

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 960 598**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/196 (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.05.2015 PCT/EP2015/060166**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **12.11.2015 WO15169944**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.05.2015 E 15720340 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2023 EP 3139914**

(54) Título: **Compuestos para el tratamiento de enfermedades y trastornos oftálmicos**

(30) Prioridad:

**08.05.2014 EP 14167490
30.05.2014 EP 14170616**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.03.2024

(73) Titular/es:

**KIORA PHARMACEUTICALS GMBH (100.0%)
Reisnerstraße 34/1
1030 Wien, DE**

(72) Inventor/es:

**SPERL, STEFAN y
OBERMAYR, FRANZ**

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 960 598 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

Compuestos para el tratamiento de enfermedades y trastornos oftálmicos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere en general al campo de productos terapéuticos oculares y el desarrollo de los mismos para uso en seres humanos o en animales. Más particularmente, se refiere a compuestos inhibidores de DHODH y su uso para el tratamiento de enfermedades y de trastornos oftálmicos.

10 La invención también se refiere a la administración de dichas composiciones oftálmicas, ya sea para el tratamiento tópico o en particular para su administración intravítreo. La invención también se refiere a la liberación controlada de agentes activos terapéuticos, en particular de compuestos inhibidores de DHODH por vía intraocular, en particular en el segmento posterior del ojo.

Antecedentes de la técnica

15 Las enfermedades de la superficie ocular abarcan una diversidad de patologías con afecciones superpuestas que conducen a secuelas comunes: disfunción de la película lagrimal ocular y/o la integridad de la superficie ocular. La superficie ocular está altamente inervada por nervios sensoriales, por lo tanto, cualquier estímulo que afecta a estos tejidos puede conducir a una variedad de síntomas. Éstos varían desde un leve malestar hasta arenosidad, sensación de un cuerpo extraño, irritación y sequedad que afectan a la calidad de vida de millones de personas. Además, la inflamación puede producir daño a las diversas estructuras de la superficie ocular, es decir, la cicatrización de tejidos subyacentes al epitelio conjuntival y la destrucción de las células de Becher, lo que conduce a ojos secos y/o produce irregularidad de la superficie de la córnea que podría producir resplandor. En los casos graves, donde la afección es crónica con daño en la superficie, podría conducir a disminuciones de leves a profundas en la visión como se observa en los síndromes graves de ojos secos, queratoconjuntivitis vernal o enfermedades infecciosas como el tracoma.

20 La uveítis es una enfermedad inflamatoria y crónica del ojo que afecta a la úvea, la capa media, pigmentada del ojo. Además de los corticosteroides y los inmunosupresores, actualmente no hay tratamiento disponible. Se sabe que ambas clases de fármacos causan efectos secundarios graves cuando se usan durante un periodo de tiempo prolongado, necesario para tratar la uveítis crónica. Dichos efectos secundarios incluyen osteoporosis, aumento extremo de peso, diabetes, etc. La uveítis autoinmunitaria está asociada con la respuesta inmunológica de las células T auxiliares (Th1 y Th17) a las proteínas de reactividad cruzada o de la retina humana. Estas células T auxiliares autorreactivas migran y se infiltran en el ojo y son la causa principal de la inflamación del ojo. Se ha mostrado en modelos animales y en seres humanos que la neutralización de estas células T desreguladas (citoquinas distintivas: IFN-γ para Th1 e IL-17 para Th17) conduce a una mejora de la uveítis clínica.

25 La uveítis es una de las causas principales de ceguera en el mundo y la cuarta causa principal en el mundo occidental y varios millones de pacientes sufren uveítis, la cual puede ocurrir en cualquier grupo etario.

30 La conjuntivitis (también llamada "ojos rojos") es una inflamación de la conjuntiva, que es la membrana mucosa que cubre la parte blanca del ojo y el lado interno del párpado.

35 La forma más común de conjuntivitis es causada por una infección adenoviral. Este tipo de conjuntivitis también puede extenderse para afectar a la córnea (queratitis), y puede persistir durante varias semanas y producir visión borrosa. Dado que la enfermedad es con frecuencia de naturaleza epidémica, se llama queratoconjuntivitis epidémica (QCE). La QCE es una forma grave y contagiosa de conjuntivitis (conjuntiva y córnea).

40 Los síntomas de la QCE incluyen la aparición aguda de enrojecimiento con lagrimeo, sensación de un cuerpo extraño y dolor grave, disminución de la visión, lagrimeo y sensibilidad a la luz. En aproximadamente el 20-50% de los pacientes, se observa una infiltración mediada por las células T inmunitarias del estroma de la córnea que produce el deterioro de la visión. Millones de pacientes sufren conjuntivitis viral que puede ocurrir en cualquier grupo etario. Actualmente no se encuentra disponible tratamiento antiviral.

45 Los agentes terapéuticos para tratar las afecciones oculares son conocidos, pero normalmente esos agentes están asociados con el desarrollo de uno o más efectos secundarios. Por ejemplo, el tratamiento con corticosteroides oculares (prednisolona o dexametasona) puede inducir aumentos indeseados de la presión intraocular o los tratamientos con prostaglandinas, p. ej., PGF2, pueden inducir hiperemia.

50 La publicación internacional WO2007038687 describe un método para minimizar la exposición sistémica a un agente inmunosupresor economizador de esteroides mediante la administración de dicho agente directamente a un ojo de un sujeto que tiene o presenta riesgo de tener una enfermedad ocular. El documento EP0413329 describe el uso de

leflunomida para el tratamiento de enfermedades oculares con etiología inmunitaria.

- Los inhibidores de DHODH como leflunomida y teriflunomida se usan sistémicamente para tratar enfermedades como la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple. Fang et al. describieron el uso sistémico de leflunomida para tratar la uveítis autoinmunitaria experimental en ratas (Fang CB, et al. (2013) Amelioration of Experimental Autoimmune uveitis by Leflunomide in Lewis Rats. PLoS ONE 8(4): e62071). Sin embargo, debido a la barrera hematoocular activa, se requiere una alta exposición sistémica al fármaco para tratar la enfermedad ocular uveítis. Dado que se sabe que la leflunomida tiene el potencial de causar toxicidad hepática grave, este enfoque tendría una relación riesgo-beneficio baja. Además, en general es favorable evitar la exposición sistémica al fármaco y los potenciales efectos secundarios sistémicos con el fin de tratar las enfermedades oculares locales.
- 10 El documento EPQ4133292 describe el uso de leflunomida para el tratamiento de enfermedades oculares. Sung et al. describen un implante intravítreo de liberación controlada de leflunomida para el tratamiento de la uveítis (Sung et al., Proceedings of the international Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials, 26º, 38-39, 1999). El documento US2011275603 describe inhibidores de dihidroorotato deshidrogenasa para el tratamiento de enfermedades oculares tales como la uveítis y conjuntivitis alérgica. La publicación internacional WO2006022442 describe compuestos de amida heterocíclica como inhibidores de DHODH. La publicación internacional WO2004056797 describe inhibidores de DHODH (p. ej., ácido 3-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilcarbamoyl)-tiofeno-2-carboxílico) y su uso en el tratamiento de la uveítis. La publicación internacional WO2004056747 describe inhibidores de DHODH, que son capaces de unirse al sitio de unión de ubiquinona de DHODH, y su uso en el tratamiento de la uveítis. La publicación internacional WO2008077639 describe compuestos aminonicotínicos e isonicotínicos como inhibidores de DHODH y su uso en el tratamiento de la conjuntivitis y uveítis.
- 15 Debido a la baja seguridad de los productos terapéuticos existentes existe una alta necesidad médica no lograda de obtener una clase nueva y más segura de fármacos para tratar las enfermedades oculares, en particular para tratar la uveítis y/o la conjuntivitis.
- 20

Compendio de la invención

- 25 El problema se resuelve mediante la presente invención. Los autores de la invención encontraron de manera sorprendente que el PP-001 (ácido 3-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilcarbamoyl)-tiofeno-2-carboxílico), un compuesto inhibidor de DHODH es altamente eficaces y bien tolerados para tratar las enfermedades oculares mediante la administración local en el ojo.
- 30 La presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad o afección ocular, en donde se administra de forma local una cantidad eficaz de PP-001 en el ojo de un sujeto que lo necesita. Específicamente, el método se refiere a PP-001 para usar en la administración local de fármaco en un método para tratar una enfermedad ocular.
- 35 La enfermedad o afección ocular que se va a tratar puede ser uveítis, neuritis óptica, neuritis retrobulbar, inflamación o malestar ocular o traumatismo causado por o asociado con el uso de lentes de contacto, inflamación ocular, ojo seco, malestar o traumatismo causado por o asociado con cirugía refractiva, degeneración macular, opcionalmente queratotomía radial o queratotomía astigmática, blefaritis, una enfermedad o trastorno del nervio óptico, opcionalmente papiledema o una afección de conjuntivitis, opcionalmente conjuntivitis alérgica, ojo rosado, conjuntivitis papilar gigante, conjuntivitis infecciosa o conjuntivitis química.

Breve descripción de las figuras

- 40 La Fig. 1 muestra un ejemplo típico del desarrollo de recaída (se muestra la puntuación de uveítis para el ojo izquierdo y derecho de un animal) sin tratamiento de UAE en ratas (control con placebo) y la prevención eficaz de recaídas mediante el tratamiento con el inhibidor de DHODH PP-001. El tratamiento con placebo o PP-001 se inició el día 17 después de la inmunización.
- La Fig. 2 describe el porcentaje de recaídas de la uveítis en ratas con UAE después de una sola inyección intravítreo con placebo y con PP-001.
- 45 La Fig. 3 describe el efecto del tratamiento con PP-001 sobre la neovascularización coroidea en el modelo de rata con UAE. El tratamiento comenzó el día 9 (aparición de la inflamación) o el día 15 (pico de la inflamación) después de la inmunización.
- La Fig. 4 describe la inhibición dependiente de la concentración del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) por PP-001.
- 50 La Fig. 5 muestra la eficacia antiviral de los colirios de PP-001 en un modelo animal. Los títulos virales durante el transcurso

del tratamiento se expresan como unidades formadoras de placa.

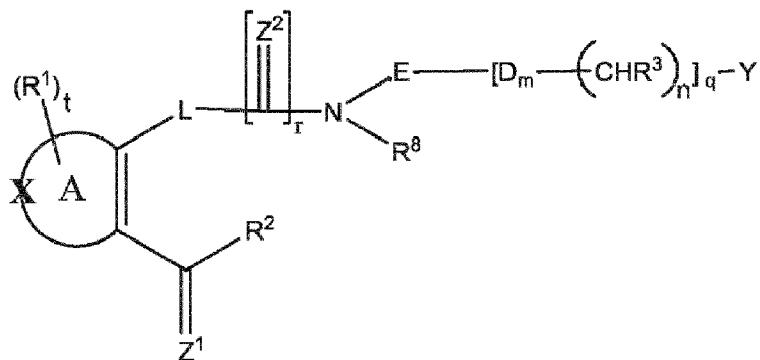
La Fig. 6 muestra la eficacia de las administraciones tópicas de PP-001 en un modelo murino de ojo seco en cámara con entorno controlado.

Descripción de realizaciones

- 5 Los autores de la invención han encontrado de manera sorprendente que el PP-001 (ácido 3-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilcarbamoyl)-tiofeno-2-carboxílico), un compuesto inhibidor de DHODH es efectivo en el tratamiento de las enfermedades, afecciones o síntomas oculares relacionados con las mismas mejorando la inflamación y/o aumentando la curación o la reparación del tejido o de las células oculares dañados. La reparación mejorada de células o tejidos haría más lenta la progresión de la enfermedad ocular, mejorarla la recuperación y convertiría una enfermedad existente (habitualmente de leve a moderada) en subclínica o casi subclínica.
- 10

Se describen en el presente documento compuestos inhibidores de DHODH para usar en la administración local de fármaco en el tratamiento de una enfermedad ocular.

