestos pueden administrarse en formulaciones de liposomas. Los compuestos de ciclohexanohexol también pueden administrarse como profármacos.

65 En aspectos de la invención, los medicamentos o compuestos de ciclohexanohexol se administran al ojo o tejidos asociados con el ojo. Los medicamentos y compuestos pueden administrarse por vía tópica al ojo y pueden estar en forma de colirios o lavado ocular. Los medicamentos y compuestos también pueden administrarse mediante inyección al ojo (inyección intraocular) o a los tejidos asociados con el ojo. También pueden administrarse mediante

inyección subconjuntival, inyección transeptal, inyección intravítreo, inyección transpleural, inyección subretiniana, inyección periocular, inyección bajo la cápsula de Tenon o inyección retrobulbar. Los medicamentos y compuestos de ciclohexanohexol también pueden administrarse a un sujeto como un implante que es preferiblemente una formulación de liberación sostenida biocompatible y/o biodegradable que libera gradualmente los compuestos a lo largo de un periodo de dosificación. Los implantes para administración ocular se conocen bien en la técnica; véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.^{os} 5.501.856, 5.476.511 y 6.331.313. Los compuestos de ciclohexanohexol también pueden administrarse usando iontoporesis, por ejemplo usando los métodos descritos en la patente estadounidense n.^º 4.454.151 y las publicaciones de solicitud de patente estadounidense n.^{os} 20030181531 y 20040058313.

5 Puede formularse un medicamento y compuesto de ciclohexanohexol de la invención para liberación sostenida, para su administración local o sistémica. Se encuentra dentro de la capacidad de un médico o veterinario experto seleccionar una forma y vía de administración que optimice los efectos de los medicamentos y tratamientos para proporcionar efectos terapéuticos, en particular efectos beneficiosos, más particularmente efectos beneficiosos sostenidos.

10 El régimen de dosificación de la invención variará dependiendo de factores conocidos tales como las características farmacodinámicas de los compuestos de ciclohexanohexol seleccionados y su modo y vía de administración; la especie, la edad, el sexo, la salud, el estado médico y el peso del paciente, la naturaleza y el grado de los síntomas, la tipo de tratamiento concurrente, la frecuencia del tratamiento, la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado.

15 Una cantidad de un compuesto de ciclohexanohexol que será eficaz en el tratamiento de una enfermedad ocular para proporcionar efectos, en particular efectos beneficiosos, más particularmente efectos beneficiosos sostenidos, puede determinarse mediante técnicas clínicas convencionales. La dosis precisa que va a emplearse en la formulación también dependerá de la vía de administración y la gravedad de la enfermedad, y se decidirá según el criterio del médico y de las circunstancias de cada paciente.

20 Los intervalos de dosificación adecuados para su administración se seleccionan particularmente para proporcionar efectos terapéuticos, en particular efectos beneficiosos, más particularmente efectos beneficiosos sostenidos. Una dosis unitaria farmacéutica de un compuesto de ciclohexanohexol se fabrica y administra preferiblemente para proporcionar una concentración final definida del fármaco o bien en la sangre, o bien en tejidos del ojo y/o tejidos asociados con el ojo.

25

30 Un intervalo de dosificación es generalmente eficaz para desencadenar las respuestas biológicas deseadas. Los intervalos de dosificación pueden ser en general de aproximadamente 0.001 µg a aproximadamente 5 g por kg por día, de aproximadamente 0,01 µg a aproximadamente 5 g por kg por día, de aproximadamente 0,1 µg a aproximadamente 5 g por kg por día, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 5 g por kg por día, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2 g por kg por día, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 g por kg por día, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 g por kg por día, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg por kg por día, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg por kg por día, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg por kg por día, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg por kg por día, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg por kg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 75 mg por kg por día, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg por kg por día, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 50 mg/kg/día, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 40 mg por kg por día o de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 25 mg por kg por día. En aspectos de la invención, los intervalos de dosificación son en general de aproximadamente 0.01 µg a aproximadamente 2 g por kg, de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 2 g por kg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 g por kg, de 5 mg a aproximadamente 2 g por kg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1 g por kg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg por kg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg por kg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg por kg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg por kg o de aproximadamente 25 mg a 75 mg por kg del peso de un sujeto. Un medicamento o compuesto de ciclohexanohexol puede administrarse una vez, dos veces o más al día, en particular una vez al día.

