

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 954 171**

51 Int. Cl.:

A61K 35/30	(2015.01)	A61K 31/5517	(2006.01)
A61K 33/00	(2006.01)	A61K 45/06	(2006.01)
A61K 33/06	(2006.01)	A61P 27/02	(2006.01)
A61K 33/14	(2006.01)	A61P 27/06	(2006.01)
A61K 33/42	(2006.01)		
A61K 38/17	(2006.01)		
A61K 31/41	(2006.01)		
A61K 31/4178	(2006.01)		
A61K 31/437	(2006.01)		
A61K 31/55	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.07.2017 PCT/EP2017/068296**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.01.2018 WO18015467**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2017 E 17746021 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2023 EP 3487519**

54 Título: **Compuestos para su uso en métodos para tratar glaucoma y enfermedades de la retina**

30 Prioridad:

20.07.2016 EP 16180333

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.11.2023

73 Titular/es:

**P&X MEDICAL NV (100.0%)
Blauwhuisstraat 26
8020 Oostkamp, BE**

72 Inventor/es:

**WOSTYN, PETER;
DE DEYN, PETER, PAUL y
KILLER, HANSPETER, ESRIEL**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 954 171 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 su uso en métodos para tratar glaucoma y enfermedades de la retina

CAMPO DE LA INVENCION

5 [0001] La presente solicitud se refiere, en general, al campo de las enfermedades de la retina y a las composiciones para su uso en el tratamiento de las mismas. Más particularmente, la solicitud proporciona composiciones para su uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades de la retina seleccionadas de degeneración macular relacionada con la edad, vasculitis retiniana y procesos infecciosos de la retina y commotio retinae, retinopatía diabética, distrofias hereditarias de la retina, lesión isquémica de neuronas de la retina y edema macular, al facilitar la limpieza glinfática en el nervio óptico y/o la retina.

10 ANTECEDENTES

15 [0002] El glaucoma es una de las principales causas de ceguera irreversible. El tipo más común de glaucoma es el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), que es una neuropatía óptica progresiva con cambios estructurales característicos en la papila óptica y los defectos del campo visual correspondientes. El nervio óptico es un tracto de sustancia blanca del sistema nervioso central (SNC) que se extiende hacia la órbita donde está rodeado de líquido cefalorraquídeo (LCR) en el espacio subaracnoideo (ESA). Está envuelto en las meninges a lo largo de su recorrido intraorbitario e intracanalicular. La vaina meníngea del nervio óptico tiene la misma estructura laminar que las meninges del cerebro. Consiste en la piamadre, la aracnoides y la duramadre. En el nervio óptico glaucomatoso, la excavación de la papila óptica refleja una pérdida de axones de células ganglionares de la retina (CGR) y un arqueamiento posterior de la lámina cribosa (que forma el suelo anatómico de la papila óptica), acompañado de una amplia remodelación de la papila óptica.

25 [0003] Adicionalmente, la degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) es una enfermedad neurodegenerativa crónica que afecta las neuronas de la retina y conduce a la pérdida progresiva e irreversible de la visión. La degeneración macular relacionada con la edad, una de las principales causas de deficiencia visual grave en personas mayores de 60 años, afecta la región macular de la retina, que es fundamental para la visión central de alta resolución (Gupta V, *et al.* Cell Mol Life Sci 2016). Es una enfermedad degenerativa retiniana progresiva influenciada por factores ambientales y genéticos (Ding JD, *et al.* Proc Natl Acad Sci U S A 2011;108:E279-87). Aunque la presencia de unas pocas drusas pequeñas y duras es una parte normal del envejecimiento que no afecta la visión, la deposición de drusas grandes y difusas en la mácula afecta negativamente la visión y es indicativa de DMAE temprana. A medida que la DMAE progresa a una etapa tardía de la enfermedad, se clasifica como seca (atrofia geográfica con pérdida de fotorreceptores y atrofia extensa del epitelio pigmentado de la retina (EPR)) o húmeda (exudativa con posterior neovascularización coroidea (CNV)). Actualmente, no existen tratamientos eficaces para la DMAE temprana, y los tratamientos para la enfermedad en etapa tardía se limitan a la terapia fotodinámica, la translocación macular y los fármacos del factor de crecimiento del endotelio antivascular. En el documento US2007/203211 se sugiere el uso de antagonistas de los receptores de angiotensina II tal como valsartán y losartán.

40 [0004] Los factores de riesgo conocidos más importantes son la edad avanzada y el tabaquismo, con un riesgo adicional conferido por el índice de masa corporal y las dietas ricas en grasas. En la última década también se han aportado pruebas sólidas de que el genotipo, especialmente para los genes implicados en la inflamación y el sistema inmunitario innato, influye en el riesgo y la progresión de la DMAE. Los genes implicados como factores de riesgo incluyen el factor H del complemento (CFH), el factor B del complemento, el complemento C3, la apolipoproteína E (APOE), el receptor de tipo Toll 4, LOC387715/ARMS2, HTRA1, ABCA4 y la fibulina 5. El apoyo adicional al papel de la inflamación local crónica en la DMAE proviene del descubrimiento de que los componentes proteicos de las drusas incluyen componentes activados del sistema de complementos (por ejemplo, C3b y C5b-9), moléculas involucradas en la respuesta de fase aguda a la inflamación (por ejemplo, componente P amiloide) y proteínas que modulan la respuesta inmunitaria (por ejemplo, CFH, vitronectina, clusterina/apolipoproteína J, apolipoproteína E (apoE) y amiloide-β (Aβ)). Varios estudios descubrieron que Aβ puede desempeñar un papel importante en la patogenia de la degeneración macular relacionada con la edad (DMAE). En la DMAE humana, el depósito de Aβ está asociado con las drusas, donde se acumula y colocaliza con los componentes activados del complemento. El péptido Aβ se ha detectado en depósitos basales del epitelio pigmentado subretiniano (EPS) y en lesiones neovasculares en un modelo murino de DMAE (Ding JD, *et al.* Vision Res 2008;48:339-45; Malek G, *et al.* Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102:11900-5). En este modelo, los ratones con reemplazo dirigido de APOE4 humano envejecidos (ratones APOE4) alimentados con una dieta alta en grasas y enriquecida con colesterol (HFC) (ratones APOE4-HFC) exhiben características morfológicas observadas en la DMAE seca y húmeda. Estas características incluyen depósitos basales sub-EPR difusos gruesos, depósitos similares a drusas focales que contienen lípidos y proteínas, engrosamiento de la membrana de Bruch, regiones irregulares de atrofia del EPR en oposición a áreas de degeneración de fotorreceptores y neovascularización coroidea (CNV).

[0005] El cerebro y la médula espinal están encerrados dentro del cráneo y la columna vertebral dentro de una membrana fina conocida como aracnoides. El volumen del espacio intracraneal es de una media de alrededor de 1700 ml, que incluye volúmenes de aproximadamente 1400 ml de cerebro, aproximadamente 150 ml de sangre intracraneal y aproximadamente 150 ml de LCR. El LCR se produce principalmente (es decir, alrededor del 80 % del volumen total) por los plexos coroideos dentro de los ventrículos cerebrales, desde donde fluye hacia las cámaras de interconexión, a saber, las cisternas y los ESA, que incluye el ESA del nervio óptico. Las fuentes del resto del LCR son la vasculatura de las regiones subependimarias y la piamadre. El volumen total de LCR se renueva varias veces al día, de modo que se producen alrededor de 500 ml cada 24 horas. El LCR se absorbe a través de las vellosidades aracnoideas, ubicadas principalmente sobre las superficies superiores de los hemisferios cerebrales. Algunas vellosidades también están presentes en la base del cerebro ya lo largo de las raíces de los nervios espinales. Los procesos de absorción incluyen el transporte global de moléculas grandes y también la difusión a través de membranas porosas de moléculas pequeñas.

[0006] De acuerdo con la comprensión tradicional de la fisiología del LCR, el LCR es producido principalmente por los plexos coroideos dentro de los ventrículos cerebrales, desde donde fluye hacia las cámaras de interconexión, a saber, las cisternas y los espacios subaracnoideos (ESA), que incluye el ESA del nervio óptico.

[0007] La presión intraocular elevada se reconoce como uno de los factores de riesgo más importantes para el GPAA y su reducción sigue siendo el único enfoque terapéutico actual para ralentizar el daño al nervio óptico y la progresión del campo visual en pacientes con glaucoma. Los tratamientos conocidos para el glaucoma incluyen medicamentos (por ejemplo, análogos de prostaglandinas, betabloqueantes, inhibidores de la anhidrasa carbónica y agonistas alfa), cirugía con láser (por ejemplo, trabeculoplastia con láser) y cirugía incisional (por ejemplo, trabeculectomía, esclerectomía profunda, viscocanalostomía e implantes de drenaje de glaucoma).

[0008] El tratamiento generalmente comienza con las opciones menos invasivas, que generalmente implican la administración de medicamentos. Sin embargo, la administración de la medicación suele fallar por diversas razones. De hecho, los medicamentos para el tratamiento del GPAA normalmente reducen la PIO como máximo alrededor de un 25 % y un 30 %, lo que puede ser insuficiente. Algunos pacientes con glaucoma muestran progresión de la enfermedad a pesar de la administración de medicamentos. Además, los medicamentos tópicos para el glaucoma pueden causar efectos secundarios tales como precipitación de asma, bradicardia, impotencia y disminución de la tolerancia al ejercicio. También existe un problema significativo en el cumplimiento del tratamiento con los medicamentos para el glaucoma debido a los regímenes de dosificación frecuentes. Por lo general, se requiere cirugía incisional cuando fallan la medicación (tópica) para el glaucoma y/o la cirugía con láser. Sin embargo, las técnicas actuales de cirugía incisional para tratar el glaucoma pueden dar lugar a diversas complicaciones, que incluyen, pero sin limitación, derrame coroideo, maculopatía hipotónica, hemorragia supracoroidea e infecciones ampollasas.