- 15 Se describen en el presente documento compuestos inhibidores de DHODH, que no forman parte de la invención reivindicada, pero son útiles para entender la invención, seleccionados del grupo que consiste en leflunomida, teriflunomida, vidofludimus, brequinar, ASLAN003 o un compuesto de la fórmula general I,



en donde

- 20 A es un anillo de hidrocarburo aromático o no aromático de 5 o 6 miembros en donde opcionalmente uno o más de los átomos de carbono están reemplazados por un grupo X, en donde X se selecciona independientemente del grupo que consiste en S, O, N, NR⁴, SO₂ y SO;

L es un enlace simple o NH;

D es O, S, SO₂, NR⁴ o CH₂;

Z¹ es O, S o NR⁵;

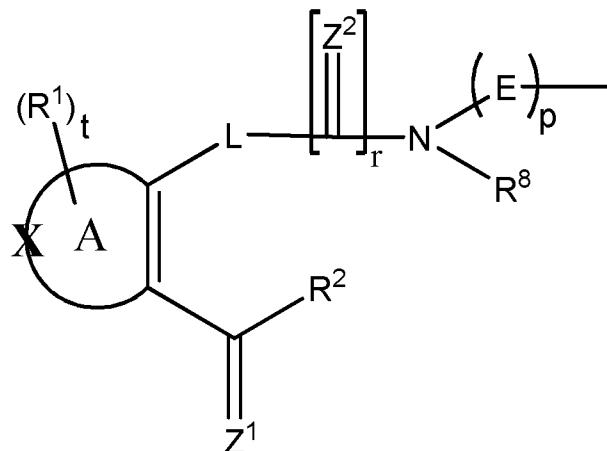
Z² es O, S o NR⁵;

- 25 R¹ representa independientemente H, halógeno, haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, haloalcaniloxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, -CO₂R'', -SO₃H, -OH, -CONR⁴R'', -CR''O, -SO₂-NR⁴R'', -NO₂, -SO₂-R'', -SO-R'', -CN, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alcaniltio, alqueniltio, alquiniltio, arilo, -NR''-CO₂-R'', -NR''-CO-R'', -NR''-SO₂-R'', -O-CO-R'', -O-CO₂-R'', -O-CO-NR⁴R'', cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcanilamino, alquenilamino, alquinilamino, hidroxialcanilamino, hidroxialquenilamino, hidroxialquinilamino, -SH, heteroarilo, alcanilo, alquenilo o alquinilo;

- 30 R⁴ representa independientemente H, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aminoalcanilo, aminoalquenilo, aminoalquinilo, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, -OH, -SH, alcaniltio, alqueniltio, alquiniltio, hidroxialcanilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, haloalcaniloxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, arilo o heteroarilo;

- 35 R⁵ representa independientemente H, -CO₂R'', -CONR⁴R'', -CR''O, -SO₂NR'', -NR''-CO-haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, -NO₂, -NR''-SO₂-haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, -NR''-SO₂-alcanilo, -NR''-SO₂-alquenilo, -NR''-SO₂-

- 5 alquinilo, -SO₂-alcanilo, -SO₂-alquenilo, -SO₂-alquinilo, -NR"-CO-alcanilo, -NR"-CO-alquenilo, -NR"-CO-alquinilo, -CN, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aminoalcanilo, aminoalquenilo, aminoalquinilo, alcanilamino, alquenilamino, alquinilamino, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalquilo, -OH, -SH, alcaniltio, alqueniltio, alquiniltio, hidroxialcanilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, hidroxialcanilamino, hidroxialquenilamino, hidroxialquinilamino, halógeno, haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, haloalcaniloxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, arilo, aralquilo o heteroarilo;
- R" representa independientemente hidrógeno, haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, hidroxialcanilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aminoalcanilo, aminoalquenilo o aminoalquinilo;
- R''' representa independientemente H o alcanilo;
- 10 R² es H u OR⁶, NHR⁷, NR⁷OR⁷;
- o R² junto con el átomo de nitrógeno que está unido a R⁸ forma un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, preferiblemente de 5 o 6 miembros en donde R² es -[CH₂]_s y R⁸ está ausente;
- 15 R³ es H, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, -O-arilo; -O-cicloalquilo, -O-heterocicloalquilo, halógeno, aminoalcanilo, aminoalquenilo, aminoalquinilo, alcanilamino, alquenilamino, alquinilamino, hidroxilamino, hidroxilalcanilo, hidroxilalquenilo, hidroxilalquinilo, haloalcaniloxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, heteroarilo, alcaniltio, alqueniltio, alquiniltio, -S-arilo; -S-cicloalquilo, -S-heterocicloalquilo, aralquilo, haloalcanilo, haloalquenilo o haloalquinilo;
- R⁴ es H, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;
- R⁵ es H, OH, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, O-arilo, alcanilo, alquenilo, alquinilo o arilo;
- 20 R⁶ es H, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcaniloxialcanilo, alcaniloxialquenilo, alcaniloxialquinilo, alqueniloxialcanilo, alqueniloxialquenilo, alqueniloxialquinilo, alquiniloxialcanilo, alquiniloxialquenilo, alquiniloxialquinilo, acilalcanilo, (aciloxi)alcanilo, (aciloxi)alquenilo, (aciloxi)alquinil-acilo, diéster de (aciloxi)alcanilo no simétrico, diéster de (aciloxi)alquenilno simétrico, diéster de (aciloxi)alquinilo no simétrico, o dialcanilfosfato, dialquenilfosfato o dialquinilfosfato;
- 25 R⁷ es H, OH, alcanilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, -O-arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -O-cicloalquilo, u -O-heterocicloalquilo;
- R⁸ es H, alcanilo, alquenilo o alquinilo;
- 30 E es un grupo alcanilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo o un sistema anular condensado bi o tricíclico en donde un anillo de fenilo está condensado con uno o dos anillos de cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclicos o un anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo bicíclico, o en donde dos anillos fenilo están condensados con un anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclico, en donde los anillos de cicloalquilo y heterocicloalquilo monocíclicos y bicíclicos son como se definen en el presente documento, y en donde todos los grupos antes mencionados pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R';
- 35 Y es H, halógeno, grupo haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, haloalcaniloxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, alcanilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo o un sistema anular bi o tricíclico condensado en donde un anillo de fenilo está condensado con uno o dos anillos de cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclicos o un anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo bicíclico, o en donde dos anillos de fenilo están condensados con un anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclico, y en donde todos los grupos antes mencionados pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R', o Y es



en donde R^1 , X , A , Z^1 , Z^2 , R^8 , R^2 , E y p son como se definen en el presente documento;

m es 0 o 1;

n es 0 o 1;

5 p es 0 o 1;

q es 0 o 1;

r es 0 o 1;

s es de 0 a 2; y la invención,

t es de 0 a 3.

10 Se describen en el presente documento compuestos inhibidores de DHODH, que no forman parte de la invención reivindicada, pero son útiles para entender la invención, de fórmula general I, en donde A es furano, tiofeno, piridilo, fenilo, dihidrotiofeno, ciclopentenilo o ciclopentadienilo y los otros restos son como se definen anteriormente.

Se describen en el presente documento compuestos inhibidores de fórmula general I, que no forman parte de la invención reivindicada, pero son útiles para entender la invención, en donde A es tiofeno y los otros restos son como se definen anteriormente.

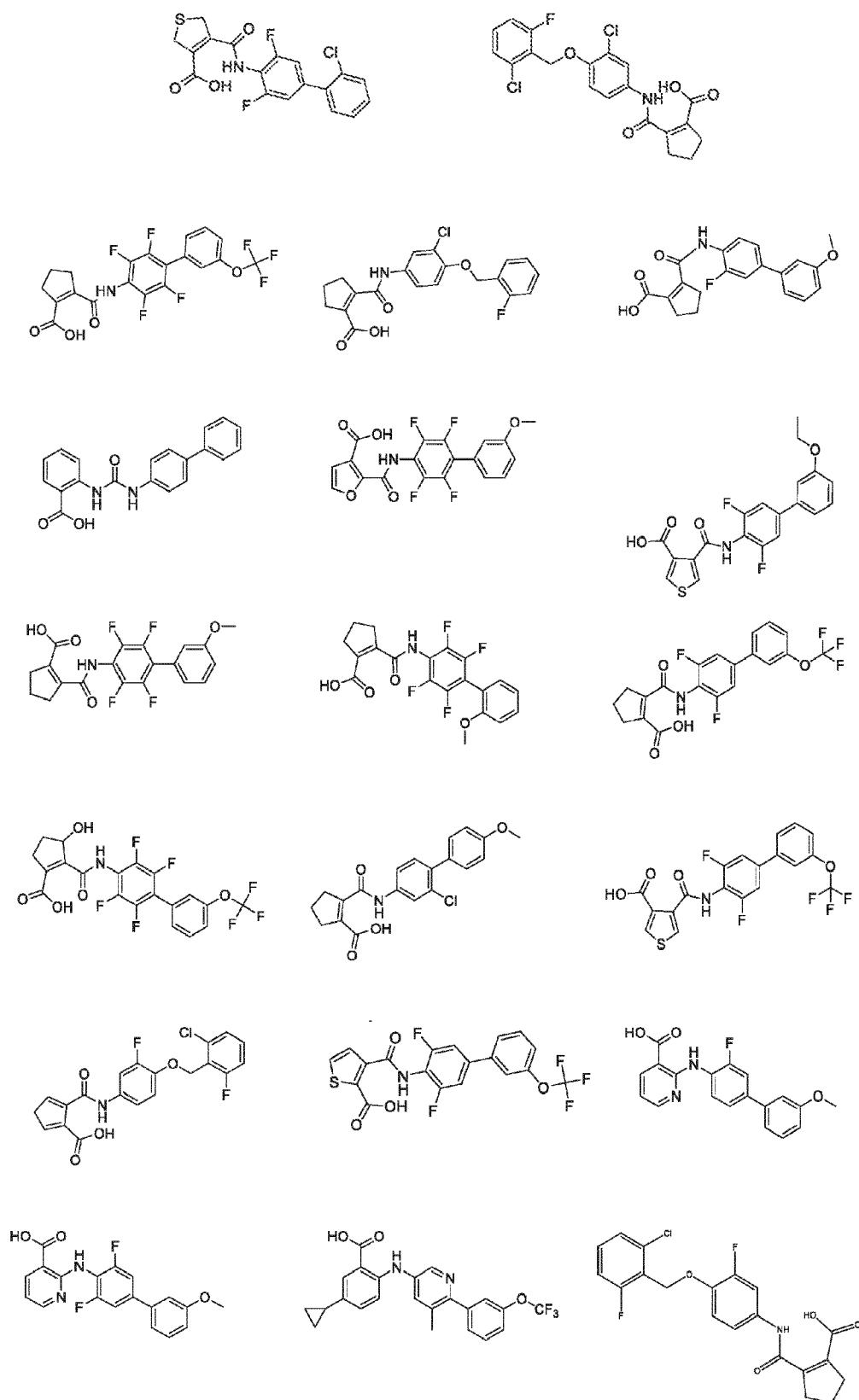
15 Se describen en el presente documento compuestos inhibidores de DHODH de fórmula general I, que no forman parte de la invención reivindicada, pero son útiles para entender la invención, en donde Z^1 y Z^2 son O.

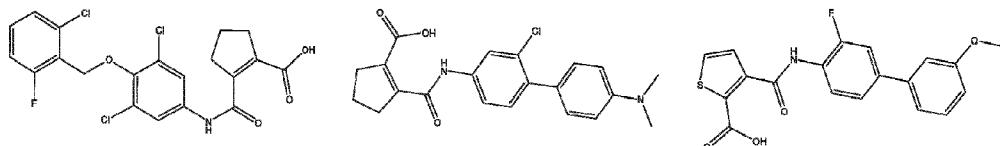
Se describen en el presente documento compuestos inhibidores de DHODH de fórmula general I, que no forman parte de la invención reivindicada, pero son útiles para entender la invención, en donde E es fenilo opcionalmente sustituido con R' y los otros restos son como se definen anteriormente.

20 Se describen en el presente documento compuestos inhibidores de DHODH de fórmula general I, que no forman parte de la invención reivindicada, pero son útiles para entender la invención, en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido con R' y los otros restos son como se definen anteriormente.

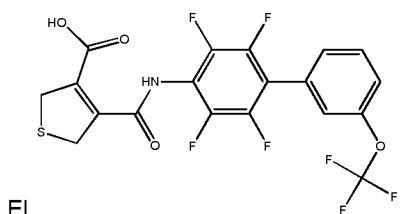
Se describen en el presente documento compuestos inhibidores de DHODH representados en la siguiente lista*, que no forman parte de la invención reivindicada, pero son útiles para entender la invención.

25 Se describen en el presente documento compuestos inhibidores de DHODH representados en la siguiente lista*, que no forman parte de la invención reivindicada, pero son útiles para entender la invención.



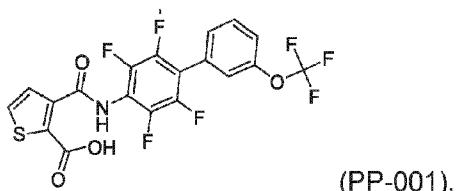


y



5

La realización según la invención es el compuesto inhibidor de DHODH para usar como se describe más arriba, en donde el compuesto es



(PP-001).

10 PP-001 (ácido 3-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-tiofeno-2-carboxílico) posee actividad antiviral pronunciada.

Leflunomida (5-metil-N-[4-(trifluorometil)fenil]-isoxazol-4-carboxamida) es un fármaco antirreumático inmunosupresor modificador de la enfermedad (DMARD) usado en la artritis reumatoide y la artritis psoriásica activa de moderada a grave.

Teriflunomida ((2Z)-2-ciano-3-hidroxi-N-[4-(trifluorometil)fenil]but-2-enamida) es el metabolito activo de leflunomida, un agente modificador de la enfermedad usado en el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM).

15 Brequinar (sal de sodio del ácido 6-fluoro-2-(2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-3-metil-4-quinolina-carboxílico) se desarrolló originalmente como un agente antiproliferativo para el tratamiento del cáncer.

Se ha mostrado que vidofludimus (ácido 2-(3-fluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico es activo en los modelos de artritis, esclerosis múltiple, psoriasis y lupus eritematoso sistémico en roedores. Se ha mostrado que es activo en dos estudios en fase clínica para tratar la artritis reumatoide (AR) y la enfermedad inflamatoria intestinal (EI).