35

40

45

50

55

60

65

En algunos aspectos de la invención, los intervalos de dosificación de un compuesto dado a conocer en el presente documento, administrado una vez, dos veces, tres veces o más al día, especialmente una vez o dos veces al día, son aproximadamente de 0,01 µg a 5 g/kg, de 1 µg a 2 g/kg, de 1 a 5 g/kg, de 1 a 3 g/kg, de 1 a 2 g/kg, de 1 a 1 g/kg, de 1 a 600 mg/kg, de 1 a 500 mg/kg, de 1 a 400 mg/kg, de 1 a 200 mg/kg, de 1 a 100 mg/kg, de 1 a 90 mg/kg, de 1 a 80 mg/kg, de 1 a 75 mg/kg, de 1 a 70 mg/kg, de 1 a 60 mg/kg, de 1 a 50 mg/kg, de 1 a 40 mg/kg, de 1 a 35 mg/kg, de 1 a 30 mg/kg, de 3 a 30 mg/kg, de 3 a 20 mg/kg, de 1 a 20 mg/kg o de 1 a 15 mg/kg. En realizaciones de la invención, la dosis requerida de un compuesto dado a conocer en el presente documento administrado dos veces al día es aproximadamente de 1 a 50 mg/kg, de 1 a 40 mg/kg, de 2,5 a 40 mg/kg, de 3 a 40 mg/kg o de 3 a 30 mg/kg. En realizaciones de la invención, la dosis diaria requerida del compuesto es aproximadamente de 0,01 µg a 5 g/kg, de 1 µg a 5 mg/kg o de 1 mg a 1 g/kg y dentro de este intervalo, de 1 a 500 mg/kg, de 1 a 250 mg/kg, de 1 a

200 mg/kg, de 1 a 150 mg/kg, de 1 a 100 mg/kg, de 1 a 70 mg/kg, de 1 a 65 mg/kg, de 2 a 70 mg/kg, de 3 a 70 mg/kg, de 4 a 65 mg/kg, de 5 a 65 mg/kg o de 6 a 60 mg/kg.

- 5 En algunos aspectos de la invención, los intervalos de dosificación de un compuesto de ciclohexanohexol administrado una vez, dos veces, tres veces o más al día, especialmente una vez o dos veces al día, son aproximadamente de 1 a 100 mg/kg, de 1 a 90 mg/kg, de 1 a 80 mg/kg, de 1 a 75 mg/kg, de 1 a 70 mg/kg, de 1 a 60 mg/kg, de 1 a 50 mg/kg, de 1 a 40 mg/kg, de 1 a 35 mg/kg, de 2 a 35 mg/kg, de 2,5 a 30 mg/kg, de 3 a 30 mg/kg, de 3 a 20 mg/kg o de 3 a 15 mg/kg.
- 10 En realizaciones de la invención, los intervalos de dosificación para el compuesto de ciclohexanohexol son de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2 kg por kg por día, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2 g por kg por día, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1 g por kg por día, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg por kg por día, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg por kg por día, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg por kg por día, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 70 mg por kg por día, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg por kg por día, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 50 mg por kg por día, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 40 mg por kg por día o aproximadamente de 3 mg a 30 mg por kg por día.
- 15 En realizaciones de la invención, la dosis requerida de compuesto de ciclohexanohexol administrado dos veces al día es de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg, de 1 a aproximadamente 40 mg/kg, de 2,5 a aproximadamente 40 mg/kg, de 3 a aproximadamente 40 mg/kg, de 3 a aproximadamente 35 mg/kg, en particular de aproximadamente 3 a aproximadamente 30 mg/kg.
- 20 En otras realizaciones de la invención, la dosis diaria requerida de compuesto de ciclohexanohexol, es de aproximadamente 1 a aproximadamente 80 mg/kg y dentro de ese intervalo, de 1 a aproximadamente 70 mg/kg, de 1 a aproximadamente 65 mg/kg, de 2 a aproximadamente 70 mg/kg, de 3 a aproximadamente 70 mg/kg, de 4 a aproximadamente 65 mg/kg, de 5 a aproximadamente 65 mg/kg o de 6 a aproximadamente 60 mg/kg.
