



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 286 864**

51 Int. Cl.:
A61K 31/185 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **98962016 .6**
86 Fecha de presentación : **09.12.1998**
87 Número de publicación de la solicitud: **1037622**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **27.09.2000**

54 Título: **Derivados de la taurina para el tratamiento de trastornos oftálmicos.**

30 Prioridad: **10.12.1997 US 982249**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2007

73 Titular/es: **Hampar Karageozian**
31021 Marbella Vista
San Juan Capistrano, California 92673, US

72 Inventor/es: **Petrosian, Andranik M.;**
Haroutounian, Jasmine E. y
Vartanian, Armen

74 Agente: **Torner Lasalle, Elisabet**

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

Derivados de la taurina para el tratamiento de trastornos oftálmicos.

5 **Ámbito de la invención**

La presente invención se refiere en general al uso de ciertos derivados del aminoácido taurina para el tratamiento de trastornos oftálmicos, como se define en las reivindicaciones adjuntas.

10 **Antecedentes de la invención**

La retina es una capa de células que forman el revestimiento interior de la parte posterior del ojo de los mamíferos. La retina incluye ciertas células fotorreceptoras especializadas que convierten la energía lumínica en impulsos eléctricos. Estas células fotorreceptoras especializadas de la retina incluyen los “bastoncillos”, que emiten impulsos correspondientes a las imágenes en blanco y negro, y los “conos”, que emiten impulsos correspondientes a las imágenes de color.

Los de una serie de trastornos y enfermedades de la retina están caracterizados o son ocasionados por una degeneración del tejido retiniano y una consiguiente pérdida de visión. Los ejemplos de estas retinopatías degenerativas incluyen la retinitis pigmentosa, la degeneración macular y la retinopatía diabética. Los tratamientos médicos y quirúrgicos con los que se cuenta para estas retinopatías degenerativas han venido siendo menos que perfectos, y muchos pacientes continúan padeciendo pérdidas totales o parciales de visión debido a estos trastornos.

Han sido identificadas relativamente altas concentraciones del aminoácido taurina en los segmentos externos de las células fotorreceptoras retinianas, y se ha determinado que la retina puede liberar taurina en respuesta a la estimulación lumínica. Se ha determinado adicionalmente que unos altos niveles de taurina en la retina pueden proteger a los segmentos externos de las células fotorreceptoras contra los daños estructurales inducidos por la luz. Un mecanismo que se ha postulado para este efecto fotoprotector es el de que ciertos derivados de la taurina (como p. ej. metabolitos o productos de descomposición que son formados por la acción natural de la retina en el compuesto de taurina) pueden facilitar el transporte de ciertos compuestos fotoprotectores relacionados con la Vitamina A y conocidos como retinoides entre el epitelio pigmentario y las células fotorreceptoras. En particular, la investigación llevada a cabo por el solicitante ha identificado un particular derivado de la taurina que es conocido como retinilideno-tauret, está presente de manera natural en la retina y en el epitelio pigmentario y ha presentado algunos efectos fotoprotectores en experimentos *in vitro* llevados a cabo en retinas de rana. Se postula que los isómeros *cis* y *trans* de retinilideno-tauret pueden facilitar el transporte de retinoides en direcciones opuestas por canales microscópicos en los segmentos externos de las células fotorreceptoras de la retina. Tauret: Further Studies of the Role of Taurine in Retina; Petrosian, A.M. Functional Neurochemistry and Cardiology, pp. 471-475 (Wiley-Liss, 1990).

Dado el potencial experimentalmente demostrado del retinilideno-tauret para afectar al daño inducido por la luz a la retina, es deseable idear métodos para sintetizar retinilideno-tauret en cantidades considerables, y desarrollar métodos terapéuticos para la administración de retinilideno-tauret exógeno a la retina de un humano o de otro mamífero para evitar o tratar las retinopatías degenerativas o para proteger a la retina contra los daños.