20 Los inhibidores de DHODH adicionales se describen, por ejemplo, en las publicaciones internacionales WO2004056747, WO2004056797, WO2009021696 y WO2011138665.

A menos que se especifique de otro modo, el término alquilo, cuando se usa solo o en combinación con otros grupos o átomos, se refiere a una cadena saturada lineal o ramificada que consiste solamente en 1 a 6 átomos de carbono sustituidos con hidrógeno, e incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, 1-metilpropilo, isobutilo, t-butilo, 2,2-dimetilbutilo, n-pentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, n-hexilo y similares.

25 A menos que se especifique de otro modo, el término alquinilo se refiere a una cadena parcialmente insaturada, lineal o ramificada, que consiste solamente en 2 a 6 átomos de carbono sustituidos con hidrógeno que contiene al menos un doble enlace e incluye vinilo, alilo, 2-metilprop-1-enilo, but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, buta-1,3-dienilo, penta-1,3-dienilo, penta-2,4-dienilo, 2-metilbut-1-enilo, 2-metilpent-1-enilo, 4-metilpent-1-enilo, 4-metilpent-2-enilo, 2-metilpent-2-enilo, 4-metilpenta-1,3-dienilo, hexen-1-ilo y similares.

30 A menos que se especifique de otro modo, el término alquinilo se refiere a una cadena parcialmente insaturada, lineal o

ramificada, que consiste solamente en 2 a 8 átomos de carbono sustituidos con hidrógeno que contiene al menos un triple enlace e incluye etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 2-metilprop-1-inilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1,3-butadiinilo, 3-metilbut-1-inilo, 4-metilbut-1-inilo, 4-metilbut-2-inilo, 2-metilbut-1-inilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1,3-pentadiinilo, 1,4-pentadiinilo, 3-metilpent-1-inilo, 4-metilpent-2-inilo, 4-metilpent-2-inilo, 1-hexinilo, y similares.

- 5 A menos que se especifique de otro modo, el término cicloalquilo, cuando se usa solo o en combinación con otros grupos o átomos, se refiere a un anillo saturado o insaturado que consiste solamente en 3 a 8 átomos de carbono, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes, apropiadamente de uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con fluoro, halógeno, O-alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄ sustituido con fluoro, NH₂, NH(alquilo), N(alquilo)₂, CO₂H, CO₂(alquilo), NO₂ y CN.
- 10 Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, cicloprenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo y similares.

Un grupo heterocicloalquilo indica un anillo de hidrocarburo monocíclico no aromático que contiene de tres a ocho átomos de carbono, preferiblemente de cuatro a ocho átomos de carbono, o un sistema anular de hidrocarburo bicíclico no aromático que contiene de siete a diez átomos de carbono, preferiblemente de ocho a diez átomos de carbono, en donde en el grupo heterocicloalquilo uno o más de los átomos de carbono en el anillo o en el sistema anular de hidrocarburo está reemplazado por un grupo seleccionado del grupo -N(R^a), -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-; en donde el grupo heterocicloalquilo opcionalmente comprende una o más dobles enlaces, y en donde el grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos R' como se definió antes, y en donde en el grupo heterocicloalquilo uno o dos grupos metileno pueden estar reemplazados por un grupo C=O o C=NR^a.

- 20 Ejemplos no limitativos del grupo heterocicloalquilo son azepan-1-ilo, piperidinilo, en particular piperidin-1-il y piperidin-4-ilo, piperazinilo, en particular N-piperazinilo y 1-alquilpiperazin-4-ilo, morfolin-4-ilo, tetrahidrofuraniilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiофeno, sulfolanilo, sulfolenilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, oxazolidinilo, oxazolidinonilo, en donde en los grupos mencionados antes uno o más de los átomos de hidrógeno está reemplazados por un resto R^a como se definió antes.
- 25 A menos que se especifique de otro modo, el término arilo se refiere a un grupo aromático mono- o bicíclico que contiene de 6 a 14 átomos de carbono que puede estar opcionalmente condensado con un anillo carbocíclico total o parcialmente saturado o insaturado y que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes iguales o diferentes, apropiadamente de uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con fluoro, halógeno, O-alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄ sustituido con fluoro, NH₂, NH(alquilo), N(alquilo)₂, CO₂H, CO₂(alquilo), NO₂ y CN.
- 30 Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, indanilo y similares.

Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, dihidropirrolilo, pirrolidinilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, imidazolilo, pirazolilo, bencimidazolilo, imidazo(1,2-a)piridinilo, indazolilo, purinilo, pirrolo(2,3-c)piridinilo, pirrolo(3,2-c)piridinilo, pirrolo(2,3-b)piridinilo, pirazolo(1,5-a)piridinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, tiofenilo, dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, benzotiofenilo, benzoisotiofenilo, piridilo, piperidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolizinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piranilo, tetrahidropiranilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, cromenilo, morfolinilo, diazepinilo, benzodiazepinilo, y similares.

- 40 Un resto halógeno es cloro, bromo, flúor o yodo, siendo preferido el flúor.
- 45 Las enfermedades oculares son, por ejemplo, uveítis, neuritis óptica, neuritis retrobulbar, inflamación o malestar ocular o traumatismo causado por o asociado con el uso de lentes de contacto, inflamación ocular, síndrome del ojo seco, malestar o traumatismo causado por o asociado con cirugía refractiva, tales como, por ejemplo, queratotomía radial o queratotomía astigmática, degeneración macular, blefaritis, una enfermedad o trastorno del nervio óptico, tales como por ejemplo papiledema o afección por conjuntivitis, tal como por ejemplo conjuntivitis alérgica, ojo rosado, conjuntivitis papilar gigante, conjuntivitis infecciosa o conjuntivitis química.

La uveítis es una enfermedad inflamatoria y crónica del ojo que afecta a la úvea, la capa media, pigmentada del ojo. La úvea comprende tres partes: el iris (responsable del color), el cuerpo ciliar (positionado detrás del iris y responsable de la lubricación del ojo) y la coroides (tejido de recubrimiento vascular debajo de la retina). Además de los corticosteroides y los inmunosupresores, no se encuentra actualmente tratamiento disponible para tales enfermedades. Se sabe que ambas clases de fármacos causan efectos secundarios graves cuando se usan durante un período de tiempo prolongado, necesario para tratar la uveítis crónica. Dichos efectos secundarios incluyen osteoporosis, aumento extremo de peso, diabetes, etc. La uveítis autoinmunitaria está asociada con la respuesta inmunológica de las células T auxiliares (Th1 y Th17) a las proteínas de reactividad cruzada o de la retina humana. Estas células T auxiliares autorreactivas migran y se infiltran en el ojo y son la causa principal de la inflamación del ojo. Se ha mostrado en modelos animales y en seres humanos que la neutralización de estas células T desreguladas (citoquinas distintivas: IFN-γ para Th1 e IL-17 para Th17) conduce a una mejora de la uveítis clínica.

Algunos inhibidores de DHODH conocidos ya se usan para tratar las enfermedades inflamatorias, p. ej., Arava® para tratar la artritis reumatoide o Aubagio® para tratar la esclerosis múltiple. Sin embargo, dichas medicaciones se proporcionan como comprimidos o como inyecciones intravenosas y aumentan su actividad terapéutica al tener un efecto sistémico en todo el cuerpo. Fang CB et al. (2013) también han mostrado anteriormente que la administración sistémica del inhibidor de DHODH leflunomida es útil para tratar la uveítis autoinmunitaria experimental en un modelo de rata. Sin embargo, debido a la barrera hematoocular, son necesarios niveles sistémicos en sangre muy altos de leflunomida para alcanzar los niveles terapéuticamente eficientes de fármaco en el ojo. Dichos niveles altos en sangre de un fármaco inmunosupresor pueden producir efectos secundarios sistémicos inadecuados cuando se trata una enfermedad ocular.

Los autores de la invención encontraron de manera sorprendente que el compuesto inhibidor de DHODH PP-001 es altamente eficaz y bien tolerado cuando se usa para tratar enfermedades oculares mediante la administración local en el ojo.

Por lo tanto, una realización adicional de la invención se refiere al compuesto inhibidor de DHODH PP-001 para usar en el tratamiento de la uveítis.

La forma más común de conjuntivitis es causada por una infección adenoviral. Este tipo de conjuntivitis también se puede extender para afectar a la córnea (queratitis), y puede persistir durante varias semanas y producir visión borrosa. Dado que la enfermedad con frecuencia es de naturaleza epidémica, se denomina queratoconjuntivitis epidémica, la QCE es una forma grave y contagiosa de conjuntivitis (conjuntiva y córnea). Un brote reciente de conjuntivitis adenoviral en el norte de Alemania en diciembre de 2012 fue un tema importante en las noticias diarias. Se cree que la mayoría de los casos de QCE son causados por una especie selecta de adenovirus, que incluye Ad8, Ad19 y Ad37.

Por lo tanto, una realización adicional de la invención se refiere al compuesto inhibidor de DHODH PP-001 para usar en el tratamiento de la conjuntivitis.

Los adenovirus son conocidos por causar infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, diversas variedades de conjuntivitis virales (incluyendo la queratoconjuntivitis), así como gastroenteritis y quistes hemorrágicos, aunque solo ciertos serotipos se asocian con cada una. Con respecto a las infecciones oculares, los adenovirus presentan un riesgo serio para la salud pública y son responsables de 65 a 90% de la conjuntivitis viral y de 15 a 70% de todos los casos de conjuntivitis infecciosa en todo el mundo.

Por lo tanto, una realización adicional de la invención se refiere al compuesto inhibidor de DHODH PP-001 para usar en el tratamiento de una enfermedad ocular causada por un adenovirus.

La queratoconjuntivitis seca (QCS), también llamada queratitis seca, xeroftalmia o síndrome del ojo seco (SOS), es una enfermedad ocular causada por sequedad ocular, la cual, a su vez, es causada o bien por una reducción en la producción de lágrimas o por un aumento en la evaporación de la película lagrimal. Se encuentra en los seres humanos y en algunos animales. La QCS es la enfermedad ocular más común, que afecta al 5-6% de la población.

Por lo tanto, una realización adicional de la invención se refiere al compuesto inhibidor de DHODH PP-001 para usar en el tratamiento del síndrome del ojo seco.

La degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) es una afección médica que normalmente afecta a adultos de mayor edad y produce la pérdida de visión en el centro del campo visual (la mácula) debido al daño a la retina. Ocurre en las formas "seca" y "húmeda". Es una causa mayor de ceguera y de deterioro visual en adultos de mayor edad (>50 años). En la forma húmeda (DMRE húmeda), la cual es más grave, crecen vasos sanguíneos desde la coroides detrás de la retina, y la retina puede desprendérse. La DMRE húmeda tiene una prevalencia de aproximadamente el 1,5% entre la población.

Por lo tanto, una realización adicional de la invención se refiere al compuesto inhibidor de DHODH PP-001 para usar en el

tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad.

Se describen en el presente documento compuestos inhibidores de DHODH, que no forman parte de la invención reivindicada, pero que son útiles para entender la invención, que se administran a un sujeto en una cantidad terapéuticamente eficaz.

5 Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" puede ser cualquier sujeto, singular o plural, que incluye, pero no se limita a, seres humanos y animales, p. ej., mamíferos o aves, específicamente caballos, aves de corral, cerdos, ganado, roedores y mascotas. Dichos sujetos pueden ser sujetos sanos o cualquier sujeto que sufra o vaya a sufrir una enfermedad ocular.

10 Como se usan en el presente documento, las expresiones "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" se refieren a la cantidad de fármaco requerido para conferir un beneficio biológico o significativo al sujeto, tal como la respuesta biológica o médica o la mejora buscada por un médico u otro profesional de la salud. En un aspecto, las expresiones "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" pretenden significar la cantidad de fármaco que producirá una mejora biológicamente significativa en el trastorno, el síntoma o la enfermedad ocular del sujeto. Se prefieren las dosis que presentan índices terapéuticos grandes. Las cantidades eficaces pueden variar, como lo reconocen los expertos en la técnica, dependiendo, por ejemplo, de la vía de administración, la forma farmacéutica, la inclusión de agentes activos adicionales, así como de la edad, el peso, la sensibilidad y la salud del sujeto.

15 El régimen de tratamiento para la enfermedad ocular puede variar dependiendo de las necesidades particulares del sujeto. Por ejemplo, la dosis y la frecuencia de administración del compuesto inhibidor de DHODH pueden depender en parte de la edad del sujeto y de la gravedad de la enfermedad ocular y la vía de administración. A modo de ilustración no limitativa, el inhibidor de DHODH puede aplicarse en forma tópica (p. ej., en forma de colirio) entre una vez al día y hasta ocho veces al día. Algunos pacientes pueden beneficiarse de la aplicación regular de la formulación, tal como durante al menos aproximadamente 3 días, en otro aspecto al menos aproximadamente 10 días, en un aspecto adicional durante al menos aproximadamente 1 mes e incluso en otro aspecto al menos durante aproximadamente 3 meses. Puede usarse si se desea un régimen de tratamiento más corto o más largo.

20 25 A modo de ilustración no limitante, el inhibidor de DHODH también puede aplicarse en el ojo, p. ej., como inyección o implante intravítreo. En contraste con colirios tópicos, las inyecciones se aplican significativamente con menos frecuencia.