- 25 30 Un compuesto de ciclohexanohexol puede proporcionarse una vez al día, dos veces al día, en una única unidad de dosificación o en múltiples unidades de dosificación (es decir, comprimidos o cápsulas) que tienen de aproximadamente 50 a aproximadamente 10000 mg, de 50 a aproximadamente 2000 mg, de 70 a aproximadamente 7000 mg, de 70 a aproximadamente 6000 mg, de 70 a aproximadamente 5500 mg, de 70 a aproximadamente 5000 mg, de 70 a aproximadamente 4500 mg, de 70 a aproximadamente 4000 mg, de 70 a aproximadamente 3500 mg, de 70 a aproximadamente 3000 mg, de 150 a aproximadamente 2500 mg, de 150 a aproximadamente 2000 mg, de 200 a aproximadamente 2500, de 200 a aproximadamente 2000 mg, de 200 a aproximadamente 1500 mg, de 700 a aproximadamente 1200 mg o 1000 mg, en particular de 200 a 2000 mg, más particularmente de 700 a 1200 mg, lo más particularmente 1000 mg.
- 35 40 En aspectos de la invención, las dosificaciones que pueden usarse para administración sistémica incluyen, sin limitación, una cantidad eficaz dentro del intervalo de dosificación de aproximadamente 0,1 µg/kg a aproximadamente 300 mg/kg, o dentro de aproximadamente 1,0 µg/kg a aproximadamente 40 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 10 µg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 0,1 µg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal.
- 45 50 En aspectos de la invención, las dosificaciones que pueden usarse para administración sistémica cuando se basan en el área de superficie corporal (expresada en metros cuadrados o m²) incluyen, pero no se limitan a, una cantidad eficaz dentro del intervalo de dosificación de aproximadamente 0,1 µg/m² a aproximadamente 300 mg/m² de área de superficie corporal, o dentro de aproximadamente 10 µg/m² a aproximadamente 300 mg/m² de área de superficie corporal, o dentro de aproximadamente 100 µg/m² a aproximadamente 300 mg/m² de área de superficie corporal, o dentro de aproximadamente 1 µg/m² a aproximadamente 300 mg/m² de área de superficie corporal, o dentro de aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 300 mg/m² de área de superficie corporal, o dentro de aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 200 mg/m² de área de superficie corporal, o dentro de aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 120 mg/m² de área de superficie corporal, o dentro de aproximadamente 40 mg/m² a aproximadamente 120 mg/m² de área de superficie corporal, o dentro de aproximadamente 60 mg/m² a aproximadamente 100 mg/m² de área de superficie corporal.
- 55 60 65 En otros aspectos de la invención para administración intraocular e intravítreo o inyección, los ejemplos de dosificaciones que pueden usarse incluyen, sin limitación, aproximadamente cualquiera de 1 µg, 5 µg, 10 µg, 15 µg, 20 µg, 25 µg, 30 µg, 50 µg, 75 µg, 100 µg, 200 µg, 300 µg, 400 µg, 500 µg, 600 µg, 700 µg, 800 µg, 900 µg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg o 5 mg por ojo. Para la administración o inyección periocular, los ejemplos de dosificaciones que pueden usarse incluyen, sin limitación, aproximadamente cualquiera de 25 µg, 50 µg, 100 µg, 150 µg, 200 µg, 250 µg, 300 µg, 350 µg, 400 µg, 500 µg, 600 µg, 700 µg, 750 µg, 800 µg, 900 µg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg, 2,5 mg, 3 mg,