45 **Breve exposición de la invención**

La presente invención aporta métodos para preparar medicamentos para tratar o proteger la retina de un ojo de un mamífero con respecto a los trastornos degenerativos de la retina que son la retinitis pigmentosa, la retinopatía diabética o la degeneración macular, a base de poner en contacto con el tejido retiniano a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula del ácido 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,6,8-nonatetraen-1-imido-N-etanosulfónico.

Adicionales aspectos y ventajas de la invención resultarán obvios para los expertos en la materia al haber leído y comprendido las descripciones detalladas de realizaciones preferidas que se dan a continuación.

55 **Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 es un esquema de un método preferido para sintetizar ácido todo-*trans*-[3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,6,8-nonatetraen-1-imido-N-etanosulfónico].

La Figura 2 es un esquema de un método preferido para sintetizar ácido 11-*cis*-[3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,6,8-nonatetraen-1-imido-N-etanosulfónico].

Descripción detallada de la realización preferida

Dentro del año pasado ha sido publicada por el solicitante y colegas suyos en *Advances in Experimental Biology*, Vol. 403, Capítulo 35: A Taurine-Related Endogenous Substance in the Retina and its Role in Vision (diciembre 1996) información relativa al retinilideno-tauret y a ciertos experimentos que demuestran que tal compuesto desempeña un papel en el transporte de retinoides entre el epitelio pigmentario y las células fotorreceptoras de la retina.

A. Métodos para sintetizar los deseados isómeros del ácido 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,6,8-nonatetraen-1-imido-N-etanosulfónico

Los isómeros cis y trans de retinilideno-tauret, que tiene la fórmula del ácido 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,6,8-nonatetraen-1-imido-N-etanosulfónico, pueden ser sintetizados haciendo que un seleccionado isómero o seleccionados isómeros cis y/o trans de retinal, que tiene la fórmula general 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,6,8-nonatetraen-1-al, reaccione(n) con el aminoácido taurina (es decir, ácido 2-aminoetanosulfónico) en presencia de metilato sódico (es decir, $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{ONa}$). Preferiblemente, esta reacción es llevada a cabo en condiciones prácticamente de oscuridad, en una atmósfera de argón y a temperaturas situadas dentro de la gama de valores que va desde -5 hasta -20 grados C.

La Figura 1 muestra la manera cómo se usa este método de sintetización para sintetizar el isómero todo-trans de retinilideno-tauret (es decir, ácido todo-trans-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,6,8-nonatetraen-1-imido-N-etanosulfónico). Como se muestra, esta síntesis isómero-específica utiliza todo-trans-retinal (es decir, todo-trans-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,6,8-nonatetraen-1-al) como material de partida.

La Figura 2 muestra la manera cómo se usa este método de sintetización para sintetizar el isómero 11-cis de retinilideno-tauret (es decir, ácido 11-cis-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,6,8-nonatetraen-1-imido-N-etanosulfónico). Como se muestra, esta síntesis isómero-específica utiliza 11-cis-retinal (es decir, 11-cis-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,6,8-nonatetraen-1-al) como material de partida.

Pueden variar algo los disolventes particulares que se usen y las condiciones en las que tengan lugar las reacciones. Sin embargo, típicamente será necesario que la reacción sea llevada a cabo prácticamente en ausencia de luz (como p. ej. en la oscuridad o bajo una tenue luz roja) y a temperaturas de menos de 30 grados C. Se exponen en los siguientes apartados I. y II. ejemplos de específicos métodos de sintetización para sintetizar todo-trans-retinilideno-tauret y 11-cis-retinilideno-tauret, incluyendo determinados disolventes específicos que pueden ser utilizados y las condiciones específicas en las que pueden llevarse a cabo estas reacciones.