30 Las enfermedades de los segmentos posteriores del ojo con frecuencia son intratables, y se desea ansiosamente un desarrollo de una terapia farmacológica eficaz. Sin embargo, los fármacos apenas se administran en los segmentos posteriores del ojo. Incluso si los fármacos se administran en los segmentos posteriores del ojo, es muy difícil mantener una concentración del fármaco en esos tejidos.

35 Se intentan la inyección intravenosa, la administración oral o una inyección intravítreas para administrar los fármacos para las enfermedades de los segmentos posteriores del ojo. Sin embargo, la inyección intravenosa y la administración oral pueden administrar solo una cantidad muy pequeña de fármacos a los segmentos posteriores del ojo que son los sitios objetivo, y algunas veces producen las acciones sistémicas fuertes inesperadas (efectos secundarios) de los fármacos.

40 45 50 En el caso de la inyección intravítreas, dado que el fármaco se inyecta directamente en el ojo, la cantidad de fármaco que debe administrarse a los segmentos posteriores del ojo es mayor que las de la inyección intravenosa y la administración oral.

55 De manera ideal, una formulación para las inyecciones intravítreas libera el fármaco continuamente durante un período más prolongado de tiempo a una velocidad de liberación que asegure la concentración terapéutica continua en el sitio deseado de acción del inhibidor de DHODH. Algunos ejemplos de dichas formulaciones son las nanoesferas de PLGA o las microesferas de PLGA. En dichas formulaciones, el inhibidor de DHODH se incrusta en pequeñas esferas de polímeros de PLGA y se libera lentamente dentro del ojo mientras el PLGA se degrada. Dependiendo de la relación de ácido láctico y ácido glicólico y el grado de reticulación del polímero y dependiendo del procedimiento de fabricación de las esferas, el fármaco completo puede liberarse en el espacio de 1 semana a 1 mes, preferiblemente en el espacio de 6 meses y más preferiblemente en el espacio de 12 meses o períodos más prolongados. Una liberación lenta de las cantidades terapéuticamente activas del inhibidor de DHODH de la formulación después de la inyección intravítreas apunta a reducir los intervalos entre las inyecciones individuales en el ojo. Resultados similares pueden obtenerse con los implantes.

60 El principio activo de la invención (p. ej., el compuesto inhibidor de DHODH PP-001) puede combinarse con excipientes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente matrices de liberación prolongada, tales como polímeros biodegradables, para formar una composición farmacéutica.

65 El principio activo de la invención puede administrarse localmente en los ojos de los sujetos que se van a tratar para evitar los efectos secundarios negativos potenciales de la administración en la circulación sistémica.

- Por consiguiente, la composición farmacéutica de la invención está formulada para la administración por vía ocular local tal como inyecciones intravítreas, tópicas, periocular (subconjuntival, peribulbar, laterobulbar, retrobulbar, subtenoniana, supracoroidea), implantes intra o perioculares (intraesclerótica, periesclerótica, epiesclerótica), implantes intravítreos o implantes supracoroideos o partículas o composición polimérica, o cualquier sistema de liberación tales como emulsiones, 5 implantes o comprimidos no biodegradables o degradables, minibombas o cualquier formulación tópica.
- Preferiblemente, la composición farmacéutica contiene vehículos que son farmacéuticamente aceptables para una formulación que puede ser inyectada en el ojo. Estas pueden ser soluciones isotónicas, estériles, salinas (fósfato de sodio y monosodio, cloruro de sodio, potasio, calcio o magnesio y similares, o mezclas de dichas sales), o composiciones anhidras, especialmente liofilizadas, que tras la adición, dependiendo del caso, de agua esterilizada o solución salina 10 fisiológica, permiten la constitución de soluciones inyectables.
- Las composiciones farmacéuticas apropiadas para uso inyectable en el ojo incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles; formulaciones que incluyen aceite de sésamo, aceite de cacahuete o propileneglicol acuoso; y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe 15 ser estéril y debe ser fluida hasta el punto de que exista jeringabilidad. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y puede conservarse frente a la acción contaminante de los microorganismos tales como bacterias, virus y hongos.
- Las soluciones que comprenden el compuesto inhibidor de DHODH PP-001 de la invención como base libre o sales farmacológicamente aceptables pueden prepararse en agua mezclada apropiadamente con un tensioactivo, tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los 20 mismos, y en aceites. En las condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.
- El vehículo también puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propileneglicol y polietilenglicol líquido, y similares), sus mezclas apropiadas y aceites vegetales. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partículas requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de agentes tensioactivos. 25 La prevención de la acción de microorganismos puede lograrse mediante varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorbutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, cloruro de benzalconio y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las 30 composiciones inyectables puede lograrse mediante la utilización en las composiciones de los agentes retardantes de la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.
- Las soluciones inyectables estériles para los ojos se preparan mediante la incorporación de los principios activos de la invención en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con varios de los otros ingredientes mencionados con anterioridad, según se requiera, seguido de esterilización filtrada. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación de varios principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de aquellos mencionados con anterioridad. En el caso de los polvos estériles para la 35 preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son las técnicas de secado al vacío y liofilización, las cuales producen un polvo de principio activo más cualquier ingrediente deseado adicional de una de sus soluciones previamente filtradas en forma estéril.
- Tras la formulación, las soluciones se administrarán en un modo compatible con la formulación farmacéutica y en una 40 cantidad tal que sea terapéuticamente eficaz. Las formulaciones se administran fácilmente en una variedad de formas farmacéuticas, tales como el tipo de las soluciones inyectables descritas más arriba, pero pueden emplearse también cápsulas de liberación de fármaco y similares.
- El principio activo también puede administrarse directamente en el ojo mediante inyección en el tejido ocular tal como inyecciones periocular, conjuntival, subtenoniana, intracameral, intravítreas, intraocular, subretiniana, subconjuntival, 45 retrobulbar, supracoroidea o intracanalicular; mediante la aplicación directa al ojo usando un catéter u otro dispositivo de colocación tal como un pelet retiniano, inserto intraocular, suppositorio o un implante que comprende un material poroso, no poroso o gelatinoso; mediante colirios o pomadas tópicas; o mediante un dispositivo de liberación lenta en el fondo de saco o implantado adyacente a la esclerótica (transesclerótico) o en la esclerótica (intraesclerótico) o supracoroideo o dentro del ojo. La inyección intracameral puede ser a través de la córnea en la cámara anterior para permitir que el agente 50 alcance la red trabecular. La inyección intracanalicular puede ser en los canales colectores venosos que drenan el canal de Schlemm o en el canal de Schlemm.
- Para administración oftálmica, el principio activo puede combinarse con conservantes oftalmológicamente aceptables, codisolventes, tensioactivos, mejoradores de la viscosidad, mejoradores de penetración, tampones, cloruro de sodio o agua para formar una suspensión o solución oftálmica estéril acuosa. Las formulaciones en solución pueden prepararse

mediante la disolución del principio activo en un tampón acuoso isotópicamente aceptable. Además, la solución puede incluir un tensioactivo aceptable para ayudar a la disolución del principio activo. Los agentes formadores de viscosidad, tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, ácido hialurónico o similares, pueden añadirse a las composiciones de la presente invención para mejorar la retención del compuesto.

5 Con el fin de preparar una formulación de una pomada oftálmica estéril, el principio activo se combina con un conservante en un vehículo apropiado, tal como aceite mineral, lanolina líquida o vaselina. Las formulaciones oftálmicas estériles en gel pueden prepararse mediante la suspensión del principio activo en una base hidrofílica preparada a partir de la combinación de, por ejemplo, CARBOPOL®-940 (BF Goodrich, Charlotte, NC), o similares, de acuerdo con métodos

10 conocidos en la técnica. VISCOAT® (Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, TX) puede usarse para inyección intraocular, por ejemplo. Otras composiciones de la presente invención pueden contener agentes mejoradores de la penetración tales como cremophor y TWEEN® 80 (monolaurato de sorbitán polioxietilenado, Sigma Aldrich, St. Louis, MO), en el caso de que el principio activo sea menos penetrante en el ojo.

15 En una realización particular, la composición farmacéutica de la invención es una formulación de gotas oftálmicas. El colirio se proporciona en cualquier formulación generalmente usada, por ejemplo, en la forma de un colirio acuoso tal como una solución acuosa de colirio, suspensión acuosa de colirio, solución viscosa de colirio, solución solubilizada de colirio y similares, o en la forma de un colirio no acuoso tal como una solución no acuosa de colirio, una suspensión no acuosa de colirio y similares. Cuando la composición de la presente invención se prepara como un colirio acuoso, preferiblemente contiene un aditivo que normalmente se usa en un colirio acuoso. Los ejemplos de dicho aditivo incluyen conservantes, 20 agentes isotónicos, agentes de tamponamiento, estabilizantes, reguladores del pH, o similares.

En otra realización particular, el principio activo de la invención se administra mediante un implante ocular biodegradable.

Los implantes pueden formarse en una forma tal que el principio activo se distribuya o se disperse de manera homogénea a través de la matriz polimérica biodegradable. Además, los implantes pueden formarse para liberar el principio activo en una región ocular del ojo durante varios períodos de tiempo. Por lo tanto, el principio activo puede liberarse de los implantes hechos según la presente invención durante un período de tiempo de, por ejemplo, 30-200 días.

El principio activo puede comprender de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% en peso del implante. En una variación, el agente es de aproximadamente 40% a aproximadamente 80% en peso del implante. En una variación preferida, el agente comprende aproximadamente 60% en peso del implante.

30 En una realización particular, el principio activo puede dispersarse de manera homogénea en el polímero biodegradable del implante. El implante puede realizarse, por ejemplo, mediante un método de extrusión secuencial o doble. La selección del polímero biodegradable usado puede variar con la cinética de liberación deseada, la tolerancia del sujeto, la naturaleza de la enfermedad que se va a tratar y similares. Las características del polímero que se consideran incluyen, pero no se limitan a, la biocompatibilidad y la biodegradabilidad en el sitio del implante, la compatibilidad con el principio activo de interés y las temperaturas de procesamiento. La matriz polimérica biodegradable normalmente comprende al menos 35 aproximadamente 10, al menos aproximadamente 20, al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 40, al menos aproximadamente 50, al menos aproximadamente 60, al menos aproximadamente 70, al menos aproximadamente 80 o al menos aproximadamente 90 por ciento en peso del implante. En una variación, la matriz polimérica biodegradable comprende aproximadamente de 40% a 50% en peso del implante.

40 Los polímeros biodegradables que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, polímeros hechos de monómeros tales como ésteres o éteres orgánicos, que cuando se degradan dan como resultado productos de degradación fisiológicamente aceptables. También pueden usarse anhídridos, amidas, ortoésteres, o similares, solos o en combinación con otros monómeros. Los polímeros son en general polímeros de condensación. Los polímeros pueden estar reticulados o no reticulados. Si están reticulados, normalmente no están más que levemente reticulados, y están menos de 5% reticulados, normalmente menos de 1% reticulados. Son de particular interés los polímeros de ácidos carboxílicos hidroxialifáticos, ya sea homo o copolímeros, y polisacáridos. Se incluyen entre los poliésteres de interés los homo o copolímeros de ácido D-láctico, ácido L-láctico, ácido láctico racémico, ácido glicólico, caprolactona y combinaciones de los mismos. Los copolímeros de ácido glicólico y láctico son de particular interés, donde la velocidad de degradación se controla por la relación de ácido glicólico a ácido láctico. El porcentaje de cada monómero en el copolímero de ácido polí(láctico-co-glicólico) (PLGA) puede ser de 0-100%, aproximadamente 15-85%, aproximadamente 25-75%, o aproximadamente 35-65%. En ciertas variaciones, se usan copolímeros de PLGA 25/75 y/o PLGA 50/50. En otras variaciones, los copolímeros de PLGA se usan junto con copolímeros de polilactida o poliuretanos.

45 Pueden emplearse otros agentes en la formulación para una variedad de fines. Por ejemplo, pueden emplearse agentes de tamponamiento y conservantes. Los conservantes que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, bisulfito de sodio, bisulfato de sodio, tiosulfato de sodio, cloruro de benzalconio, clorbutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, nitrato

fenilmercúrico, metilparabeno, polialcohol vinílico) y alcohol feniletílico. Los ejemplos de agentes de tamponamiento que pueden emplearse incluyen, pero no se limitan a, carbonato de sodio, borato de sodio, fosfato de sodio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, y similares, según lo aprobado por la FDA para la vía de administración deseada. Los electrolitos tales como cloruro de sodio y cloruro de potasio también pueden incluirse en la formulación.

- 5 La formulación según la invención puede comprender, además, un agente antiflogístico o antibiótico como azitromicina, específicamente un agente con propiedades antiinflamatorias adicionales, específicamente antagonistas de histamina o fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

La formulación de la invención también puede formularse como formulación de depósito que proporciona administración continua o prolongada.

- 10 Según una realización adicional de la invención, la formulación puede usarse en la prevención de la recurrencia de infecciones oculares en un sujeto.

Según una realización adicional de la invención, la formulación puede usarse en la prevención de la recurrencia de inflamaciones oculares en un sujeto.

Preferiblemente, las formulaciones de la presente invención son estables en un amplio intervalo de temperaturas.