3,5 mg, 4 mg, 4,5 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg o 50 mg por ojo.

- 5 Un medicamento o tratamiento de la invención puede comprender una dosificación unitaria de al menos un compuesto de la invención para proporcionar efectos beneficiosos. Una "dosificación unitaria" o "unidad de dosificación" se refiere a una dosis unitaria, es decir una dosis única, que puede administrarse a un paciente y que puede manipularse y envasarse fácilmente, permaneciendo como una dosis unitaria física y químicamente estable que comprende o bien los agentes activos como tales o bien una mezcla con uno o más excipientes, portadores o vehículos farmacéuticos sólidos o líquidos.
- 10 10 Un sujeto puede tratarse con un compuesto de ciclohexanohexol o medicamento del mismo sustancialmente en cualquier calendario deseado. Un medicamento o compuesto de ciclohexanohexol de la invención puede administrarse una o más veces al día, en particular 1 ó 2 veces al día, una vez por semana, una vez al mes o de manera continua. Sin embargo, un sujeto puede tratarse menos frecuentemente, tal como cada dos días o una vez a la semana, o más frecuentemente. Un medicamento o compuesto de ciclohexanohexol puede administrarse a un sujeto durante aproximadamente o al menos aproximadamente 1 semana, de 2 semanas a 4 semanas, de 2 semanas a 6 semanas, de 2 semanas a 8 semanas, de 2 semanas a 10 semanas, de 2 semanas a 12 semanas, de 2 semanas a 14 semanas, de 2 semanas a 16 semanas, de 2 semanas a 6 meses, de 2 semanas a 12 meses, de 2 semanas a 18 meses, de 2 semanas a 24 meses, o durante más de 24 meses, de manera periódica o continua.
- 15 20 En un aspecto, las dosificaciones de los compuestos de ciclohexanohexol pueden administrarse en una formulación de liberación sostenida o en un implante de liberación sostenida, incluyendo un implante que libera gradualmente los compuestos durante un periodo de tiempo y que permite que los compuestos se administren menos frecuentemente, por ejemplo una vez al mes, aproximadamente una vez cada 2-6 meses, aproximadamente una vez cada año, o incluso una única administración que no es necesario repetir. Los implantes, dispositivos o formulaciones de liberación sostenida pueden administrarse mediante aplicación tópica al ojo mediante inyección, o pueden implantarse quirúrgicamente en diversas ubicaciones en el ojo o tejidos asociados con el ojo, tales como intraocular, intravítreo, cámara vítreo, cuerpo vítreo, subretiniano, periocular, retrobulbar, subconjuntival o bajo las cápsulas de Tenon. Una formulación de liberación sostenida puede combinarse con métodos iontoforéticos.
- 25 30 En un aspecto, la invención proporciona un régimen para complementar una dieta humana, que comprende administrar al ser humano un complemento que comprende un compuesto de ciclohexanohexol o un derivado nutracéuticamente aceptable del mismo. Un sujeto puede tratarse con un complemento al menos aproximadamente cada día, o menos frecuentemente, tal como cada dos días o una vez a la semana. Un complemento de la invención puede tomarse diariamente, pero puede ser beneficioso el consumo a frecuencia menor, tal como varias veces por semana o incluso dosis aisladas. En un aspecto particular, la invención proporciona un régimen para complementar una dieta humana, que comprende administrar al ser humano de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000, de 5 a aproximadamente 200 o de aproximadamente 25 a aproximadamente 200 miligramos de un compuesto de ciclohexanohexol, o derivado nutracéuticamente aceptable del mismo de manera diaria. En otro aspecto, se administran aproximadamente de 50 a 100 miligramos de un compuesto de ciclohexanohexol al ser humano de manera diaria.
- 35 40 Un complemento de la presente invención puede ingerirse con o tras una comida. Por tanto, un complemento puede tomarse en el momento de la comida de por la mañana de una persona y/o en el momento de la comida del mediodía de una persona. Una parte puede administrarse poco antes, durante o poco después de la comida. Para el consumo diario, una parte del complemento puede consumirse poco antes, durante o poco después de la comida de por la mañana de una persona y una segunda parte del complemento puede consumirse poco antes, durante o poco después de la comida del mediodía del ser humano. La parte de por la mañana y la parte del mediodía pueden proporcionar cada una aproximadamente la misma cantidad de un compuesto de ciclohexanohexol. Un complemento y los regímenes descritos en el presente documento pueden ser lo más eficaces cuando se combinan con una dieta equilibrada según las directrices nutricionales aceptadas generalmente y un programa de ejercicio de pequeño a moderado varias veces a la semana.
- 45 55 En un aspecto particular, se proporciona un régimen para complementar la dieta humana que comprende administrar al ser humano un complemento que comprende, por gramo de complemento: de aproximadamente 5 miligramos a aproximadamente 50 miligramos de uno o más compuestos de ciclohexanohexol o un derivado nutracéuticamente aceptable del mismo. En una realización, se administra una parte del complemento en el momento de la comida de por la mañana del ser humano y se administra una segunda parte del complemento en el momento de la comida a mediodía del ser humano.
- 50 60 60 La invención se describirá en mayor detalle a modo de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen para fines ilustrativos y no pretenden limitar la invención en modo alguno.

Ejemplos

Ejemplo 1

Colirios

5 Las composiciones en disolución para administración tópica que contienen AZD103 o ELND005 pueden prepararse tal como se ilustra a continuación:

AZD 103/ELND005	6400 mg
Hidroxietilcelulosa al 0,5%	1 l

10 Puede disolverse AZD103/ELND005 directamente en hidroxietilcelulosa al 0,5% para formar una disolución. La formulación puede hacerse estéril mediante el uso de componentes estériles y continuando en condiciones estériles.

10 Pueden prepararse formulaciones de colirio adicionales que tienen la siguiente composición:

AZD103/ELND005	0,5%
Disolución de cloruro de benzalconio	0,02% v/v
Edentato de disodio	0,05%
NaCl	0,8%
Agua	Hasta el 100%

Ejemplo 2

15 Efecto de AZD103/ELND005 sobre la toxicidad de oligómeros amiloides no fibrilares para epitelio pigmentado de la retina primario humano.

20 Se evaluará espectrofotométricamente el efecto de AZD103/ELND005 sobre la toxicidad de oligómeros amiloides en células de neuroblastoma humano SH-SY5Y y células de RPE primario humano usando un ensayo basado en bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difenil-tetrazolio (basado en MTT) (Sigma Aldrich; véase también Luibl, V. et al, J Clin Invest., 2006, 116: 378). Las células de RPE pueden obtenerse de Advanced Bioscience Resources Inc. y pueden mantenerse en DMEM complementado con L-glutamina 2 mM, penicilina 100 U/ml, estreptomicina 100 µg y suero bovino fetal al 10% a 37°C.