[0009] En consecuencia, existe la necesidad de un tratamiento alternativo para el glaucoma que mitigue al menos uno de los problemas anteriores.

[0010] El sistema glinfático fue descrito por primera vez por Iliff *et al.* en 2012 (Iliff *et al.*, *Sci Transl Med.* 2012;4:147ra111). Los autores definieron por primera vez una red cerebral de canales paravasculares, a la que denominaron "vía glinfática", a lo largo de la cual el LCR entra y atraviesa el parénquima cerebral, lo que facilita el intercambio de LCR y LI y la eliminación de solutos intersticiales del cerebro. Esto se basó en microscopía bifotónica *in vivo* e imágenes de fluorescencia *ex vivo* de marcadores de LCR infundidos intracisternalmente en ratones. Sus hallazgos sugirieron la existencia de una red cerebral de canales paravasculares a lo largo de la cual una gran proporción de LCR subaracnoideo recircula a través del parénquima cerebral, lo que facilita la eliminación de solutos intersticiales, que incluye el amiloide- β , del cerebro. Esta vía anatómica consiste en 3 elementos: un para-arterial 4.

[0011] Ruta de entrada de LCR, una ruta de eliminación de LI paravenoso y una vía transparenquimatosa que depende del transporte de agua astroglial a través del canal de agua de acuaporina-4 astrocítico.

SUMARIO DE LA INVENCION

[0012] Las referencias a métodos de tratamiento en el sumario y la descripción detallada de la invención en la presente descripción se deben interpretar como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) cuerpo mediante tratamiento. La presente invención proporciona una composición que comprende LCR o una composición similar al LCR para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad de la retina; - donde la composición similar al LCR es LCR artificial (LCRa), donde LCRa comprende iones de sodio a una concentración de 140-190 mM, iones de potasio a una concentración de 2,5-4,5 mM, iones de calcio a una concentración de 1-1,5 mM, iones de magnesio a una concentración de 0,5-1,5 mM, iones de fósforo a una concentración de 0,5-1,5 mM, iones de cloruro a una concentración de 100-200 mM; - donde dicha enfermedad

de la retina es una enfermedad que afecta principalmente a la retina; y - donde dicha prevención o tratamiento de enfermedades de la retina se asegura mediante infusión en el espacio intratecal, el espacio subaracnoideo o los ventrículos cerebrales y - donde dicha enfermedad de la retina se selecciona de degeneración macular relacionada con la edad, vasculitis retiniana y procesos infecciosos de la retina, commotio retinae, retinopatía diabética, distrofias hereditarias de la retina, lesión isquémica de las neuronas de la retina y edema macular.

[0013] En el presente documento se describen métodos para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades de la retina seleccionadas de degeneración macular relacionada con la edad, vasculitis retiniana y procesos infecciosos de la retina, commotio retinae, retinopatía diabética, distrofias hereditarias de la retina, lesión isquémica de neuronas de la retina y edema macular; donde dicha prevención o tratamiento de enfermedades de la retina se asegura mediante la infusión en el espacio intratecal, espacio subaracnoideo o ventrículos cerebrales de una composición que comprende LCR o LCR artificial (LCRa) que comprende iones de sodio a una concentración de 140-190 mM, iones de potasio a una concentración de 2,5-4,5 mM, iones de calcio a una concentración de 1-1,5 mM, iones de magnesio a una concentración de 0,5-1,5 mM, iones de fósforo a una concentración de 0,5-1,5 mM, iones de cloruro a una concentración de 100-200 mM. En particular, los métodos comprenden aumentar la limpieza del sistema glinfático en el nervio óptico y/o la retina mediante la administración de LCR o LCRa para aumentar o promover la limpieza del sistema glinfático.

[0014] En formas de realización particulares, los métodos implican la administración de dicha composición que comprende LCR o una composición similar al LCR en el espacio intratecal o espacio subaracnoideo o los ventrículos cerebrales de dicho paciente para facilitar la limpieza glinfática en el nervio óptico y/o la retina. La administración de dicha composición que comprende LCR o una composición similar al LCR se puede garantizar mediante una bomba implantable.

[0015] El principio de los métodos descritos en el presente documento se basa en la observación de que el nervio óptico humano comprende una circulación paravasculare. En el presente documento se proporciona la administración de LCR o LCR artificial como se definió anteriormente, mediante infusión en el espacio intratecal o subaracnoideo o ventrículos cerebrales para aumentar o promover la limpieza del sistema glinfático para el tratamiento y/o prevención de las enfermedades de la retina enumeradas anteriormente en un paciente. Esto proporciona un efecto protector para el nervio óptico y/o la retina al aumentar la limpieza del sistema glinfático en el nervio óptico y/o la retina.

[0016] En el presente documento se describe, pero no se reivindica, un agente terapéutico para aumentar o promover la limpieza del sistema glinfático en el nervio óptico y/o la retina para su uso en la prevención y/o tratamiento de enfermedades de la retina en un paciente. Además, se ha observado que los pacientes que padecen o pueden desarrollar glaucoma también se pueden beneficiar de este método de tratamiento. En aspectos particulares, dicho agente terapéutico se selecciona de un diurético, un antagonista de los receptores adrenérgicos, un inhibidor de Stat-3, una molécula del eje de señalización de la proteína morfogenética ósea (BMP), un antagonista de la vasopresina (AVP), un antagonista del péptido natriurético auricular (ANP), un antagonista de la angiotensina II, un antagonista del receptor AT2R, un antagonista del receptor AT1, un agente para su uso en el tratamiento del insomnio o como ayuda para dormir y un agente que previene la despolarización de AQP4 o la pérdida de polarización de AQP4. En aspectos particulares, dicho agente terapéutico es un antagonista de AVP tal como tolvaptán, conivaptán o VPA-985. En aspectos particulares, dicho agente terapéutico es un antagonista del péptido natriurético auricular (ANP) tal como anantina. En aspectos particulares, dicho agente terapéutico es un antagonista de la angiotensina II tal como losartán. En aspectos particulares, dicho agente terapéutico es un antagonista de los receptores AT2R tal como PD 123319. En aspectos particulares, dicho agente terapéutico es un antagonista de los receptores AT1 tal como valsartán.

[0017] Dicho agente terapéutico para su uso en los métodos descritos pero no reivindicados en el presente documento puede ser un agente que previene la despolarización de AQP4 o la pérdida de polarización de AQP4, tal como JNJ-17299425 o JNJ-17306861. En aspectos particulares, dicho agente terapéutico es un agente para su uso en el tratamiento del insomnio o como ayuda para dormir, tales como antihistamínicos (por ejemplo, de venta libre), somníferos de venta libre, benzodiazepinas, no benzodiazepinas, estimuladores del receptor de melatonina o barbitúricos. En aspectos particulares, dicho agente terapéutico se selecciona de ALLEGRA® (fexofenadina), BENADRYL® (difenhidramina), CLARITIN® o TAVIST® (loratadina), CHLORTRIMETON® (maleato de clorfeniramina), DIMETANE® (bromfeniramina, fenilpropanolamina) y ZYRTEC® (cetirizina). En aspectos particulares, dicho agente terapéutico se selecciona de Unisom Nighttime Sleep-Aid, Dormin, Nytol, Simply Sleep, Sominex, Extra Strength Tylenol PM, clorhidrato de difenhidramina y Excedrin P.M., benzodiazepinas, no benzodiazepinas, imidazopiridinas o barbitúricos.

[0018] Las anteriores y otras características, rasgos y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada que ilustra, a modo de ejemplo, los principios de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0019] La siguiente descripción de las figuras de formas de realización específicas de la invención es meramente de naturaleza ejemplar y no pretende limitar las presentes enseñanzas, su aplicación o usos. A lo largo de los dibujos, los números de referencia correspondientes indican partes y características similares o correspondientes.

Figura 1. (HE, 50x). Histopatología que demuestra duramadre con vasos linfáticos y espacio subaracnoideo, ambos rellenos con tinta china (HE, 50x).

Figura 2. Sección transversal a través del nervio óptico (HE, 100x): Distribución de tinta en el entorno de los vasos sanguíneos en el nervio óptico que muestra el espacio en forma de hendidura complejo.

Figura 3. 3a (HE, 200x), Figura 3b (HE, 400x) Corte transversal a través del nervio óptico (A: HE, 200x; B: HE, 400x): Distribución de tinta en el entorno de los vasos retinianos centrales en el nervio óptico que muestra el espacio en forma de hendidura complejo, en mayor aumento mostrando el tinte alrededor de la arteria central de la retina entre los haces de fibras de colágeno.

Figura 4. Sección transversal a través del nervio óptico (Holmes-Luxol, 400x): Distribución de tinta en el entorno de la arteria central de la retina que muestra el complejo espacio en forma de hendidura.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0020] Tal como se usa en el presente documento, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen tanto los referentes en singular como en plural, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

[0021] Los términos "que comprende", "comprende" y "compuesto por" tal como se usan en el presente documento son sinónimos de "que incluye", "incluye" o "que contiene", "contiene" y son inclusivos o abiertos y no excluyen miembros, elementos o pasos del método adicionales y no mencionados. Los términos "que comprende", "comprende" y "compuesto por" cuando se refieren a los componentes, elementos o pasos del método mencionados también incluyen formas de realización que "consisten en" dichos componentes, elementos o pasos del método mencionados.

[0022] Además, los términos "primero", "segundo", "tercero" y "similares" en la descripción y en las reivindicaciones se usan para distinguir entre elementos similares y no necesariamente para describir un orden secuencial o cronológico, a menos que se especifique. Se debe entender que los términos así usados son intercambiables en circunstancias apropiadas y que las formas de realización de la invención descritas en el presente documento pueden funcionar en secuencias distintas a las descritas o ilustradas en el presente documento.