- 15 La invención también proporciona que la formulación pueda envasarse en un envase herméticamente sellado tal como una ampolla o sobre que indique la cantidad de la formulación.

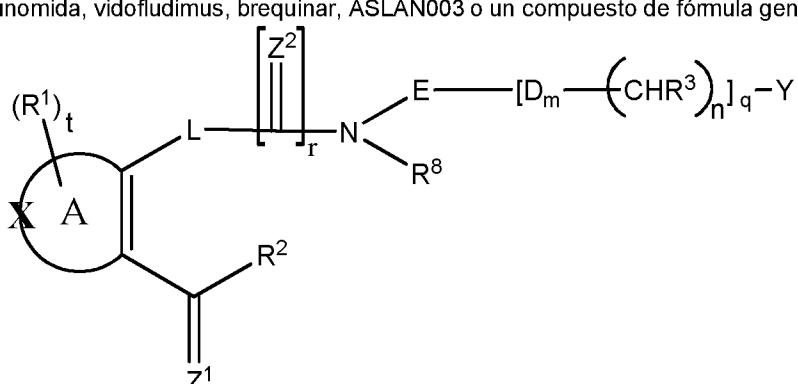
En una realización, la formulación se suministra como un líquido, en otra realización, como un polvo liofilizado esterilizado seco o un concentrado exento de agua, o como nano o microesferas secas o estériles de copolímeros de PLGA que contienen el fármaco en un envase sellado herméticamente y puede reconstituirse, p. ej., con agua o solución salina hasta la concentración apropiada para administración a un sujeto.

- 20 En una realización alternativa, la composición se suministra en forma líquida en un envase herméticamente sellado que indica la cantidad y la concentración de la composición.

Se describen en el presente documento los siguientes puntos: que no forman parte de la invención reivindicada, pero son útiles para entender la invención,

- 25 Un compuesto inhibidor de DHODH (distinto del compuesto PP-001) para usar en la administración local de fármaco en un método para tratar una enfermedad ocular.

El compuesto para usar según el punto 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en leflunomida, teriflunomida, vidofludimus, brequinar, ASLAN003 o un compuesto de fórmula general I,



30 *

, que no forman parte de la invención reivindicada, pero son útiles para entender la invención,

**(distinto del compuesto PP-001) en donde A es un anillo de hidrocarburo aromático o no aromático de 5 o 6 miembros en donde opcionalmente uno o más de los átomos de carbono están reemplazados por un grupo X, en donde X se selecciona independientemente del grupo que consiste en S, O, N, NR⁴, SO₂ y SO; L es un enlace simple o NH;

- 35 D es O, S, SO₂, NR⁴ o CH₂;

Z¹ es O, S o NR⁵;

Z² es O, S o NR⁵;

5 **R¹** representa independientemente H, halógeno, haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, haloalcaniloxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, -CO₂R", -SO₃H, -OH, -CONR²R", -CR²O, -SO₂-NR²R", -NO₂, -SO₂-R", -SO-R*, -CN, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alcaniltio, alqueniltio, alquiniltio, arilo, -NR"-CO₂-R", -NR"-CO-R*, -NR"-SO₂-R", -O-CO-R*, -O-CO₂-R*, -O-CO-NR²R", cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcanilamino, alquenilamino, alquinilamino, hidroxialcanilamino, hidroxialquenilamino, hidroxialquinilamino, -SH, heteroarilo, alcanilo, alquenilo o alquinilo;

10 10 **R^{*}** representa independientemente H, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aminoalcanilo, aminoalquenilo, aminoalquinilo, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, -OH, -SH, alcaniltio, alqueniltio, alquiniltio, hidroxialcanilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, haloalcaniloxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, arilo o heteroarilo;

R' representa independientemente H, -CO₂R", -CONR²R", -CR²O, -SO₂NR",

15 15 **R"-CO-haloalcanilo**, haloalquenilo, haloalquinilo, -NO₂, -NR"-SO₂-haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, -NR"-SO₂-alcanilo, -NR"-SO₂-alquenilo, -NR"-SO₂-alquinilo, -SO₂-alcanilo, -SO₂-alquenilo, -SO₂-alquinilo, -NR"-CO-alcanilo, -NR"-CO-alquenilo, -NR"-CO-alquinilo, -CN, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aminoalcanilo, aminoalquenilo, aminoalquinilo, alcanilamino, alquenilamino, alquinilamino, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalquilo, -OH, -SH, alcaniltio, alqueniltio, alquiniltio, hidroxialcanilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, hidroxialcanilamino, hidroxialquenilamino, hidroxialquinilamino, halógeno, haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, haloalcaniloxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, arilo, aralquilo o heteroarilo;

20 **R"** representa independientemente hidrógeno, haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, hidroxialcanilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aminoalcanilo, aminoalquenilo o aminoalquinilo;

R''' representa independientemente H o alcanilo;

25 **R²** es H o OR⁶, NHR⁷, NR⁷OR⁷; o R² junto con el átomo de nitrógeno que está unido a R⁸ forma un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, preferiblemente de 5 o 6 miembros en donde R² es -[CH₂]_s y R⁸ está ausente;

30 **R³** es H, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, -O-arilo; -O-cicloalquilo, -O-heterocicloalquilo, halógeno, aminoalcanilo, aminoalquenilo, aminoalquinilo, alcanilamino, alquenilamino, alquinilamino, hidroxilamino, hidroxilalcanilo, hidroxilalquenilo, hidroxilalquinilo, haloalcaniloxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, heteroarilo, alcaniltio, alqueniltio, alquiniltio, -S-arilo; -S-cicloalquilo, -S-heterocicloalquilo, aralquilo, haloalcanilo, haloalquenilo o haloalquinilo;

R⁴ es H, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

R⁵ es H, OH, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, O-arilo, alcanilo, alquenilo, alquinilo o arilo;

35 **R⁶** es H, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcaniloxialcanilo, alcaniloxialquenilo, alcaniloxialquinilo, alqueniloxialcanilo, alqueniloxialquenilo, alqueniloxialquinilo, alquiniloxialcanilo, alquiniloxialquenilo, alquiniloxialquinilo, acilalcanilo, (aciloxi)alcanilo, (aciloxi)alquenilo, (aciloxi)alquinil-acilo, diéster de (aciloxi)alcanilo no simétrico, diéster de (aciloxi)alquenilo no simétrico, diéster de (aciloxi)alquinilo no simétrico, o dialcanilfosfato, dialquenilfosfato o dialquinilfosfato;

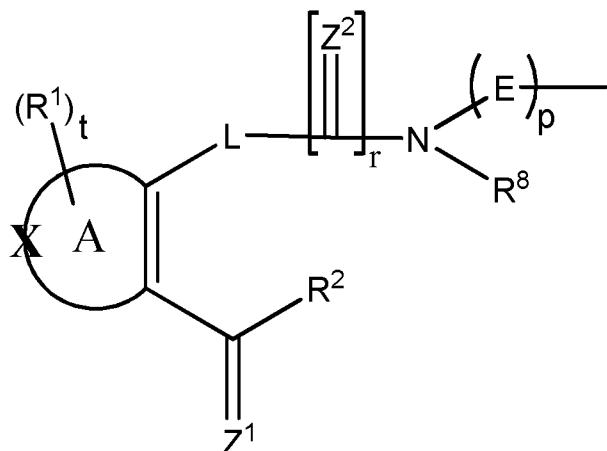
40 **R⁷** es H, OH, alcanilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, -O-arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -O-cicloalquilo, o -O-heterocicloalquilo;

R⁸ es H, alcanilo, alquenilo o alquinilo;

45 **E** es un grupo alcanilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo o un sistema anular condensado bi o trícíclico en donde un anillo de fenilo está condensado con uno o dos anillos de cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclicos o un anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo bicíclico, o en donde dos anillos de fenilo están condensados con un anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclico, en donde los anillos de cicloalquilo y heterocicloalquilo monocíclicos y bicíclicos son como se definen en el presente documento, y en donde todos los grupos antes mencionados pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R';

Y es H, halógeno, grupo haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, haloalcaniloxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, alcanilo,

alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo o un sistema anular bi o tricíclico condensado en donde un anillo de fenilo está condensado con uno o dos anillos cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclicos o un anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo bicíclico, o en donde dos anillos de fenilo están condensados con un anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclico, y en donde todos los grupos antes mencionados pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R¹, o Y es



en donde R¹, X, A, Z¹, Z², R⁸, R², E y p son como se definen en el presente documento;

m es 0 o 1;

n es 0 o 1;

10 p es 0 o 1;

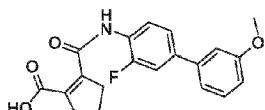
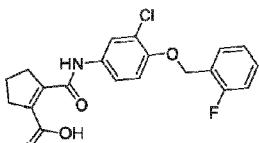
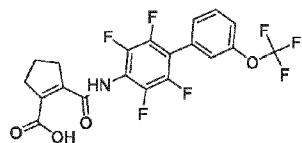
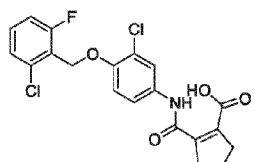
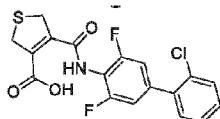
q es 0 o 1;

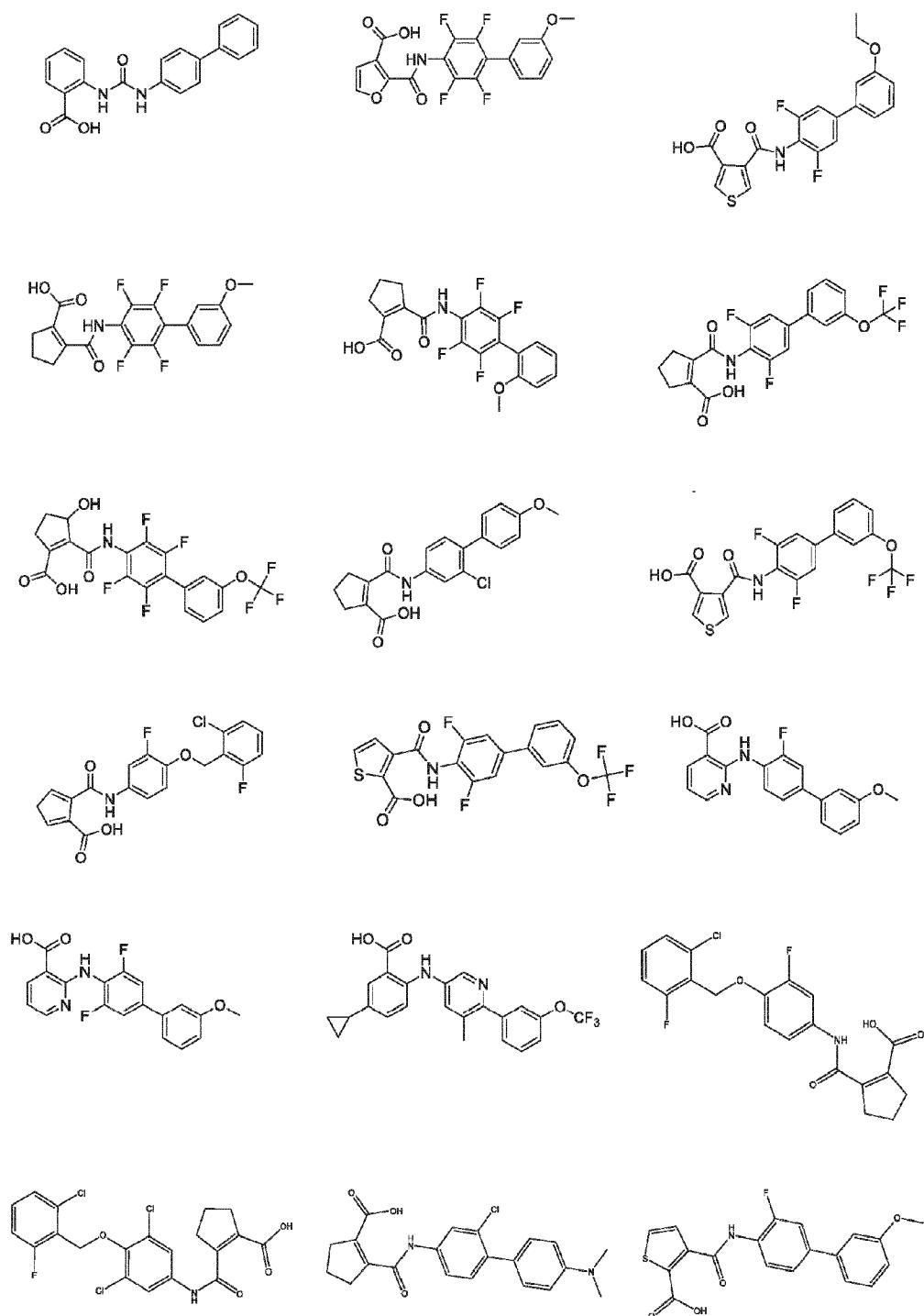
r es 0 o 1;

s es de 0 a 2; y

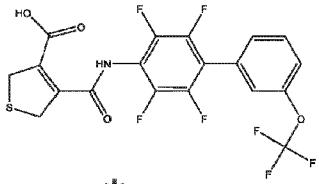
t es de 0 a 3.