Ejemplo 3

25 Administración tópica de AZD103 o ELND005 para suprimir neovascularización coroidal y filtraciones retinianas.

30 Se someterán a prueba formulaciones de AZD103 o ELND005 en un modelo de angiogénesis coroidal en el que se induce angiogénesis usando ruptura inducida por láser de la membrana de Bruch de ratones C57BL/6. En particular, se administrará a ratones C57BL/6J hembra de 4 a 5 semanas de edad (n = 10/grupo) tres ráfagas de fotocoagulación con láser de diodo a 532 nm en las posiciones de las 9, 12 y 3 en punto del polo posterior de la retina. Tras la ráfaga de láser, se tratará a los ratones con vehículo o una formulación de AZD103 o ELND005. Tras 35 2 semanas, se perfundirá a los ratones con dextrano marcado con fluoresceína y se analizarán las preparaciones en plano coroidales usando software de análisis de imágenes para reconocer neovascularización con tinción fluorescente y se calculará el área total de neovascularización por retina.

Ejemplo 4

40 45 La patología del glaucoma implica la pérdida de células ganglionares de la retina (RGC). El glaucoma se asocia comúnmente a presión intraocular elevada, que puede conducir a pérdida de RGC a través de la acumulación local de amiloide. Se determinará el potencial de AZD-103 examinando su efecto sobre apoptosis de RGC inducida de dos formas: administración directa de amiloide al ojo y elevación experimental de presión intraocular.

50 55 Administración de amiloide: se inyectarán por vía intravítreo oligómeros de Aβ1-42 recién preparados (0,55 nM) en ratas agouti oscuro. Se usarán ojos contralaterales como controles, a los que se inyectará agua en lugar de Aβ. Se evaluará a los animales en diversos puntos de tiempo hasta 72 horas tras la inyección de amiloide y se cuantificará el nivel de apoptosis de RGC. Se marcará las células retinianas en apoptosis mediante inyección intravítreo de anexina 5 marcada con Alexa Fluor 488 y se detectarán en tiempo real usando un oftalmoscopio de barrido láser confocal. Se sacrificará a un pequeño número de animales tras cada punto de tiempo de observación para la confirmación de la apoptosis de RGC mediante técnicas histológicas convencionales. Observadores ciegos contarán manualmente el número de RGC apoptóticas. La cantidad de apoptosis de RGC se expresará en lo que se refiere a la densidad o al porcentaje de recuento de RGC total. Para determinar el efecto de AZD-103 en este sistema, se tratará a las ratas con AZD-103 en agua potable a 10 mg/ml, a voluntad, durante 7 días antes de la administración

de amiloide, y luego a través de la finalización de las observaciones.

Elevación experimental de la presión intraocular: Se inducirá elevación unilateral de la presión intraocular mediante inyección de solución salina hipertónica (1,8 M) en venas episclerales. Como controles servirán ojos contralaterales.

- 5 Se monitorizará la presión intraocular de manera regular con un dispositivo Tonopen XL para permitir la determinación de la presión intraocular integral. Se evaluará a los animales para determinar la apoptosis de RGC, igual que anteriormente, a las 2, 4, 8, 12 y 24 semanas. Para determinar el efecto de AZD-103 en este sistema, se tratará a las ratas con AZD-103 en agua potable a 10 mg/ml, a voluntad, durante 7 días antes de la inyección de solución salina, y luego a través de la finalización de las observaciones.

10

Ejemplo 5

Los síntomas de degeneración macular relacionada con la edad resultan de la pérdida de fotorreceptores en la retina. La pérdida o disfunción de la capa epitelial de pigmento de la retina (RPE) elimina el soporte trófico vital para los fotorreceptores, desencadenando su disminución y produciendo una pérdida de visión progresiva (AMD seca).

- 15 Alternativamente, el VEGF expresado por el RPE induce neovascularización en la retina. La filtración de fluido desde estos vasos conduce a la pérdida repentina de visión (AMD húmeda). En ambas patologías, el RPE parece ser una capa celular clave. Como factor común adicional entre los tipos de enfermedad, la característica distintiva patológica de todas las AMD es la deposición de drusas: depósitos extracelulares adyacentes a (fuera de) la capa de RPE. El amiloide β es uno de los constituyentes claves de las drusas y distingue los depósitos observados en AMD de los observados de manera ocasional en ojos normales. Se sabe que $\text{A}\beta$ es tóxico para varios tipos celulares, incluyendo las células de RPE primarias y también se ha demostrado que induce expresión de VEGF a partir de células de RPE. Por tanto $\text{A}\beta$ puede desempeñar un papel en la patología tanto de la AMD seca como de la húmeda, a través de sus efectos sobre las células de RPE.

25

20 Se investigó el potencial de AZD-103 para neutralizar los efectos $\text{A}\beta$ sobre la expresión de VEGF por las células de RPE usando los siguientes materiales y métodos.