I. Una Síntesis Preferida de Todo-trans-Retinilideno-Tauret

1. Disolver 60 mg de Taurina (es decir, ácido 2-aminoetanosulfónico) en 5,0 ml de metanol deshidratado.
2. Añadir 2,0 ml de Metilato Sódico (es decir, metóxido sódico) 0,8N en metanol deshidratado a la solución de taurina en metanol preparada en el paso 1.
3. Disolver 150 mg de todo-trans-retinal (es decir, Vitamina A Aldehído/Retinaldehído o 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,6,8-nonatetraen-1-al) en 3,5 ml de metanol deshidratado.
4. Añadir la solución preparada en el paso 2 a la solución preparada en el paso 3. Es importante mantener una relación molar de 1 a 1 de todo-trans retinal a taurina.
5. Añadir 4,0 gramos de tamiz molecular que tenga un tamaño de 3 angstroms a la mezcla de reacción preparada en el Paso 4, y agitar la mezcla de reacción con un agitador magnético.
6. Mantener a la mezcla de reacción bajo agitación continua a) en la oscuridad o bajo una tenue luz roja, b) en ausencia de oxígeno, c) en una atmósfera de argón, y d) a una temperatura de -5 a -20 grados Celsius.
7. Supervisar el progreso de la reacción hasta haber quedado la misma concluida, ya sea por cromatografía en capa fina (TLC) o bien por Cromatografía de Líquidos a Alta Presión (HPLC). Típicamente serán necesarias poco más o menos cuatro (4) horas para que quede concluida la reacción.

La reacción para formar todo-trans-retinilideno-tauret puede ser supervisada por TLC mediante una extracción periódica de muestras alícuotas de la mezcla de reacción y poniendo a tal mezcla de reacción sobre hojas de gel de sílice. Los cromatogramas pueden desarrollarse con cloroformo:metanol:ácido trifluoroacético en las proporciones de 20:6:1 o 10:1:0,1. Las manchas pueden ser entonces visualizadas mediante pulverización con ácido sulfúrico y calentamiento, o bien mediante tratamiento con vapor de I_2 .

La reacción para formar todo-trans-retinilideno-tauret puede ser supervisada por HPLC poniendo muestras de 10 microlitros de la mezcla de reacción en columnas u-Bondapack C_{18} para análisis por HPLC. Puede usarse metanol como fase móvil. El caudal es preferiblemente de 1 ml/min. La absorbancia se supervisa a 360 nm.

Se recomienda llevar a cabo la síntesis en presencia de un exceso de todo-trans-Retinal, porque al haber quedado concluida la reacción será muy fácil retirar del recipiente de reacción todo el todo-trans-tauret sobrante. Todos los disolventes de reacción se retiran mediante un ligero calentamiento del recipiente de reacción y mediante la aplicación de una ligera aspiración sobre todos los líquidos sobrantes. Lavar el precipitado con éter o hexano y filtrar el precipitado a través de un filtro de vidrio de 16 cm conectado a una tubería de vacío. Repetir el procedimiento de lavado dos veces. Secar el precipitado final bajo un vacío de 10 mm Hg. El rendimiento de esta reacción es típicamente de poco más o menos un 90%.

ES 2 286 864 T3

El isómero todo-trans de retinilideno-tauret (es decir, el ácido todo-trans-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,6,8-nonatetraen-1-imido-N-etanosulfónico) preparado en este ejemplo tiene la caracterización siguiente: a) Absorbencia Máx. 365 nm; b) el Coeficiente de Extinción a 365 nm es 40200; c) al tener lugar la protonación la absorbencia máx. se desplaza a 444 nm; d) el Coeficiente de Extinción a 444 nm es 40050; e) el Punto de Fusión es de 115°C - 116°C y la solubilidad en agua es de 200 mg/ml.

El isómero todo-trans de retinilideno-tauret sintetizado por este método es almacenado en condiciones de refrigeración a temperaturas de menos -10 grados Celsius, en botellas de vidrio ámbar exentas de humedad y en una atmósfera exenta de oxígeno. El compuesto deberá permanecer almacenado en tales condiciones hasta inmediatamente antes de la inyección en el ojo.