[0023] La referencia a lo largo de esta especificación a "una forma de realización" o "la forma de realización" significa que un rasgo, estructura o característica particular descrita en relación con la forma de realización está incluida en al menos una forma de realización de la presente invención. Por lo tanto, las apariciones de las expresiones "en una forma de realización" o "en la forma de realización" en varios puntos a lo largo de esta especificación no se refieren necesariamente todas a la misma forma de realización. Además, los rasgos, estructuras o características particulares se pueden combinar de cualquier manera adecuada, como será evidente para un experto en la técnica a partir de esta divulgación, en una o más formas de realización.

[0024] Por ejemplo, en las reivindicaciones adjuntas, cualquiera de los rasgos de las formas de realización reivindicadas se puede usar en cualquier combinación.

[0025] Los valores, tal como se usan en el presente documento, cuando se refieren a un valor medible, tal como un parámetro, una cantidad, una duración temporal y similares, pretenden abarcar variaciones de +/-10 % o menos, preferiblemente +/-5 % o menos, más preferiblemente +/-1 % o menos y aún más preferiblemente +/-0,1 % o menos de y desde el valor especificado, en la medida en que tales variaciones sean apropiadas para realizar en la invención divulgada. Se debe entender que cada valor, tal como se usa en el presente documento, también se divulga de manera específica y preferible.

[0026] La mención de intervalos numéricos por puntos finales incluye todos los números y fracciones subsumidos dentro de los intervalos respectivos, así como los puntos finales mencionados.

[0027] El sistema glinfático fue descrito por primera vez por Iliff *et al.* en 2012 (Iliff *et al.*, Sci Transl Med. 2012;4:147ra111). Los autores definieron por primera vez una red cerebral de canales paravasculares, a la que denominaron "vía glinfática", a lo largo de la cual el LCR entra y atraviesa el parénquima cerebral, lo que facilita el intercambio de LCR y LI y la eliminación de solutos intersticiales del cerebro. En consecuencia, aumentar o promover el sistema de limpieza glinfática facilita la limpieza de productos de desecho del cerebro, tal como el amiloide- β .

[0028] Los inventores descubrieron una circulación de líquidos en el nervio óptico humano, que se produce a través de vías paravasculares de este tipo. En un estudio *post mortem*, los inventores descubrieron espacios paravasculares alrededor de la arteria y la vena centrales de la retina en el nervio óptico humano. Además, parece que la limpieza glinfática aumentado, mediante la cual se promueve el recambio del LCR y la limpieza de productos de desecho del nervio óptico, puede prevenir y/o tratar el glaucoma. En consecuencia, los agentes terapéuticos que pueden aumentar o promover la limpieza del sistema glinfático se pueden usar para tratar o prevenir el glaucoma. Además, parece haber una comunicación paravascular entre el entorno del sistema vascular de la retina y la arteria y la vena centrales de la retina en el nervio óptico. En consecuencia, los agentes terapéuticos que son capaces de aumentar o promover la limpieza del sistema glinfático se podrían usar para tratar o prevenir enfermedades de la retina.

[0029] El término "sistema glinfático", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de limpieza de residuos que utiliza un sistema único de túneles paravasculares para promover la eliminación eficaz de solutos intersticiales, que incluye el beta-amiloide.

[0030] El término "enfermedad de la retina", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una enfermedad que afecta principalmente a la retina. Los ejemplos incluyen degeneración macular relacionada con la edad, vasculitis retiniana y procesos infecciosos de la retina, commotio retinae (como resultado de un traumatismo ocular cerrado), retinopatía diabética, distrofias hereditarias de la retina, lesión isquémica de las neuronas de la retina y edema macular. En formas de realización particulares, la enfermedad de la retina es una enfermedad de la retina no proliferativa.

[0031] El término "glaucoma", tal como se usa en el presente documento de acuerdo con su significado bien establecido. El glaucoma es una enfermedad que daña el nervio óptico del ojo. A menudo es el resultado de la acumulación de líquido en la parte frontal del ojo. Ese líquido adicional aumenta la presión en el ojo, dañando el nervio óptico. Cabe señalar que el glaucoma no se considera una enfermedad de la retina. De hecho, de acuerdo con la clasificación de la Sociedad Internacional de Oftalmología Geográfica y Epidemiológica (ISGEO), el glaucoma primario de ángulo abierto se define como una neuropatía óptica glaucomatosa en presencia de un ángulo abierto y sin otra anomalía ocular que explique un mecanismo secundario. El nervio óptico, que comienza en la papila óptica y termina en el quiasma óptico, consiste en los axones eferentes de las células ganglionares de la retina. La presión intraocular (PIO) elevada es un factor de riesgo importante en el glaucoma, y la evidencia de estudios experimentales en primates y roedores indica claramente que el sitio del daño axonal inducido por la PIO en el glaucoma es la papila óptica. La cabeza del nervio óptico contiene una excavación central. A medida que avanza el glaucoma, la excavación del nervio óptico se profundiza y se socava. La lámina cribosa, que se encuentra en la parte inferior de la excavación del nervio óptico, se compone de una serie de placas de colágeno en forma de tamiz en la papila óptica. El examen *post mortem* de los ojos glaucomatosos muestra que el adelgazamiento de la lámina cribosa y la deformidad de los poros laminares comprimen los axones de las células ganglionares de la retina, que forman el nervio óptico (Quigley HA, *et al.* Arch Ophthalmol 1981;99:137-43). Por tanto, el glaucoma se ha clasificado tradicionalmente como una neuropatía óptica y no como una enfermedad de la retina, aunque el daño directo a los axones del nervio óptico provoca cambios en las células ganglionares de la retina, induciendo finalmente la muerte celular en el curso de la enfermedad.

[0032] El término "agente terapéutico", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una sustancia capaz de producir un efecto beneficioso y deseable cuando se consume, más particularmente, aumentando o promoviendo la limpieza del sistema glinfático, previniendo y/o tratando así el glaucoma y/o enfermedades de la retina.

[0033] El LCR fluye desde los ventrículos cerebrales hacia las cámaras de interconexión, a saber, las cisternas y los espacios subaracnoideos, que incluye el ESA de los nervios ópticos. El nervio óptico, un tracto de sustancia blanca del sistema nervioso central, está envuelto en las tres capas meníngeas y rodeado por LCR en el ESA con una presión equivalente a la presión intracraneal (PIC). Por lo tanto, además de la presión intraocular (PIO), el nervio óptico está expuesto a la PIC. La lámina cribosa, la región perforada de la esclerótica a través de la cual pasan las fibras nerviosas del nervio óptico cuando salen del ojo, separa estas dos regiones presurizadas. La diferencia entre la PIO dirigida hacia atrás y la PIC dirigida hacia delante a través de la lámina cribosa se conoce como diferencia de presión translámina cribosa (TLCPD). El término "presión intracraneal" o "PIC", tal como se usa en el presente documento, se refiere por lo tanto a la presión del LCR dentro del cráneo y, por lo tanto, en el tejido cerebral y el LCR y también se denomina "presión del LCR". La presión del LCR evaluada por punción lumbar se correlaciona con la PIC y, por lo tanto, los términos presión del LCR y PIC se usan indistintamente. La PIC se genera por el equilibrio entre la producción y el flujo de salida de LCR. Si se asume que la distensibilidad intracraneal es constante, la PIC en estado estacionario se puede describir mediante una ecuación simplificada: $PIC = I_f \times R_{salida} + P_{ss}$, donde I_f es la velocidad de formación de LCR, R_{salida} es la resistencia del flujo de salida y P_{ss} es la presión del seno sagital. La PIC se mide en milímetros de mercurio (mmHg). En reposo es normalmente de entre 5-15 mmHg para un adulto cuando se mide por punción lumbar en posición de decúbito lateral. En consecuencia, los valores de PIC (o presión del LCR) a los que se hace referencia en el presente documento se refieren a valores cuando se miden en la posición de decúbito lateral.

[0034] El término "presión intraocular" o "PIO", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la presión del líquido dentro del ojo. Se mide en milímetros de mercurio (mmHg). Normalmente la PIO varía entre 11 y 21 mmHg con una media de 16 mmHg.

5 [0035] La "diferencia de presión translámina cribosa" o "TLCPD" es la diferencia entre la PIO dirigida hacia atrás y la PIC dirigida hacia delante a través de la lámina cribosa.

[0036] La caída de presión que ocurre a través de la lámina cribosa (PIO-PIC) aumenta con la elevación de la PIO o la reducción de la PIC. De hecho, desde una perspectiva mecánica, una fuerza similar dirigida hacia atrás es causada por una presión más baja en el lado del LCR de la lámina o una presión más alta en el lado intraocular.

[0037] Una "solución similar al LCR", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una solución que consiste esencialmente en LCR o LCR artificial.

15 [0038] El término "LCR artificial" (LCRa), tal como se usa en el presente documento, se refiere a una solución cuyas concentraciones de electrolitos coinciden estrechamente con las del líquido cefalorraquídeo. Normalmente, el LCR artificial comprende iones de sodio a una concentración de 140-190 mM, iones de potasio a una concentración de 2,5-4,5 mM, iones de calcio a una concentración de 1-1,5 mM, iones de magnesio a una concentración de 0,5-1,5 mM, iones de fósforo a una concentración de 0,5-1,5 mM, iones de cloruro a una concentración de 100-200 mM. En un ejemplo, el LCR artificial comprende iones de sodio a una concentración de 150 mM, iones de potasio a una concentración de 3 mM, iones de calcio a una concentración de 1,4 mM, iones de magnesio a una concentración de 0,8 mM, iones de fósforo a una concentración de 1 mM, iones de cloruro a una concentración de 155 mM. Los LCRa se han descrito en la técnica e incluyen, pero sin limitación, las soluciones A y B de Elliot y ARTCEREB™.