- 25 *Materiales: Kit DuoSet de VEGF humano*, se obtuvo la 2^a generación de R & D Sistemas [n.º DY293B]. Se obtuvo sustrato líquido de 3,3',5,5'-tetrametilbencina (TMB) de Sigma [n.º S8865]. Se obtuvo también la disolución de parada para TMB de Sigma [n.º S5814]. Se obtuvo Tween-29 de [n.º BP 337-500]; se obtuvo Probumin de Millipore [n.º 82-045-1]; y se obtuvo disolución salina tamponada con fosfato (PBS) 10X DE Roche [n.º 11666789001].

- 30 *Cultivo celular*: Se mantuvo una línea celular de epitelio pigmentarios de la retina que surge espontáneamente, ARPE-19 que expresa marcadores específicos de RPE; CRALBP y RPE-65 (ATCC CRL-2302), en una mezcla 1:1 de medio de Eagle modificado por Dulbecco y medio F12 de Ham con tampón HEPES que contenía suero bovino fetal al 10%, penicilina 100 U/ml y estreptomicina 100 ug/ml en 5% de CO_2 a 37°C.

- 35 *Oligómeros de amiloide beta 1-42*: Se disolvió 1 mg de amiloide beta 1-42 sintético (AnaSpec, San Jose, CA) en 1 ml de DMEM/F12 libre de suero, se agitó con vórtex y se sonicó durante 10 minutos. Entonces se incubó la mezcla durante la noche a 37°C con agitación suave. Se centrifugó el medio tras la incubación a 14000 rpm durante 10 min. para eliminar cualquier agregado insoluble. Se usó la disolución de oligómero el mismo día para el ensayo.

- 40 *Tratamientos celulares*: Se subcultivaron células ARPE-19 (de 12 a 14 pases) en placas de cultivo tisular de 96 pocillos a una densidad de $1,5 \times 10^4$ células. Se incubaron las células durante la noche a 37°C en un incubador con 5% de CO_2 , con el fin de permitir que se adhirieran las células. Al día siguiente, se cambiaron todos los medios y se incubaron las células en DMEM/F12 libre de suero en presencia o ausencia de oligómeros de $\text{A}\beta_{1-42}$ a concentraciones que oscilaban entre 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$. También hubo células que se trataron con $\text{A}\beta_{1-42}$ que se habían incubado previamente durante 2 horas a 37°C con AZD 103 a razones de tratamiento (razones de peso con respecto a peso) de 1: 0,5, 1:1 y 1:2. Se incubaron las células tratadas durante 24 h adicionales a 37°C, 5% de CO_2 . Entonces se recogió el medio y se centrifugó a 1000 rpm durante 10 min. para eliminar cualquier desecho celular. Entonces se evaluaron los medios para determinar los niveles de VEGF mediante ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN).

- 45 *ELISA de VEGF*: Se sometieron a prueba medios condicionados recogidos de cultivos celulares crecidos en presencia o ausencia de $\text{A}\beta_{1-42}$ y AZD103 para determinar la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) usando un kit de desarrollo de ELISA DuoSet de VEGF humano tal como describe el fabricante (R & D Systems). Se usó anticuerpo de ratón anti-VEGF humano como anticuerpo de captura (1 $\mu\text{g}/\text{ml}$) y anticuerpo de cabra biotinilado anti-VEGF humano (100 ng/ml) como anticuerpo de detección. Se incubaron los sobrenadantes con anticuerpo de captura (en 96 pocillos) durante 2 horas a temperatura ambiente. Se lavaron los pocillos tres veces con tampón de lavado (Tween-20 al 0,05% en solución salina tamponada con fosfato (PBS), pH 7,4), seguido por incubación con anticuerpo de detección durante 2 horas a temperatura ambiente. Tras tres lavados, se incubaron los pocillos con estreptavidina-HRP durante 20 min. Posteriormente, se realizó una adición de sustrato líquido de 3,3',5,5'-tetrametilbencidina (TMB) a cada pocillo y se incubó durante 30 min. a temperatura ambiente. Se detuvo la reacción y se leyó espectrofotométricamente el desarrollo de color a una longitud de onda de 450 nm.

Los resultados se ilustran en las figuras 1 y 2. Se reguló por incremento la secreción de VEGF aumentando las concentraciones de oligómeros de A β ₁₋₄₂ recién preparados en medios libres de suero, hasta una concentración de 5 ug/ml. La incubación previa de AZD103 con A β ₁₋₄₂ es eficaz para reducir la cantidad de VEGF secretado, sin reducir las secreciones más allá de los niveles basales de VEGF encontrados en células no tratadas. Se analizaron las secreciones de VEGF tal como se ha descrito y se expresan como una comparación con células ARPE-19 normales que no recibieron tratamiento. AZD-103 parece poder neutralizar los efectos de A β sobre la expresión de VEGF por las células RPE. Esta expresión vuelve a los niveles basales (es decir, comparables a los niveles de expresión en ausencia de A β). Estos resultados indican que AZD-103 puede prevenir una de las interacciones moleculares que es fundamental en la iniciación y continuación de la AMD húmeda. Más en general, AZD-103 puede prevenir que A β ejerza efectos posiblemente patológicos sobre células de RPE, y por tanto puede ser de utilidad tanto en la AMD húmeda como en la seca.