15 El compuesto para usar según el punto 2, en donde el compuesto se selecciona de la siguiente lista:



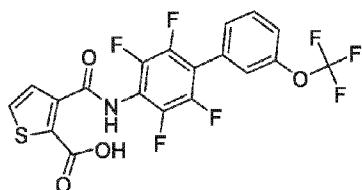


y



La invención comprende además los siguientes puntos:

1. Un compuesto inhibidor de DHODH para usar en la administración local de fármacos en un método para tratar una enfermedad ocular, en donde el compuesto es



5

2. El compuesto para usar según el punto 1, en donde la enfermedad ocular es uveítis, neuritis óptica, neuritis retrobulbar, inflamación ocular o malestar o traumatismo causado por o asociado con el uso de lentes de contacto, inflamación ocular, malestar o traumatismo causado por o asociado con cirugía refractiva, blefaritis, una enfermedad o trastorno del nervio óptico, o una afección de conjuntivitis.

- 10 3. El compuesto para usar según el punto 2, en donde el sujeto sufre uveítis, ojo seco, degeneración macular relacionada con la edad (DMRA), conjuntivitis (ojos rosados), queratitis, queratoconjuntivitis, queratoconjuntivitis vernal (QCV), o queratoconjuntivitis atópica (QCA).

4. El compuesto para usar según el punto 3, en donde la enfermedad ocular es uveítis, ojo seco, degeneración macular relacionada con la edad (DMRA) o conjuntivitis,

- 15 5. El compuesto para usar según la reivindicación 4, en donde el sujeto sufre degeneración macular relacionada con la edad (DMRA),

6. El compuesto para usar según uno cualquiera de los puntos 1 a 5, en donde la enfermedad ocular es causada por un adenovirus.

- 20 7. El compuesto para usar según uno cualquiera de los puntos 1 a 6, en donde el compuesto inhibidor de DHODH se administra al sujeto en una cantidad terapéuticamente eficaz.

8. El compuesto para usar según uno cualquiera de los puntos 1 a 7, en donde el compuesto se administra al menos una vez al día.

- 25 9. El compuesto para usar según uno cualquiera de los puntos 1 a 7, en donde el compuesto se administra como una formulación de liberación lenta al menos una vez al mes, o al menos cada dos meses, o al menos cada tres meses, preferiblemente al menos cada seis meses.

10. El compuesto para usar según uno cualquiera de los puntos 1 a 7 en un método para tratar una enfermedad ocular mediante la inyección de dicho compuesto en el cuerpo vítreo con una frecuencia de inyecciones que no exceda una inyección al mes.

- 30 11. Una composición farmacéutica para usar en una administración por vía ocular local que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor de DHODH según el punto 1 para usar en el tratamiento de una enfermedad ocular.

12. La composición farmacéutica según el punto 11, que comprende el compuesto según el punto 1, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable para el mismo.

- 35 13. La composición farmacéutica según el punto 12, en donde el excipiente se selecciona del grupo de excipientes poliméricos hidrofílicos, agentes de tonicidad, tampones, azúcares tales como trehalosa, manosa, D-galactosa y lactosa, conservantes, codisolventes o antioxidantes,

- 5 14. La composición farmacéutica según uno cualquiera de los puntos 11 a 13, la cual está formulada para la administración por vía ocular local tal como inyecciones intravítreas, tópica, periocular (subconjuntival, peribulbar, laterobulbar, retrobulbar, subtenionana, supracoroidea), implantes intra o perioculares (intraescleróticos, periescleróticos, epiescleróticos), implantes intravítreos o implantes supracoroideos o partículas o composición polimérica, o cualquier sistema de liberación tales como emulsiones, implantes o comprimidos no biodegradables o degradables, minibombas o cualquier formulación tópica.
- A. La composición farmacéutica según uno cualquiera de los puntos 11 a 14, que es una formulación de colirio estéril, una suspensión, una emulsión, una formulación de microesferas o una solución estéril mediante inyección intravítreas.
- 10 15. Una formulación oftálmica de una composición farmacéutica para usar en una administración por vía ocular local según uno cualquiera de los puntos 11 a 15.
16. La formulación según el punto 16 como una formulación de colirio estéril o como una solución estéril para inyección intravítreas.
- 15 17. La formulación según el punto 16 o 17, en donde la frecuencia de administración es una vez al día o en el intervalo de aproximadamente una a aproximadamente ocho veces al día, una vez a la semana, una vez al mes, cada dos meses o cada tres meses o cada seis meses.
18. La formulación según uno cualquiera de los puntos 16 a 18, en donde una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto alcanza el segmento posterior del ojo.
- 20 Los ejemplos descritos en el presente documento son ilustrativos de la presente invención y no pretenden ser limitaciones de la misma. Se han descrito distintas realizaciones de la presente invención según la presente invención. Pueden realizarse muchas modificaciones y variaciones a las técnicas descritas e ilustradas en el presente documento sin alejarse del espíritu y del alcance de la invención. Por consiguiente, se debe entender que los ejemplos son solamente ilustrativos y no limitan el alcance de la invención.

Ejemplos

- 25 Los Ejemplos que siguen se exponen para ayudar en la comprensión de la invención pero no pretenden, y no debe considerarse que limitan el alcance de la invención de ninguna manera. Los Ejemplos no incluyen descripciones detalladas de los métodos convencionales, p. ej., clonación, transfección y los aspectos básicos de los métodos para sobreexpresar proteínas en células hospedantes microbianas. Dichos métodos son muy conocidos para los expertos en la técnica.

Ejemplo 1: Tolerabilidad local de las inyecciones intravítreas de PP-001.

- 30 La aplicación intraocular (= local) de los fármacos para la uveítis es un modo deseable de tratamiento para evitar el tratamiento sistémico, que con frecuencia tiene que cargar con efectos secundarios graves.

Para este fin, se inyectaron tres dosis distintas de PP-001, disueltas en solución salina tamponada con fosfato (PBS) y un control con vehículo con PBS solamente en la cámara posterior (= vítreo) de los ojos de las ratas. Los ojos (cámara anterior) se examinaron a diario con un oftalmoscopio y después de 8 días se terminó el experimento, y los ojos se procesaron para la histología (criosecciones).

Se anestesiaron 8 ratas de Lewis (de 7-8 semanas) usando 0,5 mg/kg de medetomidina s.c. Se aplicó anestesia tópica adicional de colirio de oxibuprocaína al 0,4%. Después de la inyección intraocular, se antagonizó la sedación con una inyección s.c. de 2,5 mg/kg de atipamezol.

40 Se inyectaron 10 µl de solución en el vítreo de ambos ojos con una aguja 30G, controlado bajo microscopio quirúrgico. La inyección perpendicular penetra la córnea y nunca debe tocar el cristalino o la retina. Después de la inyección se aplicó una pomada antibiótica en los ojos para evitar infecciones.

Se disolvió PP-001 en PBS y se aplicó por vía intravítreas en 3 concentraciones diferentes.

Designaciones de grupos:

Grupo 1, Rata 1-1 y 1-2: 10 µl de PBS (control vehículo)

45 Grupo 2, Rata 2-1 y 2-2: 10 µl de PP-001: 1,5 µg/ml

Grupo 3, Rata 3-1 y 3-2: 10 µl de PP-001: 15 µg/ml

Grupo 4, Rata 4-1 y 4-2: 10 µl de PP-001: 150 µg/ml

Todas las anomalías clínicamente visibles pudieron confirmarse por histología y se debieron a la inyección intraocular, sin importar la sustancia (PBS solamente o PP-001) o la dosis. Los hallazgos histológicos en la córnea y en la retina fueron solamente focales y pudieron asignarse a los sitios de inyección. Dado que no había diferencias entre el grupo al que se le inyectó vehículo y los grupos que habían recibido varias dosis de PP-001, y dado que 2 de 4 ojos de la dosis alta de PP-001 fueron completamente normales, se podría suponer que la aplicación intraocular de PP-001 no tiene efecto tóxico en los tejidos intraoculares. A partir de los resultados principales de los autores de la invención de la observación durante 8 días, se podría concluir que el PP-001 intraocular es seguro.

Ejemplo 2: Prevención de recaídas en el modelo de uveítis autoinmunitaria experimental en ratas mediante inyección intravítreo de PP-001.

La uveítis autoinmunitaria experimental (UAE) en ratas de Lewis es un modelo de la uveítis endógena humana. La enfermedad es mediada por linfocitos T CD4+ de los subtipos T auxiliar 1 (Th1) y Th17. En las ratas de Lewis, la enfermedad se indujo mediante la inmunización de los animales con antígenos retinianos tales como la proteína de unión al retinoide interfotorreceptor (IRBP). La IRBP también se considera un autoantígeno en seres humanos.

El péptido R14, un 23-mero de IRBP, es el epítopo más patogénico para las ratas de Lewis. La inmunización con estos péptidos emulsionados en adyuvante completo de Freund (CFA) conduce a inflamación grave de la cámara anterior de los ojos y destrucción de la arquitectura retiniana.

R14 causa una enfermedad de recaída-remisión con una aparición temprana (alrededor del día 7), el máximo de la UAE entre el día 10 al 14 y la remisión alrededor del día 17/18.

Se inmunizaron 20 ratas con 15 µg de péptido de IRBP R14 emulsionado en adyuvante completo de Freund. Después de la enfermedad primaria, se inyectó PP-001 por vía intravítreo el día 18 (6 µl = 3 µg de PP-001) en ambos ojos de 10 animales. Un ojo en este grupo se abandonó debido a la penetración del ojo durante la inyección.

10 animales recibieron 6 µl de PBS por vía intravítreo en ambos ojos como grupo de control. El grado clínico de inflamación en la cámara anterior se determinó a diario.

PP-001 redujo el número de recaídas en >50%.

Además, no solamente se inhibió el número de recaídas después de la administración del inhibidor de DHODH sino también el tiempo hasta la aparición de la primera recaída se retrasó en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo de placebo. La Fig. 1 muestra el porcentaje de recaídas después de tratamiento con una sola inyección intravítreo de placebo o PP-001.

Ejemplo 3: Inhibición de la neovascularización coroidea.

La neovascularización coroidea es una característica conocida de la uveítis posterior y una causa principal de la destrucción retiniana y pérdida de la visión. Para vigilar el efecto de PP-001 sobre la neovascularización, se usó el modelo de UAE en ratas de Lewis.

En las ratas de Lewis, la enfermedad se indujo mediante la inmunización de los animales con el antígeno retiniano PDSAg, un 14-mero derivado de S-Ag. La inmunización con ese péptido emulsionado en adyuvante completo de Freund (CFA) conduce a inflamación grave de la cámara anterior de los ojos y destrucción de la arquitectura retiniana y la neovascularización coroidea.

La inducción con PDSAg causa una enfermedad monofásica donde los primeros signos clínicos de inflamación se observan entre el día 8 y 12 después de la inmunización y alcanzan el pico de la enfermedad entre el día 14 y 18. La inflamación en la cámara anterior disminuye hasta el día 21 a 22 después de la inmunización. Los efectos a largo plazo tales como la neovascularización coroidea se observan en las etapas posteriores de la enfermedad después de que ha disminuido la inflamación de la cámara anterior. Se inmunizaron 18 ratas de Lewis con PDSAg. Empezando al comienzo de la enfermedad (día 9 después de la inmunización) se trataron 6 animales con PP-001 y se trataron 6 animales con control con vehículo. Empezando el día 15 (pico de la enfermedad) se trataron 6 animales adicionales con PP-001. Despues del día 25 el experimento se detuvo y se analizaron histológicamente 12 ojos para cada grupo de tratamiento para determinar la presencia de neovascularizaciones coroideas.

PP-001 redujo el número de neovascularizaciones coroideas en un factor de 3 ($p < 0,005$) cuando se inició el tratamiento al comienzo de la uveítis (día 9). Cuando el tratamiento empezó el día 15, PP-001 redujo el número medio de neovascularizaciones coroideas de 6 a 3 ($p < 0,05$).

Ejemplo 4: Análisis del efecto de PP-001 en la expresión de proteínas celulares del factor de crecimiento vascular endotelial en el modelo de UEA en ratas para uveítis.

Se inmunizaron las ratas con 25 µg del péptido respectivo como se describió previamente.

5 Después de 10 a 12 días se recogieron los ganglios linfáticos (LN) poplíteos, inguinales y paraaórticos, se estimularon las suspensiones celulares individuales con los péptidos antigenicos respectivos en una concentración final de RPMI1640 de 10 µg/ml, complementado con penicilina/estreptomicina, L-glutamina, aminoácidos esenciales y no esenciales (los 4 de PAA, Colebee, Alemania), MeOH 12,5 µM y suero de rata normal al 1%. Después de 3 días las células se expandieron en medio de cultivo complementado con medio de bazo condicionado al 10% (de células de bazo de rata estimuladas con concanavalina A) y suero fetal de ternero al 5% (FCS) durante 4 días.

10 Para la reestimulación, se incubaron 0,5 - 2 x 10⁶ células T/ml con timocitos de rata irradiados (8 Gy) (3-10 veces más que las células T) como células presentadoras de antígeno (APC) y 10 µg/ml de péptido antigenico específico en el medio de cultivo como se describe para la primera estimulación. Después de dos días de cultivo las células se expandieron con medio condicionado durante 5 días como se describe antes, seguido de otro ciclo de reestimulación y expansión.