[0039] Normalmente, cuando se hace referencia a la administración de LCR, se pretende hacer referencia a una solución similar al LCR o a LCR que es (al menos parcialmente) de origen extraño (es decir, no del paciente).

30 [0040] En formas de realización particulares, el LCR puede comprender además uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes para reducir la PIO y/o aumentar la PIC y/o estimular la producción de LCR y/o aumentar el recambio del LCR y/o aumentar la limpieza glinfática. Por ejemplo, se ha demostrado que péptidos específicos tal como la angiotensina facilitan el aumento de la presión del LCR tras la infusión de LCR.

35 [0041] El término "espacio intratecal", también denominado ESA, es el área llena de líquido ubicada entre la capa más interna de la cobertura (la piamadre) de la médula espinal y la capa media de la cobertura (la aracnoides).

[0042] A menos que se definan de otro modo, todos los términos usados en la divulgación de la invención, que incluye los términos técnicos y científicos, tienen el significado que comúnmente entiende un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Por medio de indicaciones adicionales, se incluyen definiciones de los términos usados en la descripción para apreciar mejor las enseñanzas de la presente invención. Los términos o definiciones usados en el presente documento se proporcionan únicamente para ayudar en la comprensión de la invención.

45 [0043] En el presente documento se proporcionan composiciones que comprenden LCR o LCR artificial que comprende iones de sodio a una concentración de 140-190 mM, iones de potasio a una concentración de 2,5-4,5 mM, iones de calcio a una concentración de 1-1,5 mM, iones de magnesio a una concentración de 0,5 - 1,5 mM, iones de fósforo a una concentración de 0,5-1,5 mM, iones de cloruro a una concentración de 100-200 mM para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad de la retina seleccionada de degeneración macular relacionada con la edad, vasculitis retiniana y procesos infecciosos de la retina, commotio retinae, retinopatía diabética, distrofias hereditarias de la retina, lesión isquémica de las neuronas de la retina y edema macular por infusión en el espacio intratecal, espacio subaracnoideo o ventrículos cerebrales.

55 [0044] Más particularmente, las composiciones para su uso que se proporcionan en el presente documento aseguran un aumento en la limpieza del sistema glinfático en el nervio óptico y/o la retina. Un recambio óptimo de LCR y un intercambio eficiente de LCR-LI en el nervio óptico, que permita la limpieza de solutos intersticiales y desechos metabólicos, tal como el amiloide-β, pueden ser fundamentales para la integridad del nervio óptico. El recambio del LCR y el transporte glinfático disminuyen sustancialmente con el envejecimiento y, por lo tanto, el grado de aumento en el recambio del LCR y el transporte glinfático deberá tener en cuenta la edad del paciente. 60 En un adulto joven, se prevé que el recambio sea idealmente de alrededor de 4,0 volúmenes/día. Las composiciones para su uso como se describe en el presente documento se pueden administrar a un paciente para aumentar o promover la limpieza del sistema glinfático.

[0045] Al administrar dicho LCR o LCRa para aumentar o promover la limpieza del sistema glinfático, se aumenta la limpieza en el nervio óptico y/o la retina (mejorando así la retirada de productos de desecho potencialmente

neurotóxicos que se acumulan en el nervio óptico y/o la retina), asegurando por lo tanto el tratamiento o prevención de las enfermedades de la retina enumeradas anteriormente.

5 [0046] En formas de realización particulares, la composición que comprende LCR o LCRa para su uso tal como se reivindica en el presente documento se administra después de que se haya diagnosticado la enfermedad para asegurar un efecto terapéutico.

10 [0047] En formas de realización adicionales, la composición que comprende LCR o LCRa para su uso como se reivindica en el presente documento se administra a un individuo con riesgo de desarrollar una enfermedad de la retina enumerada anteriormente, por lo que se obtiene un efecto profiláctico, es decir; se prevé un efecto sobre el desarrollo de la enfermedad.

15 [0048] En formas de realización particulares, las composiciones se proporcionan para su uso en un método para la prevención de una enfermedad de la retina enumerada anteriormente y el paciente es un paciente con riesgo de desarrollar enfermedades de la retina.

20 [0049] En formas de realización adicionales, las composiciones están previstas para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad de la retina enumerada anteriormente y se diagnostica que el paciente padece dicha enfermedad de la retina.

25 [0050] El glaucoma se puede diagnosticar o el riesgo de desarrollar glaucoma se puede determinar usando diferentes sistemas de prueba. Un método ejemplar es un diagnóstico mediante una prueba de presión ocular usando un oftalmotonometro para medir la presión dentro del ojo. De esta forma se puede medir la presión intraocular, para determinar la hipertensión ocular, que es un factor de riesgo para el glaucoma crónico de ángulo abierto. Además, la medición del espesor de la córnea se puede realizar como una indicación de la presión intraocular. La gonioscopia es el examen del borde exterior frontal del ojo, entre la córnea y el iris, donde normalmente se drena el líquido fuera del ojo, para determinar si este ángulo está abierto o cerrado. Finalmente, se puede usar una prueba de campo visual para determinar si existe o no una deficiencia visual, más particularmente, si faltan áreas de visión. Por lo general, aparecen puntos en la visión periférica donde comienza el glaucoma. Cuando el glaucoma ha afectado la visión, estos puntos ya no son visibles. La papila óptica se puede examinar con un oftalmoscopio directo, un oftalmoscopio indirecto o con una lente de polo posterior con una lámpara de hendidura. La dilatación de la pupila facilita y mejora la precisión del examen con todos los instrumentos. También se pueden usar dispositivos más sofisticados tal como la polarimetría láser de barrido, la oftalmoscopia láser de barrido confocal y la tomografía de coherencia óptica para complementar el examen clínico de la papila óptica y proporcionar mediciones cuantitativas.

35 [0051] En el presente documento se describen, pero no se reivindican, agentes terapéuticos para aumentar o promover la limpieza del sistema glinfático en el nervio óptico y/o la retina para su uso en la prevención y/o tratamiento del glaucoma, hipertensión ocular y/o enfermedades de la retina en un paciente. En aspectos particulares, el aumento de la limpieza del sistema glinfático en la retina se logra bombeando líquido a través del intersticio del sistema nervioso central. En aspectos particulares, los agentes terapéuticos descritos pero no reivindicados en el presente documento son para su uso en la prevención del glaucoma en un paciente con riesgo de desarrollar glaucoma. Los pacientes con riesgo de desarrollar glaucoma incluyen, pero sin limitación, pacientes que padecen diabetes, presión arterial alta, uso de corticosteroides, que se han sometido a una cirugía o lesión ocular, tienen miopía magna y/o tienen un familiar directo que padece glaucoma. En aspectos particulares, se proporcionan métodos que implican el tratamiento de un paciente en riesgo o que desarrolla glaucoma. En aspectos particulares, el glaucoma es glaucoma de tensión normal. En aspectos particulares, los agentes terapéuticos descritos pero no reivindicados en el presente documento son para su uso en la prevención de enfermedades de la retina en un paciente con riesgo de desarrollar enfermedades de la retina. Los pacientes con riesgo de desarrollar una enfermedad de la retina incluyen, pero sin limitación, pacientes que sufren un traumatismo cerrado o afecciones infecciosas, autoinmunitarias, inflamatorias o neoplásicas.

40 [0052] Los agentes terapéuticos descritos pero no reivindicados en el presente documento pueden ser cualquier agente que aumente o promueva la limpieza del sistema glinfático, preferiblemente sin causar efectos secundarios graves. El agente terapéutico puede ser de origen natural o sintético, incluir agentes activos, tales como fármacos u hormonas, o agentes activos acoplados a un vehículo apropiado. El agente terapéutico típicamente se administra sistémicamente. Esto se puede lograr mediante administración enteral (por ejemplo, ingesta oral) o parenteral (por ejemplo, inyección, infusión o implantación). En formas de realización particulares, el agente terapéutico se administra mediante administración intratecal y/o mediante inyección intravítrea y/o mediante aplicación tópica como gotas para los ojos. El agente terapéutico para su uso descrito pero no reivindicado en el presente documento se puede usar en una dosis eficaz. Tal como se usa en el presente documento, una "dosis eficaz" o "cantidad eficaz" del agente terapéutico es la dosis del agente terapéutico suficiente para lograr resultados beneficiosos o deseados. En el presente documento, los resultados beneficiosos o deseados incluyen resultados tales como suprimir o reducir la aparición y/o el desarrollo de glaucoma y/o la presión intraocular elevada o disminuir uno o más síntomas resultantes del glaucoma y/o reducir la aparición y/o el desarrollo de enfermedades de la retina. Una dosis eficaz se puede administrar en una o más

administraciones. En aspectos particulares, el momento de la administración del agente terapéutico se ajusta de tal manera que el agente terapéutico alcance un nivel constante en el torrente sanguíneo. En aspectos particulares, la dosis eficaz del agente terapéutico varía entre aproximadamente 0,1 mg y 1000 mg, entre aproximadamente 0,1 mg y 500 mg, entre aproximadamente 0,1 mg y 250 mg, entre aproximadamente 0,1 mg y 100 mg, entre aproximadamente 0,1 mg y 50 mg entre aproximadamente 0,1 mg y 25 mg, entre aproximadamente 0,1 mg y 10 mg al día, entre aproximadamente 0,1 y 5 mg al día, entre aproximadamente 0,1 y 2,5 mg al día o entre aproximadamente 0,1 y 1 mg al día. En aspectos particulares, la dosis eficaz del agente terapéutico varía entre aproximadamente 1 mg a 1000 mg, entre aproximadamente 1 mg a 500 mg, entre aproximadamente 1 mg a 250 mg, entre aproximadamente 1 mg a 100 mg, entre aproximadamente 1 mg a 50 mg, entre aproximadamente 1 mg a 25 mg, entre aproximadamente 1 mg a 10 mg al día. En aspectos particulares, el agente terapéutico se administra a una dosis de entre 5 nM y 100 μ M, más particularmente a una dosis de entre 10 nM y 10 μ M, tal como 1 μ M.