II. Una Síntesis Preferida para la Obtención de 11-cis-Retinilideno-Tauret

1. Disolver 100 mg de Taurina (es decir, ácido 2-aminoetanosulfónico) en 5,0 ml de metanol deshidratado.

2. Añadir 2,0 ml de metilato sódico (es decir, metóxido sódico) 0,8N en metanol deshidratado a la solución de taurina en metanol preparada en el paso 1.

3. Disolver 400 mg de todo 11-cis-retinal (es decir, Vitamina A Aldehído/Retinaldehído u 11-cis[3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,6,8-nonatetraen-1-al]) en 3,5 ml de metanol deshidratado.

4. Añadir la solución preparada en el paso 2 a la solución preparada en el paso 3. Es importante mantener una relación molar de 1 a 1 de 11-cis-retinal a taurina.

5. Añadir 4,0 gramos de tamiz molecular que tenga un tamaño de 3 angstroms a la mezcla de reacción preparada en el Paso 4, y agitar la mezcla de reacción con un agitador magnético.

6. Mantener la reacción en condiciones de agitación continua a) en la oscuridad o bajo una tenue luz roja, b) en ausencia de oxígeno, c) en una atmósfera de argón, d) a una temperatura de -5 a -20 grados Celsius.

7. Supervisar el progreso de la reacción hasta haber quedado la misma concluida, ya sea por cromatografía en capa fina (TLC) o bien por Cromatografía de Líquidos a Alta Presión (HPLC). Típicamente serán necesarias poco más o menos cuatro (4) horas para que quede concluida la reacción.

La reacción para formar 11-cis-retinilideno-tauret puede ser supervisada por TLC mediante una extracción periódica de muestras alícuotas de la mezcla de reacción y poniendo a dicha mezcla de reacción sobre hojas de gel de sílice. Los cromatogramas pueden desarrollarse con cloroformo:metanol:ácido trifluoroacético en las proporciones de 20:6:1 o 10:1:0,1. Las manchas pueden ser entonces visualizadas mediante pulverización con ácido sulfúrico y calentamiento, o bien mediante tratamiento con vapor de I₂.

La reacción para formar 11-cis-retinilideno-tauret puede ser supervisada por HPLC poniendo muestras de 10 microlitros de la mezcla de reacción en columnas Separon SGX (de 7 µm; 150 x 33 mm). La fase móvil es cloroformo:metanol:ácido trifluoroacético en la proporción de 87:13:0,1. Se inyectan muestras de 10 µl, y el caudal es preferiblemente de 1,5 ml/min. La absorbancia es supervisada a 420 o 440 nm.

Todos los disolventes de reacción son retirados mediante moderado calentamiento del recipiente de reacción y mediante la aplicación de una ligera aspiración sobre todos los líquidos sobrantes. Lavar el precipitado con éter o hexano y filtrar el precipitado a través de un filtro de vidrio de 16 cm conectado a una tubería de vacío. Repetir el procedimiento de lavado dos veces. Secar el precipitado final bajo un vacío de 10 mm Hg. El rendimiento de esta reacción es típicamente de más de un 90%.

El isómero 11-cis de retinilideno-tauret sintetizado por este método es almacenado en condiciones de refrigeración a temperaturas de menos -10 grados Celsius, en botellas de vidrio ámbar exentas de humedad y en una atmósfera exenta de oxígeno. El compuesto deberá permanecer almacenado en tales condiciones hasta inmediatamente antes de la inyección en el ojo.