15 Para determinar el efecto de PP-001 en la expresión de proteínas de citoquinas tales como VEGF *in vitro*, se añadió la sustancia de ensayo a los cultivos durante la primera, segunda y tercera estimulación con antígeno (estimulación primaria: 2 x 10⁶ células LN, no se necesita adición de células presentadoras de antígeno (APC); 2^a/3^a reestimulación: 0,5 x 10⁶ células T y 2,5 x 10⁶ timocitos irradiados por ml; 20 µg del respectivo péptido antigenico/ml). Se añadió PP-001 disuelto en DMSO en las concentraciones finales de 3 µM, 10 µM y 30 µM a cultivos en micropocillos por triplicado de 100 µl (volumen final). Después de 24 horas, se recogieron los líquidos sobrenadantes y se sometieron a un análisis multiplex de citoquinas en ratas disponible en el mercado usando la plataforma Luminex.

Toda concentración de PP-001 redujo la expresión de proteínas de VEGF.

Ejemplo 5: Eficacia *in vivo* del colirio de PP-001 en una infección ocular adenoviral experimental en conejos Blancos de Nueva Zelanda.

25 Se inocularon 25 conejos blancos de Nueva Zelanda en ambos ojos después de anestesia general con ketamina y xilazina, anestesia tópica con proparacaína, y escarificación de la córnea (12 trazos de rayas cruzadas de una aguja n.º 25) con 50 µl de 3,0 x 10⁷ UFP/ml (1,5 x 10⁶ UFP/ocular) de Ad5 McEwen (Cepa 1/17/08, 4,08 x 10⁸ UFP/ml). Se cerraron los ojos y se frotaron suavemente durante 5 segundos para asegurar el contacto del virus sobre todas las superficies oculares.

30 Al menos 3 horas después de la inoculación, se cultivaron todos los ojos para determinar el virus. Después de la anestesia tópica con proparacaína, se colocó un hisopo con punta de algodón individual en el fórnix inferior de cada ojo, se hizo rodar sobre la córnea en el fórnix superior para recuperar el adenovirus de la película lagrimal y de las superficies de la córnea y la conjuntiva. Los hisopos de cada ojo se colocaron individualmente en tubos que contenían 1 ml de medio de cultivo y se congelaron a -70 °C en espera del ensayo de placas.

35 El día 1, se dividieron los conejos en 5 grupos de tratamiento definidos en el diagrama que sigue. Los cinco grupos de tratamiento consistían en un control con vehículo, PP-001 al 0,16% 8 veces, 6 veces y 4 veces al día durante 10 días y el control antiviral positivo cidofovir al 0,5% (CDV).

Tabla 1

Grupo	Fármaco	Régimen de tratamiento	n Conejos	n Ojos	Números de conejos
PP-001-3	PP-001 al 0,16%	8 veces al día durante 10 días	5	10	1-5
PP-001-2	PP-001 al 0,16%	6 veces al día durante 10 días	5	10	6-10
PP-001-1	PP-001 al 0,16%	4 veces al día durante 10 días	5	10	11-15
Vehículo	Placebo	8 veces al día durante 10 días	5	10	16-20

CDV	Cidofovir al 0,5%	2 veces al día durante 7 días	5	10	21-25
-----	-------------------	-------------------------------	---	----	-------

Comenzar el tratamiento el día 1. Se administraron gotas con intervalos de al menos 45 min entre las gotas. Se cultivaron todos los ojos de todos los grupos para determinar los virus los días 1, 3, 4, 5, 7, 9, 11 y 14 PI al menos 1 h después de las dosis finales de los tratamientos descritos antes. En varios momentos durante el transcurso del experimento, se

- 5 determinaron los títulos de Ad5 en monocapas de células A549 usando los ensayos de placas estándar. Los cultivos oculares que se van a titular se descongelaron, se diluyeron (1:10) y se inocularon en placas de A549. El virus se adsorbió durante 3 h. Después de la absorción, se añadió 1 ml de medio más metilcelulosa al 0,5% a cada pocillo, y las placas se incubaron a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5%-vapor de agua. Después de 7 días de incubación, las células se tiñeron con violeta genciana al 0,5%, y el número de placas se contó bajo un microscopio de disección (25X). Después se calcularon los títulos virales, y se expresaron como unidades formadoras de placa por mililitro (UFP/ml).

10 Preparación de las soluciones de colirios:

Colirio de control con vehículo: Una solución que contenía 20 mg/ml de polivinilpirrolidona, 10 mg/ml de glicerol al 85%, 2 mg/ml de hidroxipropilmelcelulosa en tampón de fosfato de sodio ajustada a pH 7.

15 Colirio de PP-001: Una solución que contenía 1,6 mg/ml de PP-001, 20 mg/ml de polivinilpirrolidona, 10 mg/ml de glicerol al 85%, 2 mg/ml de hidroxipropilmelcelulosa en tampón de fosfato de sodio ajustada a pH 7.

Colirio de cidofovir de control positivo: 450 µl (33,75 mg) de la inyección de 75 mg/ml de Cidofovir (Mylan Institutional LLC, Rockford, IL Lote n.º 130628, Venc. 05/2015) se añadió a 6,3 ml de cloruro de sodio al 0,9% para inyección USP (Baxter Healthcare Corp. Deerfield, IL) para producir los 6,75 ml de cidofovir al 0,5%.

20 En el estudio actual, se demostró que PP-001 al 0,16% parece que es un agente antiviral tópico seguro y eficaz en el modelo ocular de conejo Ad5/NZW.

La eficacia antiviral de PP-001 al 0,16% instilado 8 veces y 6 veces al día durante 10 días fue similar al control antiviral positivo, cidofovir al 0,5%, instilado dos veces al día durante 7 días (véase la Fig. 5).

Hay una respuesta a la dosis con PP-001 al 0,16%. PP-001 al 0,16% instilado 8 veces y 6 veces al día durante 10 días fue más eficaz que PP-001 al 0,16% instilado 4 veces al día durante 10 días.

25 Ejemplo 6: Evaluación de las administraciones tópicas de PP-001 en un modelo murino de ojo seco en cámara de entomo controlado.

El objetivo del estudio era evaluar la tolerabilidad y el potencial terapéutico de PP-001 en un modelo murino del síndrome del ojo seco.

30 Los síntomas del ojo seco se indujeron en cuarenta (40) ratones C57BL/6N pigmentados mediante su exposición a un entorno controlado (humedad relativa <25% flujo de aire 15 l/min, temperatura 20-22°C) y administración sistémica de escopolamina (0,5 mg/72 h) durante 10 días.

Los ratones se asignaron aleatoriamente a 4 grupos de 10 animales y se trajeron con PP-001, Restasis®, placebo y el cuarto grupo permaneció sin tratar.

35 Se evaluaron la producción de lágrimas y los defectos de la cónea los días 3, 7 y 10 usando una hebra en rojo fenol y tinción con fluorescencia en cada uno de los cuatro grupos.

Preparación de las soluciones de colirio:

Colirio de placebo: Una solución que contenía 20 mg/ml de polivinilpirrolidona, 10 mg/ml de glicerol al 85%, 2 mg/ml de hidroxipropilmelcelulosa en tampón de fosfato de sodio ajustada a pH 7.

40 Colirio de PP-001: Una solución que contenía 1,6 mg/ml de PP-001, 20 mg/ml de polivinilpirrolidona, 10 mg/ml de glicerol al 85%, 2 mg/ml de hidroxipropilmelcelulosa en tampón de fosfato de sodio ajustada a pH 7.

Control positivo: Restasis® (emulsión oftálmica de ciclosporina de Allergan)

Todos los tratamientos fueron bien tolerados y no se observaron cambios en el peso corporal.

En todos los grupos de animales, las puntuaciones de tinción de la cónea y las producciones de lágrimas se vieron

alteradas significativamente los días 3, 7 y 10, en comparación con los valores basales, es decir, el aumento de la tinción de la córnea y la reducción de la producción de lágrimas, excepto para el grupo de Placebo el día 7 sobre la producción de lágrimas.

5 Múltiples instilaciones de Restasis® al 0,05% redujeron significativamente la tinción de la córnea los Días 7 y 10, en comparación con el grupo sin tratar inducido.

Múltiples instilaciones de PP-001 redujeron significativamente la tinción de la córnea el Día 10, en comparación con el grupo sin tratar inducido.

PP-001 y Restasis® al 0,05% redujeron la tinción de la córnea el Día 10 cuando se compara con el tratamiento con placebo.

10 En dichas condiciones experimentales, múltiples administraciones tópicas de PP-001 1,6 mg/ml fueron bien toleradas y mostraron daño reducido en la superficie de la córnea comparable con Restasis® (véase la Fig. 6).

Ejemplo 7: Farmacocinética y tolerabilidad de las inyecciones intravítreas de soluciones de PP-001 en conejos Dutch Belted.

15 Se dividieron 36 conejos Dutch Belted machos en 4 grupos: 16 animales en cada uno de los grupos 1 y 2 recibieron 0,0625 mg y 0,125 mg de PP-001 por ojo, 4 animales recibieron dosis de vehículo (solución de sacarosa) solamente. En tiempos de medición designados los animales se sacrificaron y el humor vítreo, la retina y el coroides se recogieron de ambos ojos de cada animal y se pesaron. Las muestras se analizaron para determinar la concentración de PP-001 usando un método analítico específico por HPLC/MS/MS y los parámetros de PK se calcularon con el software Phoenix WinNonlin (v6.3) usando un modelo no compartimental con muestreo reducido.

Tabla 2

Grupo	Vía de administración (OU)	Artículo de ensayo	Dosis	Conc. de dosis	Volumen de la dosis	Vehículo de la dosis	Tiempos de medición de terminación
1	IVT	PP-001	0,0625 mg/ocio	2,5 mg/ml	25 µl por ojo	Solución de sacarosa (270 mOsm, pH 7-8)	1, 2, 4, 8, 12, 24, 48 y 96 h después de la administración
2	IVT	PP-001	0,125 mg/ocio	5 mg/ml	25 µl por ojo	Solución de sacarosa (270 mOsm, pH 7-8)	1, 2, 4, 8, 12, 24, 48 y 96 h después de la administración

20

Los animales se anestesiaron con una inyección intramuscular de hidrocloruro de ketamina (30 mg/kg) y xilazina (5 mg/kg) para el procedimiento de la inyección.

El director del estudio realizó la inyección IVT en ambos ojos (OU). Se usó anestesia ocular tópica según los SOP de ASI.

25 Se limpiaron los ojos y los tejidos circundantes y se desinfectaron con solución oftálmica de betadina al 2% y luego se enjuagaron con solución salina alcalina (BSS). Usando una aguja calibre 30 con una longitud no mayor a 16 mm (5/8 pulgadas), se realizaron las inyecciones de 5 a 7 mm desde el limbo (donde la córnea se une con la esclerótica). Una vez insertadas, el PP-001 o el control con vehículo se inyectó a un volumen de 25 µl por ojo. Luego se retiró la aguja y el ojo se enjuagó con BSS.

30 El PP-001 se administró con éxito por medio de inyección intravítreas en ambos ojos de 36 conejos Dutch Belted. No se realizaron observaciones en la salud general durante el período del estudio.

En general, PP-001 fue bien tolerado y no tuvo ningún efecto significativo sobre el tejido retiniano y coroideo en las condiciones de este estudio.

35 Se recolectaron el humor vítreo y la coroides/esclerótica/retina de ambos ojos de cada animal en el tiempo de medición designado y se analizaron para determinar la concentración de PP-001 usando el método analítico específico HPLC/MS/MS.

Parámetros farmacocinéticos para PP-001 en el humor vítreo y la coroides después de la administración intravítreos en conejos Dutch Belted machos.