[0053] En el presente documento se describen, pero no se reivindican, agentes terapéuticos tal como se describen en la solicitud de patente US 2016/0000945 A1. El agente terapéutico descrito pero no reivindicado en el presente documento puede ser un diurético, un antagonista de los receptores adrenérgicos, un inhibidor de Stat-3 o moléculas conocidas en la técnica por ser moléculas del eje de señalización de la proteína morfogenética ósea (BMP), un antagonista de AVP (vasopresina) tal como tolvaptán, conivaptán o VPA-985, un antagonista del péptido natriurético auricular (ANP) como la anantina, un antagonista de la angiotensina II como losartán, un antagonista de los receptores AT2R como PD 123319, un antagonista de los receptores AT1 tal como valsartán, un agente que previene la despolarización de AQP4 o la pérdida de polarización de AQP4, tal como JNJ-17299425 o JNJ-17306861, o un agente para su uso en el tratamiento del insomnio o como ayuda para dormir, tal como antihistamínicos (por ejemplo, de venta libre), somníferos de venta libre, benzodiazepinas, no benzodiazepinas, estimuladores del receptor de melatonina o barbitúricos.

[0054] Ejemplos no limitativos de antihistamínicos son ALLEGRA® (fexofenadina), BENADRYL® (difenhidramina), CLARITIN® o TAVIST® (loratadina), CHLORTRIMETON® (maleato de clorfeniramina), DIMETANE® (bromfeniramina, fenilpropanolamina) y ZYRTEC® (cetirizina).

[0055] Ejemplos no limitativos de somníferos de venta libre son Unisom Nighttime Sleep-Aid, Dormin, Nytol, Simply Sleep, Somnifex, Extra Strength Tylenol PM, clorhidrato de difenhidramina y Excedrin P.M., benzodiazepinas, no benzodiazepinas, imidazopiridinas o barbitúricos.

[0056] Ejemplos no limitativos de benzodiazepinas son PROSUM® (estazolam), DALMANE® (flurazepam), DORAL® (quazepam), RESTORIL® (temazepam), HALCIÓN® (triazolam) y VALIUM® (diazepam).

[0057] Ejemplos no limitativos de no benzodiazepinas son las imidazopiridinas (por ejemplo, AMBIEN®, AMBIENTE® CR, INTERMEDIO® (zolpidem) y SONATA® (pirazolopirimidina). Ejemplos no limitativos de estimuladores del receptor de melatonina son ROZEREM® (ramelteón), NOTEC® (hidrato de cloral), PRECEDEX® (clorhidrato de dexmedetomidina) y LUNESTA® (eszopiclona).

[0058] Ejemplos no limitativos de barbitúricos son NEMBUTAL® (fenobarbital), MEBARAL® (mefobarbital), amital sódico (amobarbital sódico), BUTISOL® (butabarbital sódico) y SECONAL® Sodium Pulvules (secobarbital sódico).

[0059] En el presente documento se describe, pero no se reivindica, dicho agente terapéutico para aumentar o promover la limpieza del sistema glinfático en el nervio óptico y/o la retina, tal como se describe en el presente documento, se administra en combinación con un vehículo farmacéutico o adyuvante que facilita la administración de dicho agente terapéutico en el espacio intratecal, espacio subaracnoideo o los ventrículos cerebrales de dicho paciente.

[0060] El presente inventor ha descubierto previamente que la PIC reducida contribuye al glaucoma y a las enfermedades de la retina a través de un desajuste en las presiones a través de la lámina cribosa (TLCPD), de modo que la reducción de la TLCPD mediante la manipulación de la PIC por infusión de LCR se puede usar para prevenir y/o tratar el glaucoma o enfermedades de la retina. Además, dicha infusión de LCR permite una mejora de la velocidad de recambio de LCR y aumenta la limpieza glinfática en el nervio óptico y/o la retina, lo que se cree que proporciona un efecto beneficioso adicional o alternativo para la prevención y el tratamiento del glaucoma y/o enfermedades de la retina. Más específicamente, la administración de LCR o una solución similar al LCR (tal como LCR artificial) directa o indirectamente a los ventrículos cerebrales y/o al espacio intratecal alrededor de la médula espinal conduce a un aumento de la PIC (o disminución de la TLCPD) y/o aumento de la velocidad de recambio y limpieza de LCR en el espacio subaracnoideo del nervio óptico y/o aumento de la limpieza glinfática en el nervio óptico y/o retina (mejorando así la eliminación de productos de desecho potencialmente neurotóxicos que se acumulan en el nervio óptico y/o retina), asegurando por lo tanto el tratamiento del glaucoma y/o enfermedades de la retina. De hecho, en un aspecto no reivindicado, el glaucoma se puede prevenir o tratar desde el lado del compartimento intracraneal de la lámina en lugar de, o además de, reducir la PIO.

5 [0061] En consecuencia, en el presente documento se proporcionan composiciones para su uso en métodos de prevención y/o tratamiento de enfermedades de la retina seleccionadas de degeneración macular relacionada con la edad, vasculitis retiniana y procesos infecciosos de la retina, commotio retinae, retinopatía diabética, distrofias hereditarias de la retina, lesión isquémica de las neuronas de la retina y edema macular en un paciente que lo necesite que comprende LCR o LCR artificial que comprende iones de sodio a una concentración de 140-190 mM, iones de potasio a una concentración de 2,5-4,5 mM, iones de calcio a una concentración de 1-1,5 mM, iones de magnesio a una concentración de 0,5-1,5 mM, iones de fósforo a una concentración de 0,5-1,5 mM, iones de cloruro a una concentración de 100-200 mM.

10 [0062] En el presente documento se describen, pero no se reivindican, las composiciones descritas anteriormente para su uso en un método donde a dicho paciente que está desarrollando o padece glaucoma y/o enfermedades de la retina se le administra simultánea o secuencialmente una composición que comprende LCR o una composición similar al LCR y dicha composición terapéutica y dicho agente terapéutico para aumentar o promover la limpieza del sistema glinfático en el nervio óptico y/o la retina como se describe anteriormente. Dicha composición que comprende LCR o LCRa como se definió anteriormente se puede administrar después de la administración de dicho agente terapéutico. Dicha composición que comprende LCR o LCRa se puede administrar antes de la administración de dicho agente terapéutico.

15 [0063] Dicha composición que comprende LCR LCRa como se definió anteriormente se administra en el espacio intratecal, el espacio subaracnoideo o los ventrículos cerebrales de dicho paciente. Más particularmente, el LCR artificial se puede administrar al espacio intratecal que rodea la médula espinal. De hecho, la administración de LCR o LCRa como se definió anteriormente se puede realizar localmente, alrededor o en el espacio subaracnoideo del nervio óptico, pero se puede lograr el mismo efecto de manera menos invasiva mediante una infusión más remota, es decir, por vía intratecal en cualquier lugar a lo largo de la médula espinal, que incluye la región cervical, la región torácica, la región lumbar, etc.

20 [0064] En el presente documento se describen, pero no se reivindican, dichas composiciones como se definieron anteriormente para su uso en métodos donde dicho agente terapéutico para aumentar o promover la limpieza del sistema glinfático en el nervio óptico y/o la retina se administra sistémicamente y dicha composición que comprende LCR o una composición similar al LCR se administra al espacio intratecal, el espacio subaracnoideo o los ventrículos cerebrales de dicho paciente.

25 [0065] En el presente documento se describen, pero no se reivindican, dichas composiciones como se definieron anteriormente para su uso en métodos donde tanto dicho agente terapéutico para aumentar o promover la limpieza del sistema glinfático en el nervio óptico y/o la retina como dicha composición que comprende LCR o una composición similar al LCR se administran al espacio intratecal, el espacio subaracnoideo o los ventrículos cerebrales de dicho paciente.

30 [0066] En formas de realización particulares de las composiciones para su uso como se reivindica en el presente documento, la administración con LCR o una solución similar al LCR asegura un aumento en el recambio de LCR y/o un aumento en la limpieza glinfática en el nervio óptico y/o la retina. De hecho, se considera que el aumento del recambio del LCR asegura el efecto terapéutico. De acuerdo con una forma de realización particular, esto se asegura asegurando una infusión máxima de LCR. Si bien no es fundamental para la presente invención, en formas de realización particulares, la administración de LCR o una solución similar al LCR por infusión reduce la TLCPD, preferiblemente a menos de 4 mm Hg, tal como a 1 o 2 mm Hg. De hecho, la infusión máxima de LCR se alcanzará cuando la TLCPD alcance un valor mínimo sin conversión de la TLCPD (la PIC se vuelve más alta que la PIO), mientras que al mismo tiempo la PIC no debe ser demasiado alta para evitar daño cerebral. En consecuencia, en formas de realización particulares, las composiciones para su uso como se reivindica en el presente documento son para su uso en métodos que comprenden establecer la velocidad máxima de infusión de LCR sin conversión de TLCPD o aumento excesivo de PIC. Esto se explica con más detalle a continuación. El aumento de la presión intracraneal (PIC) facilitará el flujo de entrada glinfático paravascular ocular. Normalmente, la presión intraocular (PIO) supera la presión intracraneal (PIC) y, en promedio, existe una pequeña fuerza (media de 4 mmHg) dirigida posteriormente a través de la lámina cribosa. Esta diferencia de presión translámina cribosa (TLCPD) (PIO-PIC) puede asegurar un flujo de salida paravascular eficaz del ojo. Sin embargo, en caso de reversión de la TLCPD (PIC>PIO), el flujo de salida paravascular ocular se puede ver completamente impedido. Esto puede dar como resultado estasis glinfática predominantemente dentro de la región prelaminar de la papila óptica, y esto podría contribuir al edema de la papila óptica. Por estas razones, no debería haber una reversión del TLCPD ya que esto bloquearía el flujo de salida glinfático del ojo. En consecuencia, idealmente se mantiene una TLCPD mínima de aproximadamente 1 a 2 mm Hg. Al mismo tiempo, se deben evitar las complicaciones cerebrales. Por lo tanto, será necesario evitar un aumento excesivo de la presión intracraneal (PIC). En consecuencia, en formas de realización particulares, una presión PIC de entre 20 cm H₂O (14,7 mm Hg) y 25 cm H₂O (18,3 mm Hg) se considera límite, mientras que se debe evitar un valor de PIC de más de 25 cm H₂O (18,3 mm Hg). En consecuencia, cuando se usa una bomba, se puede considerar asegurar que la presión del LCR no exceda un valor dado tal como 18 mm Hg o que incluso preferiblemente no exceda 15 mm Hg.