B. Formulaciones de Retinilideno-Tauret para Inyección o Administración Tópica al Ojo

El todo-trans-retinilideno-tauret y/o el 11-cis-retinilideno-tauret puede ser disuelto en un disolvente apropiado para obtener una solución para inyección en el ojo. Sin embargo, tal solución debe ser almacenada en ausencia de luz y en condiciones de refrigeración a aproximadamente 4 grados C, e incluso estando almacenada en tales condiciones, su duración de conservación puede ser relativamente corta. Un ejemplo de una solución de retinilideno-tauret apropiada para inyección en el ojo es el siguiente:

Solución Líquida para Inyección

Retinilideno-tauret.....	1-50 milimoles
Tampón de Fosfato hasta pH 7,0..	0,5-50 milimoles
Solución Salina Isotónica	
Estéril para Inyección.....	90-99% en peso

Como alternativa a la fabricación y expedición de la solución líquida para inyección anteriormente descrita, y con la máxima preferencia, el todo-trans-retinilideno-tauret y/o el 11-cis-retinilideno puede ser liofilizado inmediatamente después de la síntesis y puede ser con posterioridad reconstituido inmediatamente antes de la inyección en el ojo. El material liofilizado tiene también que ser almacenado en ausencia de luz y en condiciones de refrigeración a una temperatura de aproximadamente -10 grados C hasta su reconstitución y uso. Sin embargo, una preparación liofilizada de este tipo puede al estar almacenada en estas condiciones tener una duración de conservación mayor que la de la solución líquida para inyección anteriormente descrita. Se dan a continuación cuatro (4) ejemplos de formulaciones liofilizadas para el todo-trans-retinilideno-tauret y/o el 11-cis-retinilideno-tauret de esta invención:

Preparación Liofilizada I

Retinilideno-Tauret.....	1 micromol-500 milimoles
Lactosa.....	2-50 mg
Tampón de Fosfato hasta	
pH 6,5-7,4	0,1 micromoles-50 milimoles

Preparación Liofilizada II

Retinilideno-Tauret.....	1 micromol-500 milimoles
Sorbitol.....	2-50 mg
Tampón de Fosfato pH 6,5-7,4 ..	0,1 micromoles-50 milimoles

Preparación Liofilizada III

Retinilideno-Tauret.....	100 milimoles
Lactosa.....	5 mg
Tampón de Fosfato pH 7,0	0,2 milimoles

Preparación Liofilizada IV

Retinilideno-Tauret.....	100 milimoles
Sorbitol.....	5 mg
Tampón de Fosfato pH 7,0	0,2 milimoles

La Preparación Liofilizada III es actualmente la formulación liofilizada preferida. Los expertos en la materia dentro del campo de la técnica de la formulación de productos farmacéuticos liofilizados comprenderán que en lugar del tampón de fosfato que se indica en los ejemplos anteriores pueden usarse otros varios sistemas tampón, tales como tampones de citrato o de borato.

El retinilideno-tauret de la presente invención puede ser también puesto en formas adecuadas para la administración tópica. Se da a continuación un ejemplo de una solución líquida de retinilideno-tauret que es adecuada para administración tópica:

Solución Líquida para Administración Tópica o Inyección Retrobulbar

Retinilideno-Tauret.....	1 micromol-500 milimoles
5 Tampón de Fosfato pH 7,0.....	0,1 milimoles-10 milimoles
Polietilenglicol.....	99% en peso

10 Se da a continuación un ejemplo de una formulación de gel que es también adecuada para administración tópica:

Preparación en Forma de Gel para Administración Tópica

15 Retinilideno-Tauret.....	1 micromol-500 milimoles
Tampón de Fosfato pH 7,0.....	0,1 milimoles-10 milimoles
20 Hidroxipropilmetilcelulosa....	99% en peso

El retinilideno-tauret de esta invención puede también ser puesto en forma de una formulación liposomal para aplicación tópica o inyección retrobulbar, como se describe más ampliamente a continuación bajo el encabezamiento “Métodos y Rutas de Administración para Tratar Trastornos Retinianos con Todo-Trans-Retinilideno-Tauret y/u 11-Cis-Retinilideno-Tauret”. Se da a continuación un ejemplo de una formulación liposomal de este tipo:

Formulación Liposomal

30 Retinilideno-Tauret.....	1 micromol-500 milimoles
Tampón de Fosfato pH 7,0.	0,1 milimoles-10 milimoles
Liposoma.....	99% en peso