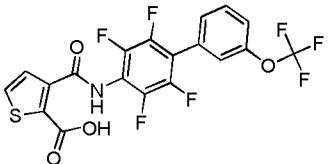
Tabla 3

Parámetros farmacocinéticos	Grupo 1 (0,0625 mg/ocular)		Grupo 2 (0,125 mg/ocular)	
	Humor vítreo	Coroides	Humor vítreo	Coroides
C _{máx} (μg/g)	25,7	33,2	61,5	56,9
t _{1/2} (h)	14,3	14,5	21,4	13,1
AUC _∞ (h·μg/g)	294	270	802	1010

C_{máx}: concentración plasmática máxima;
t_{1/2}: semivida;
AUC_∞: área bajo la curva, extrapolada al infinito

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto inhibidor de DHODH para usar en una administración por vía ocular local en un método para tratar una enfermedad ocular, en donde el compuesto es



- 5 2. El compuesto para usar según la reivindicación 1, en donde la enfermedad ocular es uveítis, ojo seco, degeneración macular relacionada con la edad (DMRA), neuritis óptica, neuritis retrobulbar, inflamación ocular o malestar o traumatismo causado por o asociado con el uso de lentes de contacto, inflamación ocular, malestar o traumatismo causado por o asociado con cirugía refractiva, blefaritis, una enfermedad o trastorno del nervio óptico, o una afección de conjuntivitis.
- 10 3. El compuesto para usar según la reivindicación 1 o 2, en donde el sujeto padece uveítis, ojo seco, degeneración macular relacionada con la edad (DMRA), conjuntivitis, queratitis, queratoconjuntivitis, queratoconjuntivitis vernal (QCV) o queratoconjuntivitis atópica (QCA), o el sujeto padece uveítis, ojo seco, degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) o conjuntivitis, o el sujeto padece degeneración macular relacionada con la edad (DMRE).
- 15 4. El compuesto para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la enfermedad ocular es causada por un adenovirus.
- 5 5. El compuesto para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho compuesto se administra al sujeto en una cantidad terapéuticamente eficaz.
- 20 6. El compuesto para usar según una cualquiera de la reivindicaciones 1 a 5, en donde dicho compuesto se administra al sujeto al menos una vez al día o dicho compuesto se administra como una formulación de liberación lenta al menos una vez al mes, o al menos cada dos meses, o al menos cada tres meses, preferiblemente al menos cada seis meses.
7. El compuesto para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en un método para tratar una enfermedad ocular mediante la inyección de dicho compuesto en el cuerpo vítreo con una frecuencia de las inyecciones que no excede una inyección al mes.
- 25 8. Una composición farmacéutica para usar en una administración por vía ocular local que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según la reivindicación 1 para usar en el tratamiento de una enfermedad ocular.
9. La composición farmacéutica para usar según la reivindicación 8, que comprende el compuesto según la reivindicación 1, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable para el mismo.
- 30 10. La composición farmacéutica según la reivindicación 9, en donde el excipiente se selecciona del grupo de excipientes poliméricos hidrofílicos, agentes de tonicidad, tampones, azúcares tales como trehalosa, manosa, D-galactosa y lactosa, conservantes, codisolventes o antioxidantes.
- 35 11. La composición farmacéutica para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, que está formulada para una administración por vía ocular local tal como inyecciones intravítreas, tópica, periocular (subconjuntival, peribulbar, laterobulbar, retrobulbar, subtenoniana, supracoroidea), implantes intra o perioculares (intraescleróticos, periescleróticos, epiescleróticos), implantes intravítreos o implantes supracoroideos o partículas o composición polimérica, o cualquier sistema de liberación tales como emulsiones, implantes o comprimidos no biodegradables o degradables sólidos, minibombas o cualquier formulación tópica.
- 40 12. La composición farmacéutica para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, que es una formulación de colirio estéril, una suspensión, una emulsión, una formulación de microesferas o una solución estéril para inyección intravítreas.
13. Una formulación oftálmica de una composición farmacéutica para usar en una administración por vía ocular local según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, opcionalmente en forma de una formulación de colirio estéril o como una solución estéril para inyección intravítreas.

14. La formulación para usar según la reivindicación 13, en donde la frecuencia de administración es una vez al día o en el intervalo de aproximadamente una a aproximadamente ocho veces al día, una vez a la semana, una vez al mes, cada dos meses o cada tres meses o cada seis meses.
- 5 15. La formulación para usar según las reivindicaciones 13 o 14, en donde una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto alcanza el segmento posterior del ojo.

Fig. 1

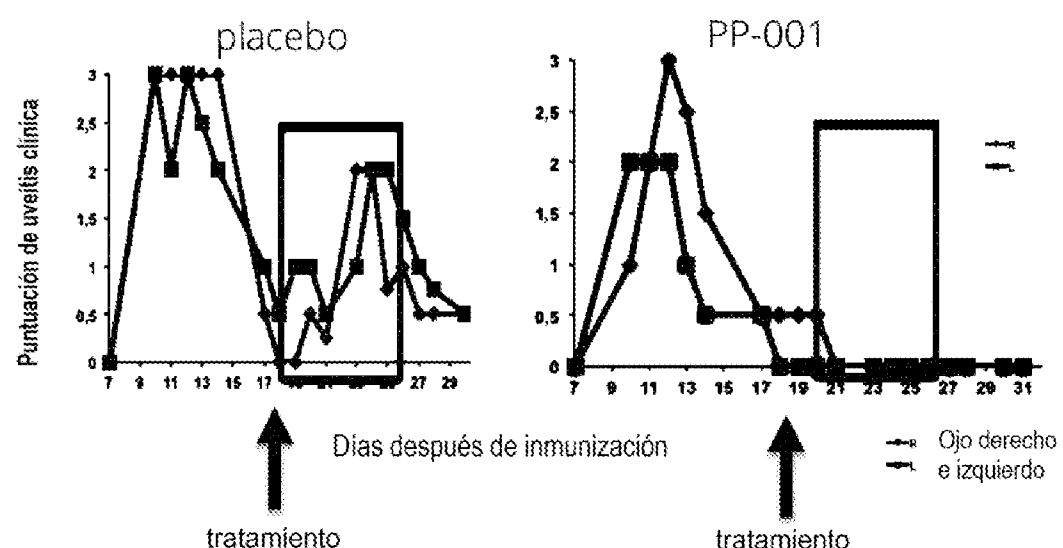


Fig. 2

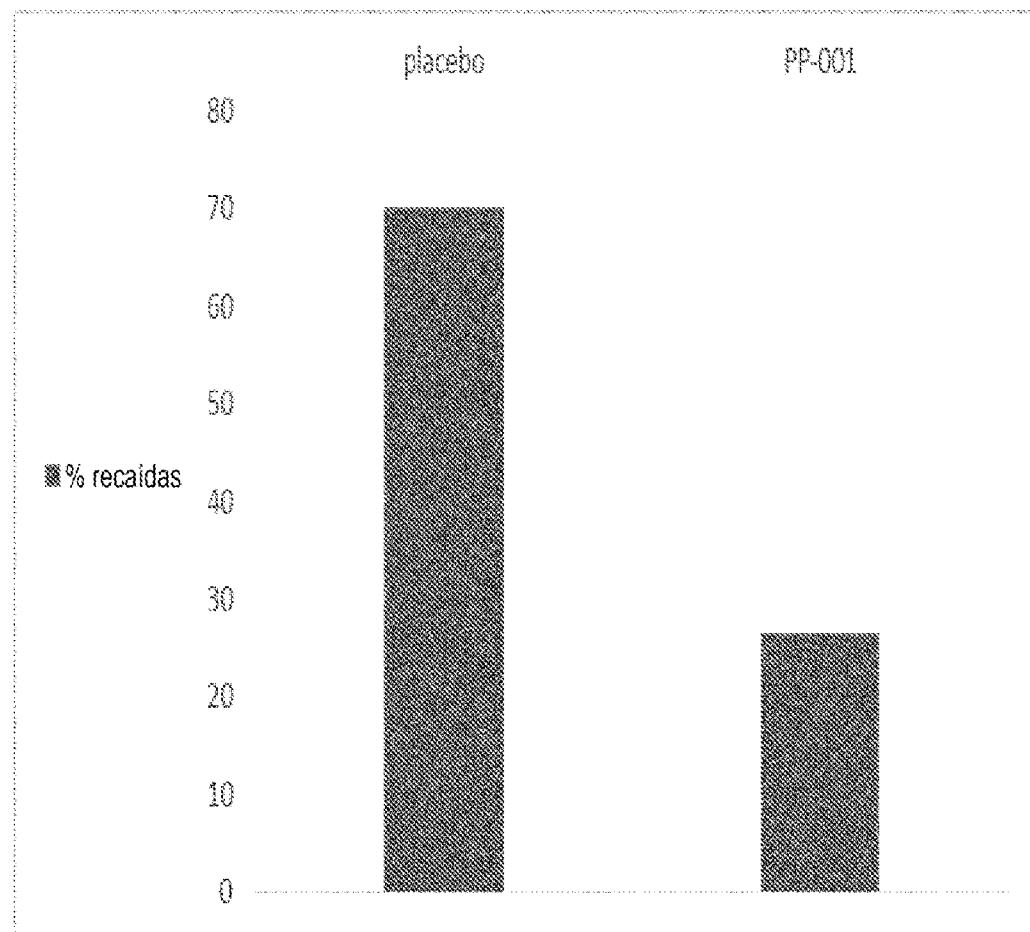


Fig. 3

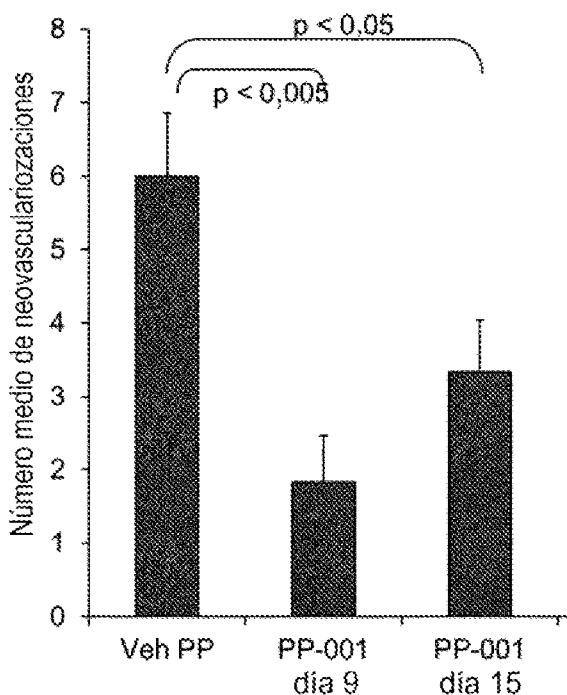


Fig. 4

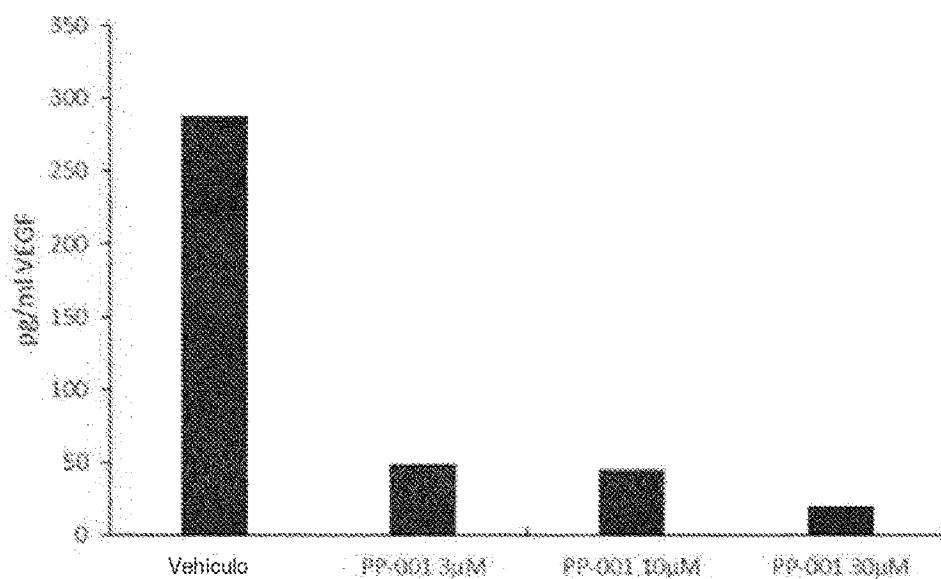


Fig. 5

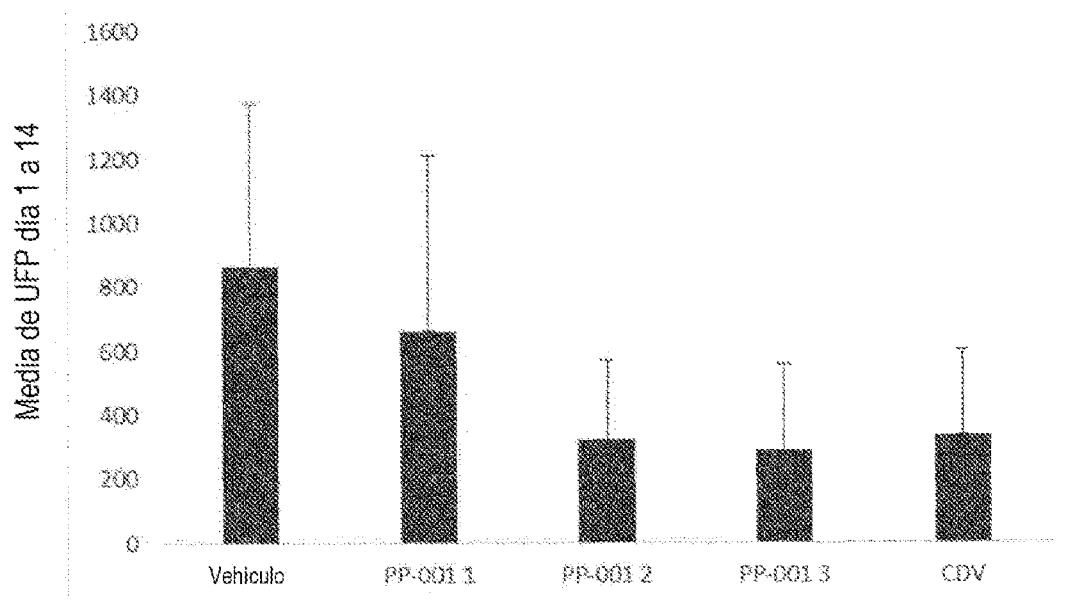


Fig. 6