[0067] En formas de realización particulares, las composiciones para su uso como se reivindica en el presente documento donde se prevé la administración con LCR o LCRa para su uso en métodos en los que se aumenta o promueve la limpieza del sistema glinfático en el nervio óptico y/o la retina como se describe en el presente documento asegurada por medio de un aparato implantable configurado para infundir líquido, más particularmente en el espacio intratecal o subaracnoideo de dicho paciente.

[0068] Un aparato de este tipo puede ser una bomba de infusión para infundir LCR o una solución similar al LCR en una cavidad corporal, más particularmente en el espacio intratecal o subaracnoideo. En aspectos no reivindicados, el aparato se puede usar para el tratamiento y/o la prevención del glaucoma, más particularmente el glaucoma de ángulo abierto, y/o para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades de la retina, tales como, pero sin limitación, degeneración macular relacionada con la edad, vasculitis retiniana y commotio retinae. Actualmente, las bombas de infusión intratecal se usan ampliamente para el tratamiento del dolor crónico (bomba de morfina) y la espasticidad (bomba de baclofeno). El aparato para infundir líquido en el espacio intratecal o subaracnoideo de un paciente puede comprender una bomba implantable, un depósito para contener líquido cefalorraquídeo artificial, un catéter de infusión que tiene un extremo de entrada acoplado al depósito y un extremo de salida acoplado a la bomba implantable y un catéter de flujo de entrada. El catéter de flujo de entrada puede tener un extremo de salida configurado para estar dispuesto en comunicación de fluido con dicho espacio intratecal o subaracnoideo, y un extremo de entrada acoplado a la bomba implantable; típicamente, la bomba implantable está configurada para mover selectivamente líquido cefalorraquídeo artificial desde el depósito a través del catéter de infusión y el catéter de flujo de entrada al espacio intratecal o subaracnoideo a una velocidad y volumen suficientes para aumentar la presión intracraneal y/o el recambio del líquido cefalorraquídeo y/o la limpieza glinfática en el nervio óptico y/o retina en un paciente. Más particularmente, la velocidad y el volumen de la infusión de LCR se ajustan para reducir la TLCPD a un valor de aproximadamente 4 mm Hg o menos, o incluso de 2 mm Hg o 1 mm Hg (dependiendo del paciente). En casos particulares, la velocidad y el volumen de infusión de LCR artificial aseguran que se mantenga una PIC de entre 11 y 16 mm Hg, más particularmente que no supere los 15 mm Hg. En formas de realización particulares, la bomba es una bomba tal como se describe en el documento WO2016/059162.

[0069] La velocidad de infusión asegurada por la bomba se determinará en función de diferentes factores, que incluyen la velocidad de absorción de LCR del paciente. La velocidad de infusión se puede ajustar para asegurar un mayor recambio de LCR en el paciente. La bomba se puede configurar para asegurar una velocidad de infusión de LCR en el intervalo de 0,05-0,1 ml/min, 0,1-0,2 ml/min, 0,2-0,42 ml/min, 0,42-0,7 ml/min o incluso hasta 0,7-1,04 ml/min (1,5 L/día). La velocidad de infusión es capaz de asegurar un recambio de alrededor de 4,0 volúmenes/día.

[0070] Además, el aparato puede comprender un microcontrolador que controla el funcionamiento de la bomba implantable. Dicho microcontrolador puede regular el flujo de LCR o una solución similar al LCR a través del catéter de flujo de entrada.

[0071] Además, el aparato puede comprender un sensor de flujo dispuesto en comunicación con el catéter de flujo de entrada para controlar el volumen y la velocidad de flujo del LCR artificial bombeado al espacio intratecal o a los ventrículos cerebrales, donde el microcontrolador está configurado para activar la bomba implantable en respuesta a una salida del sensor de presión. Adicionalmente, el aparato se puede combinar con un sensor de presión implantable para controlar la presión intracraneal o del LCR en el paciente. El sensor no necesita estar unido físicamente al resto del aparato, sino que se puede implantar intratecalmente o en los ventrículos cerebrales. El microcontrolador del aparato se puede configurar para activar o desactivar la bomba implantable en respuesta a una salida del sensor de presión. Por ejemplo, el microcontrolador se puede configurar para una presión intracraneal constante. Además, el aparato puede comprender un mecanismo de retroalimentación basado en la salida del sensor de presión, que asegura que la presión intracraneal no exceda un cierto valor, que es preferiblemente de 15 mm Hg, pero puede ser de hasta 18 mm Hg.

[0072] Aunque la implantación de una bomba de LCR es una intervención relativamente invasiva, proporciona una alternativa o un complemento valioso a las terapias existentes, especialmente para los pacientes para los que las opciones de tratamiento no invasivo son ineficaces.

[0073] Por ejemplo, el aparato comprende una bomba implantable, un depósito para contener líquido cefalorraquídeo artificial, un catéter de infusión que tiene un extremo de entrada acoplado al depósito y un extremo de salida acoplado a la bomba implantable; y un catéter de flujo de entrada que tiene un extremo de salida configurado para estar dispuesto en comunicación de fluido con dicho espacio intratecal o subaracnoideo o los ventrículos cerebrales, y una entrada y se usa de la siguiente manera:

- proporcionar líquido cefalorraquídeo o una solución similar al LCR en dicho depósito;
- acoplar el catéter de flujo de entrada a una zona de una cavidad corporal, más particularmente un espacio intratecal o los ventrículos cerebrales; y

- 5 – activar la bomba implantable para bombear el líquido cefalorraquídeo o líquido similar al LCR desde el depósito a través del catéter de infusión y el catéter de flujo de entrada hasta la cavidad corporal (por ejemplo, el espacio subaracnoideo, uno de los ventrículos laterales o el canal central de la médula espinal) a una velocidad y volumen suficientes para aumentar la PIC y/o aumentar el recambio del LCR y/o aumentar la limpieza glinfática en el nervio óptico y/o la retina.

[0074] La bomba se puede colocar quirúrgicamente debajo de la piel del abdomen y administra un poco de LCR o líquido similar al LCR a través de un catéter directamente al LCR presente localmente. El presente inventor descubrió previamente que dichas bombas se pueden proporcionar para infundir LCR artificial,

- 10 [0075] con el fin de aumentar el recambio de la PIC y/o del LCR con el objetivo de tratar el glaucoma. Opcionalmente, la bomba como se describe en el presente documento se puede usar para administrar tanto el LCR (o líquido similar al LCR) como el agente terapéutico para aumentar o promover la limpieza del sistema glinfático en el nervio óptico y/o la retina como se describe en el presente documento.

- 15 [0076] En un aspecto no reivindicado, los métodos descritos en el presente documento son particularmente adecuados para la prevención y/o tratamiento de glaucoma y/o enfermedades de la retina, tales como degeneración macular relacionada con la edad, vasculitis retiniana y commotio retinae. Se puede prever la prevención del glaucoma en pacientes susceptibles al glaucoma tales como pacientes que tienen presión intracraneal reducida y/o TLCPD aumentada. Los ejemplos de factores de riesgo asociados con el glaucoma incluyen, pero sin limitación, PIO elevada, PIC baja, edad, sexo, miopía magna, etc. El uso a largo plazo de esteroides tópicos y sistémicos produce glaucoma secundario de ángulo abierto al provocar un aumento de la PIO.

- 25 [0077] En aspectos particulares no reivindicados, la solicitud prevé las composiciones para su uso en métodos que implican además determinar uno o más de la PIO, TLCPD y/o PIC en un paciente antes de la administración de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento. Este paso se puede asegurar para determinar la idoneidad de los métodos descritos en el presente documento para la prevención y/o tratamiento del glaucoma. Adicional o alternativamente, se puede usar para determinar la velocidad de infusión óptima de LCR.

- 30 [0078] Los métodos aplicados para la estimación no invasiva de la PIC son conocidos en la técnica e incluyen ultrasonografía Doppler transcraneal, desplazamiento de la membrana timpánica, oftalmodinamometría, medición del espacio orbital del LCR alrededor del nervio óptico, tecnología Doppler transcraneal a dos profundidades y otros. La medición del valor absoluto cuantitativo de la presión intracraneal (PIC) mediante Doppler transorbital a dos profundidades (TDTD) se basa en el mismo principio fundamental que se usa para medir la presión arterial con un esfigmomanómetro. El método TDTD usa ultrasonido Doppler para trasladar el principio de equilibrio de presión de la medición de la presión arterial con un esfigmomanómetro a la medición de la PIC. La arteria oftálmica (AO), que es un vaso con segmentos intracraneales y extracraneales, se usa como sensor de presión y como un par natural de escalas para el valor absoluto de la PIC medida en mmHg o mmH₂O. El flujo sanguíneo en el segmento intracraneal de la AO se ve afectado por la presión intracraneal, mientras que el flujo en el segmento extracraneal (intraorbital) de la AO se ve influido por la presión aplicada externamente (Pe) al globo ocular y los tejidos orbitarios.