Ejemplo 6

- 15 Las patologías oculares de la AMD pueden recapitularse en un modelo murino mediante la aplicación de tres factores de riesgo fisiológicamente relevantes: genotipo *APOE* específico (*APOE4*), edad avanzada y dieta rica en grasas/colesterol (HF-C). Estos ratones desarrollan depósitos en epitelio pigmentario subretiniano (RPE) (depósitos basales), atrofia de RPE y neovascularización coroidal de una manera temporal, no completamente penetrante que es análoga a la progresión de la AMD humana [Malek, G., et al., (2005), Proc Natl Acad Sci USA 102, 11900-5]. Un fenotipo electrofisiológico se asocia con esta patología. Los registros de electrorretinograma (ERG) de ratones *APOE4* HF-C demuestran una disminución estadísticamente significativa de las amplitudes de onda a y b [Ding JD et al, (2008), Vision Res. 48(3):339-45]. Se evaluarán la capacidad de AZD-103 para prevenir el daño a la retina/RPE, la acumulación de depósitos basales y la atenuación del ERG.
- 20 25 Se asignarán ratones *APOE4* macho de edad avanzada alojados convencionalmente, en condiciones ambientales mantenidos con agua a voluntad y comida para ratones normal (ND) a tres grupos de tratamiento. Esta asignación será al azar, aunque se equilibrarán las edades de los animales en todos los grupos. Se mantendrá un grupo (n = 9) con la dieta normal. Se cambiará el segundo grupo (n = 12) a una dieta HF-C (35% de grasas, 20% de proteínas, 45% de hidratos de carbono, 1,25% de colesterol, 0,5% de colato de sodio) durante 8 semanas. El tercer grupo (n = 15) recibirá AZD-103 a voluntad (disuelto en agua potable a 10 mg/ml) durante 7 días. Entonces se cambiarán a la dieta HF-C durante 8 semanas, tiempo durante el cual continuarán recibiendo AZD-103 a voluntad. Se someterá a los animales a evaluaciones antes de la asignación a la dieta y tras 8 semanas con la dieta asignada. Tras este tiempo, se sacrificará a todos los animales. Se someterá a todos los animales a las siguientes evaluaciones:
- 30 35 1. Fotografía y examen de fondo de ojos antes y después de la dieta asignada.
- 40 2. Niveles plasmáticos totales de colesterol en sangre completa de animales en ayunas antes y después de la dieta asignada.
- 45 3. ERG de campo total antes y después de la dieta asignada. Se adaptará a los animales a la oscuridad durante al menos 12 horas. Se anestesiará a cada animal con un cóctel de ketamina/xilacina, se dilatarán las pupilas y se estabilizará al animal en una almohadilla térmica a 37°C. Se registrarán las mediciones de ERG usando un electrodo en bucle de alambre de platino e iridio colocado en contacto con el ojo junto con una gota de hidroxipropilmelcelulosa al 2,5%. Se colocó a los ratones en una cámara estimuladora fotópica donde se expuso al animal a destellos de luz (intensidad máxima de 1000 cd-s/m² atenuada en etapas de 1 log, comenzando desde 0,0005). Se mide la amplitud de la onda a desde el nivel inicial hasta el valle de la onda a, y se mide la amplitud de la onda b desde el valle de la onda a hasta el pico de la onda b.
- 50 55 4. Ubicación inmunohistoquímica cadavérica de proteínas, incluyendo amiloide beta, otras proteínas asociadas con lesiones de AMD (vitronectina, apoE, apoB) y proteínas asociadas con terminales sinápticos de fotorreceptores: SV2 VGLUT1, PKC α .
- 55 60 5. Cuantificación de fotorreceptores. Se fijarán los ojos y se embeberán en resina Epon-Spurr, se cortarán a 500 nm y se montarán en portaobjetos de vidrio. Se usarán secciones transversales que bisecan el nervio óptico para medir las capas retinianas y para contar los números de células. Se calculará el grosor de la capa nuclear exterior y la densidad lineal del fotorreceptor.
- 60 65 El personal responsable de ERG y de la evaluación de la patología se mantendrá ciego para la identidad de los grupos de tratamiento hasta que hayan finalizado la recogida de datos y la evaluación de la gravedad de la enfermedad.
- La presente invención no está limitada en su alcance por las realizaciones específicas descritas en el presente documento, puesto que tales realizaciones pretenden ser meras ilustraciones de un aspecto de la invención y cualquier realización funcionalmente equivalente está dentro del alcance de esta invención. De hecho, diversas