[0079] La presente invención se ilustra adicionalmente en los siguientes ejemplos no limitativos.

EJEMPLOS

- 45 Ejemplo 1: Evidencia de espacios paravasculares en el nervio óptico humano

Material y métodos

[0080] Este estudio *post-mortem* se llevó a cabo en siete individuos sin enfermedad ocular. Las muestras se obtuvieron a más tardar 6 horas *post-mortem*, previo consentimiento para la autopsia.

Preparación y etiquetado de muestras

- 50 [0081] Todos los nervios ópticos, que incluyen el globo ocular, se extirparon después de retirar el techo orbitario. Los nervios ópticos se ligaron con un hilo de sutura de seda 6.0 proximal al quiasma óptico. A continuación, se inyectó lentamente el fijador (formalina al 4 % tamponada neutra) en el ESA con una aguja de calibre 19. Se tuvo cuidado de evitar una presión de inyección alta para no crear artefactos. En dos casos, se inyectó lentamente a baja presión tinta china disuelta en formalina al 8 % (vol:vol = 1:1) en el ESA del nervio óptico. Las muestras se fijaron en formalina al 4 % por inmersión durante 5 días antes de continuar con las pruebas.

Microscopía de luz

[0082] De cada nervio óptico, se procesó una pieza que incluía la parte mediodorbital y el segmento bulbar (adyacente al globo) para bloques de parafina y se cortó en secciones de 5-8 μm de espesor. Las tinciones usadas incluyeron hematoxilina y eosina, elastina de van Gieson y tricrómico de Masson.

5 Resultados

[0083] Se inyectó tinta china en el espacio subaracnoideo (ESA) del nervio óptico humano para estudiar la posible circulación de líquido paravascular. Usando microscopía de luz, los inventores descubrieron que el ESA estaba lleno de tinta china. Desde aquí, el tinte drenaba hacia los vasos linfáticos de la duramadre del nervio óptico (figura 1). Además, la tinta china viajó desde el ESA al espacio paravascular alrededor de los vasos retinianos centrales. Se detectó una gran cantidad de depósitos en el entorno de los vasos sanguíneos del nervio óptico (figura 2, figura 3a, figura 3b y figura 4), mientras que los lúmenes de estos vasos no estaban marcados. Los presentes inventores proporcionan evidencia de una nueva vía de limpieza en el nervio óptico humano. A la luz del papel clave que puede desempeñar la vía glinfática en la eliminación de los solutos intersticiales del cerebro, la observación de un sistema de limpieza anatómicamente distinto en el nervio óptico es de gran importancia para comprender cómo se eliminan los solutos del LI en el nervio óptico y proporciona nuevos conocimientos sobre la patogenia de enfermedades tal como el glaucoma. De hecho, se podría esperar que un sistema glinfático disfuncional pudiera dar como resultado finalmente una reducción de la eliminación de neurotoxinas en el nervio óptico y conducir a una neurodegeneración glaucomatosa. Además, parece haber una comunicación paravascular entre el entorno del sistema vascular de la retina y la arteria y la vena centrales de la retina en el nervio óptico. En consecuencia, un sistema glinfático disfuncional también podría contribuir a las enfermedades de la retina.

Ejemplo 2: Los agentes terapéuticos para aumentar o promover la limpieza del sistema glinfático pueden tratar el glaucoma en ratas (ejemplo de referencia)

[0084] Se usa un modelo de rata con glaucoma para estudiar el efecto de uno o más agentes terapéuticos para aumentar o promover la limpieza del sistema glinfático en la prevención y/o tratamiento del glaucoma.

[0085] Las ratas se tratan con uno o más agentes terapéuticos para aumentar o promover el sistema o vehículo glinfático. La administración sistémica se realiza, opcionalmente de forma repetitiva, antes de la aparición del glaucoma para evaluar un efecto preventivo potencial o tras la aparición de síntomas clínicos de glaucoma (fase activa) para evaluar un efecto curativo potencial. Se usa un antagonista de la angiotensina II, tal como losartán, un antagonista de la vasopresina o un antagonista del péptido natriurético auricular (ANP) a una concentración de 1 μM . A continuación, se sacrifican las ratas y se diseccionan los ojos y los nervios ópticos y se fijan para la tinción y el análisis de la degeneración de las células ganglionares de la retina y del nervio óptico. El tratamiento tiene éxito si la muerte de los axones de las células ganglionares de la retina es significativamente menor en el grupo de tratamiento que en los ojos con glaucoma de control.

Ejemplo 3: Infusión de LCR intracraneal en un modelo animal de degeneración macular relacionada con la edad (DMAE): el efecto protector contra el daño del epitelio pigmentado de la retina y la pérdida de visión.

[0086] Se usa un modelo de ratón APOE4-HFC de degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) (ratones de reemplazo dirigidos a la apolipoproteína E 4 humana envejecida con una dieta alta en grasas y enriquecida con colesterol) para demostrar el efecto de la infusión intracerebroventricular de líquido cefalorraquídeo artificial en el riesgo de desarrollo o progresión de DMAE. Conforme a un papel patogénico para A β , este modelo de ratón con DMAE (que combina múltiples factores de riesgo para DMAE) se caracteriza por depósitos que contienen A β en la base del epitelio pigmentado de la retina (EPR), cambios histopatológicos en el EPR y un déficit en la respuesta electroretinográfica escotópica, que refleja una función visual alterada.

[0087] Durante una cirugía estereotáctica bajo anestesia profunda, se implanta una cánula guía en el ventrículo lateral. La cánula está conectada a una bomba de infusión implantable iPRECIO® implantada por vía subcutánea. El volumen de LCR y la velocidad de producción en el ratón son: Volumen de LCR = 35 μl ; Velocidad de producción de LCR = 18 $\mu\text{l/h}$. Las bombas osmóticas clásicas Alzet tienen una velocidad de infusión máxima de 0,25 $\mu\text{L/h}$ y requieren cirugía para reemplazar la bomba vacía cada 4 semanas (bomba tipo 2004). Según estas velocidades de infusión y la velocidad de producción de LCR en ratones, no se pueden aplicar bombas osmóticas clásicas para lograr un aumento del flujo de líquido cefalorraquídeo y glinfático. La aplicación de bombas de infusión implantables iPRECIO® permite la adaptación de la velocidad de flujo y también se pueden lograr tasas de flujo superiores. La bomba de infusión implantable iPRECIO® usa un mecanismo de peristalsis controlado por microprocesador para un flujo controlado preciso. Los ratones se alojan individualmente después de la cirugía. En un pequeño grupo de ratones de control, la velocidad de infusión

- 5 máxima tolerable se establece aumentando lentamente la velocidad de infusión. Posteriormente, se crían ratones APOE4-HFC y se investiga el efecto de la infusión de LCR sobre los cambios histopatológicos en el EPR y la función visual. Además del grupo de infusión de LCR de ratones APOE4-HFC (a la velocidad de flujo máxima tolerada), se proporciona un grupo de control para controlar el efecto de la cirugía y la presencia de una cánula guía. La función visual se controla mediante el análisis de electroretinogramas (ERG) de ondas b, una medida fiable de la actividad retiniana y la función visual. Se sacrifican los ratones y se enuclean sus ojos y se procesan para el estudio histológico.
- 10 [0088] Se observa una reducción de los niveles de A β y componentes activados del complemento en depósitos sub-EPR, preservación estructural del EPR y protección visual en el grupo que recibe infusión de LCR en comparación con el control. Esto demuestra que la infusión de LCR es una estrategia profiláctica y terapéutica prometedora para la DMAE humana.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende líquido cefalorraquídeo (LCR) o una composición similar al LCR para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad de la retina;
- 5 - donde la composición similar al LCR es LCR artificial (LCRa), donde LCRa comprende iones de sodio a una concentración de 140-190 mM, iones de potasio a una concentración de 2,5-4,5 mM, iones de calcio a una concentración de 1-1,5 mM, iones de magnesio a una concentración de 0,5-1,5 mM, iones de fósforo a una concentración de 0,5-1,5 mM, iones de cloruro a una concentración de 100-200 mM;
- 10 - donde dicha enfermedad de la retina es una enfermedad que afecta principalmente a la retina; y
- 15 - donde dicha prevención o tratamiento de enfermedades de la retina se asegura por infusión en el espacio intratecal, el espacio subaracnoideo o los ventrículos cerebrales y donde dicha enfermedad de la retina se selecciona de degeneración macular relacionada con la edad, vasculitis retiniana y procesos infecciosos de la retina, commotio retinae, retinopatía diabética, distrofias hereditarias de la retina, lesión isquémica de las neuronas de la retina y edema macular.
- 20 2. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha infusión asegura un aumento de la limpieza del sistema glinfático en la retina.
- 25 3. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha infusión asegura un aumento en el recambio del LCR.
- 30 4. Composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde dicha infusión asegura la reducción de la diferencia de presión translamina cribosa (TLCPD).
- 35 5. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, donde dicha infusión reduce la TLCPD a aproximadamente 4 mmHg o menos, preferiblemente a 1 mmHg o 2 mmHg.
- 40 6. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, donde dicha reducción de la TLCPD está asegurada por un aumento de la presión intracraneal (PIC).
- 45 7. Composición para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, donde dicha TLCPD se reduce a 1 a 2 mm Hg.
8. Composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde dicha infusión está asegurada por una bomba implantable.
9. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde dicha infusión está asegurada por un aparato para infundir líquido en el espacio intratecal o los ventrículos cerebrales de un paciente, comprendiendo el aparato: una bomba implantable; un depósito para contener líquido cefalorraquídeo artificial; un catéter de infusión que tiene un extremo de entrada acoplado al depósito y un extremo de salida acoplado a la bomba implantable; y un catéter de flujo de entrada que tiene un extremo de salida configurado para estar dispuesto en comunicación de fluido con dicho espacio intratecal o los ventrículos cerebrales, y un extremo de entrada acoplado a la bomba implantable; y donde la bomba implantable está configurada para mover selectivamente líquido cefalorraquídeo artificial desde el depósito a través del catéter de infusión y el flujo de entrada.

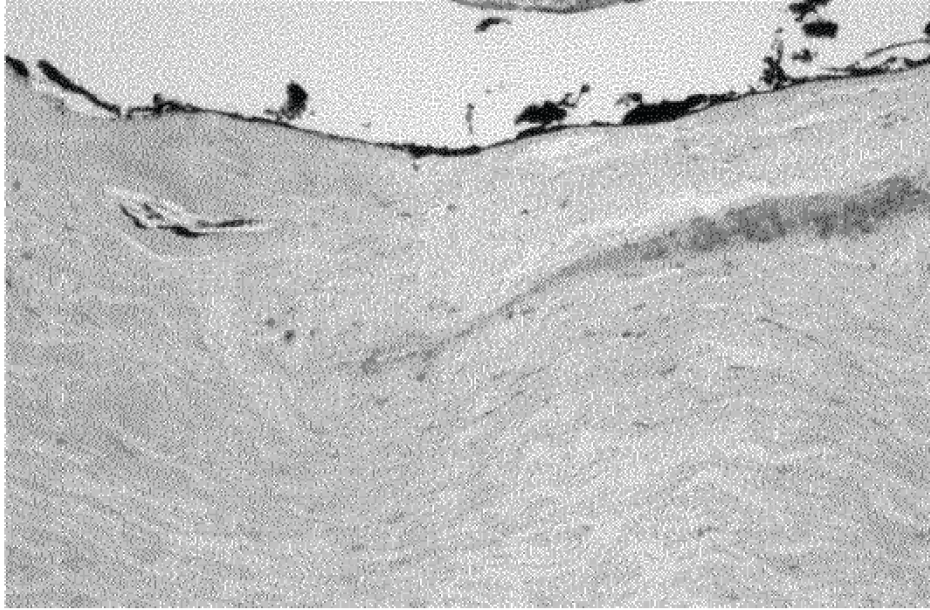


FIGURA 1

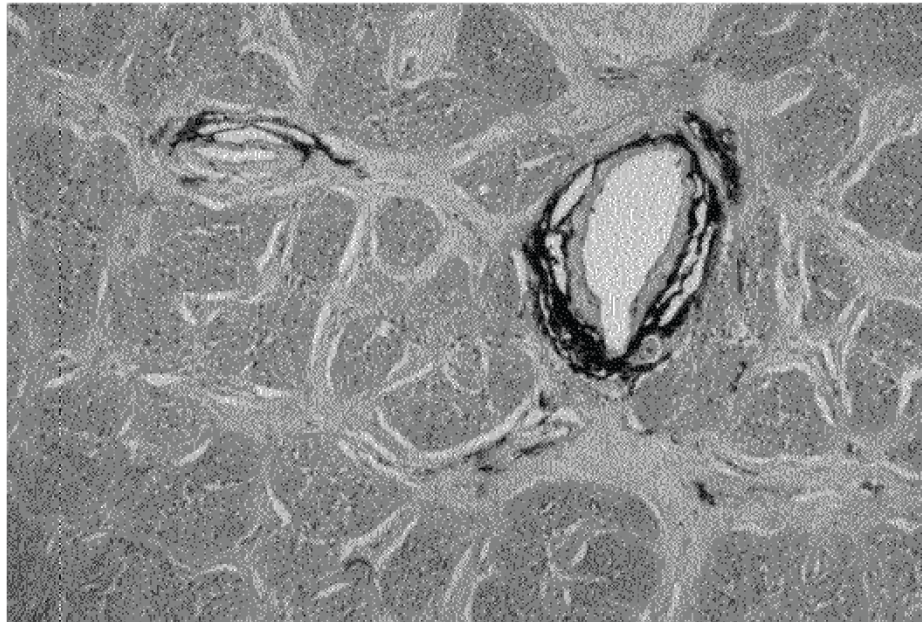


FIGURA 2

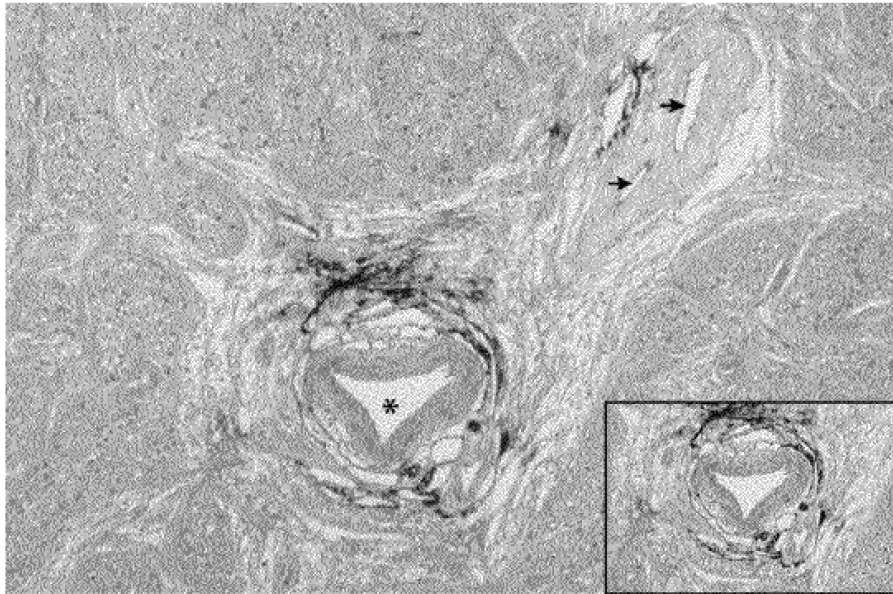


FIGURA 3A

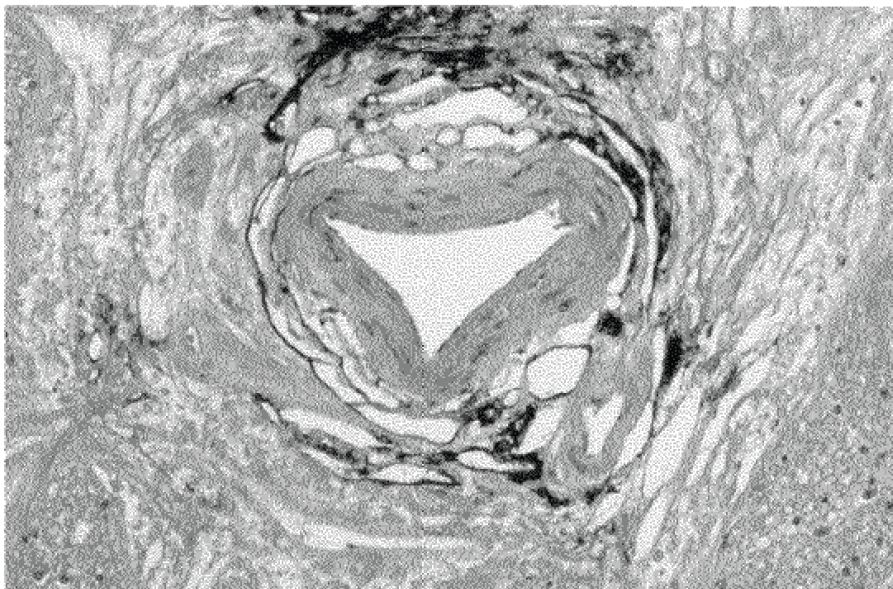


FIGURA 3B

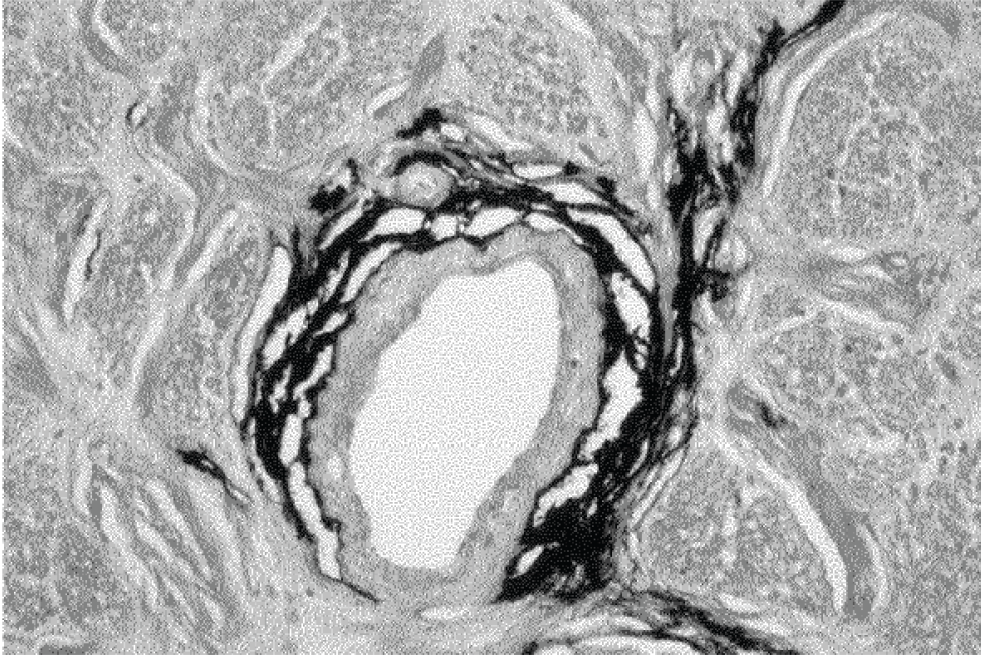


FIGURA 4