modificaciones de la invención además de las mostradas y descritas en el presente documento resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior y los dibujos adjuntos. Se pretende que tales modificaciones caigan dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Escilo-inositol para su uso en el tratamiento de degeneración macular.
- 5 2. Escilo-inositol según la reivindicación 1, en el que la degeneración macular es degeneración macular relacionada con la edad.
- 10 3. Escilo-inositol según la reivindicación 1, en el que la degeneración macular relacionada con la edad es degeneración macular húmeda relacionada con la edad.
- 10 4. Escilo-inositol según la reivindicación 1, en el que la degeneración macular relacionada con la edad es degeneración macular seca relacionada con la edad.
- 15 5. Esciloinositol según cualquier reivindicación anterior que reduce la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).
- 15 6. Esciloinositol según la reivindicación 5, que devuelve la expresión de VEGF a un nivel basal.
- 20 7. Medicamento para su uso en el tratamiento de degeneración macular que comprende escilo-inositol según cualquier reivindicación anterior y un portador, excipiente o vehículo oftalmológicamente aceptable.
- 20 8. Medicamento según la reivindicación 7, que es una formulación oftálmica tópica.

Figura 1

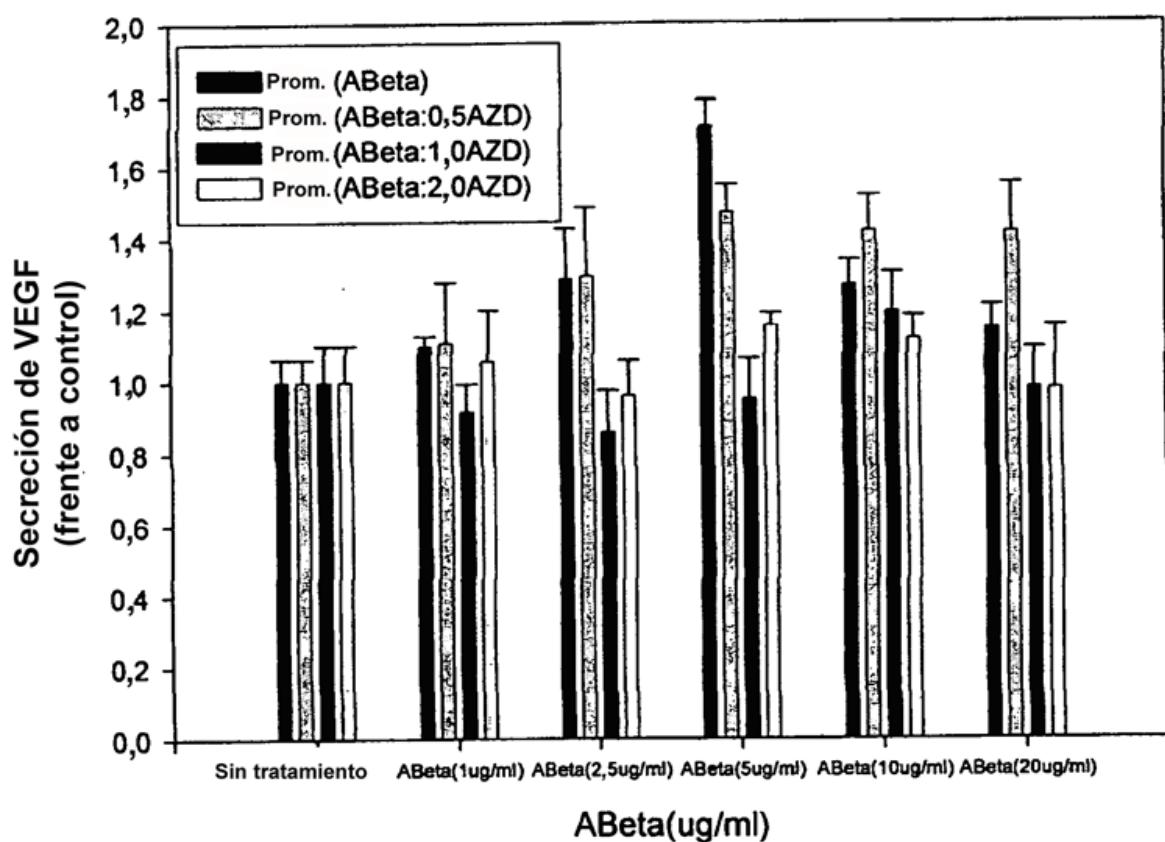


Figura 2