C. Métodos y Rutas de Administración para Tratar Trastornos Retinianos con Todo-Trans-Retinilideno-Tauret y/u 11-Cis-Retinilideno-Tauret

40 Soluciones que contengan el todo-trans-retinilideno-tauret y/o 11-cis-retinilideno-tauret de la presente invención pueden ser puestas en contacto con el tejido retiniano del ojo para proteger a tal tejido retiniano contra el daño y/o para tratar el daño o los trastornos de la retina. Los ejemplos de trastornos retinianos que pueden ser prevenidos, impedidos o tratados mediante la administración de todo-trans-retinilideno-tauret y/u 11-cis-retinilideno-tauret incluyen, aunque sin carácter limitativo, la retinitis pigmentosa, la retinopatía diabética, la degeneración macular y otras retinopatías del

45 ojo de mamífero.
La dosificación de todo-trans-retinilideno-tauret y/u 11-cis-retinilideno-tauret actualmente preferida para tratar trastornos retinianos tales como la retinitis pigmentosa es de 1 micromol a 50 milimoles de tauret por administración, si bien puede usarse cualquier dosis que presente una adecuada inocuidad y atoxicidad. El tratamiento puede ser administrado en una dosis única, o bien, de ser necesario, el tratamiento puede ser administrado en dosis repetidas de 50 1 micromol-50 milimoles a lo largo de un periodo de tiempo de seis (6) meses.

La ruta de administración preferida es la de la inyección intravítrea. Sin embargo, se comprenderá que pueden usarse otras rutas de administración para suministrar a la retina cantidades terapéuticas del todo-trans-retinilideno-tauret y/o del 11-cis-retinilideno-tauret. Tales otras rutas de administración pueden incluir la administración tópica al ojo de una solución de retinilideno-tauret, la administración tópica al ojo de una preparación liposomal de retinilideno-tauret, la administración tópica al ojo de una preparación en forma de gel de retinilideno-tauret, o la inyección retrobulbar de una solución o preparación liposomal de retinilideno-tauret.

60 Para llevar a cabo el tratamiento mediante inyección intravítrea, el producto liofilizado que ha sido descrito anteriormente como “Preparación Liofilizada 3” puede ser reconstituido en Solución Salina Isotónica Estéril para Inyección U.S.P. para obtener una solución que tenga una concentración de retinilideno-tauret que permita que la dosis seleccionada de retinilideno-tauret (situada preferiblemente entre 1 micromol y 50 milimoles) sea inyectada directamente en el vítreo en un volumen de inyectado de 30-100 microlitros, y preferiblemente de poco más o menos 50 microlitros. Entonces pueden supervisarse la visión y el estado clínico del paciente, y la inyección intravítrea puede ser repetida 65 una o varias veces a lo largo de un periodo de tiempo de seis (6) meses para detener o impedir la degeneración de la retina.

ES 2 286 864 T3

Para llevar a cabo el tratamiento mediante inyección retrobulbar, una o varias inyecciones retrobulbares aportarán al tejido retiniano suficientes cantidades de retinilideno-tauret en una preparación o sistema de suministro que transportará o distribuirá una cantidad terapéutica del retinilideno-tauret al tejido de retiniano. Tales inyecciones retrobulbares serán preferiblemente efectuadas usando un producto liofilizado reconstituido tal como el descrito anteriormente como “Preparación Liposomal 3”, una solución líquida para inyección tal como la descrita anteriormente como “Solución Líquida para Administración Tópica o Inyección Retrobulbar” o una preparación liposomal tal como la descrita anteriormente como “Formulación Liposomal”.

Para llevar a cabo el tratamiento mediante administración tópica en o en torno al ojo, una o varias aplicaciones tópicas aportarán al tejido retiniano suficientes cantidades de retinilideno-tauret en una preparación o sistema de suministro que transportará o distribuirá una cantidad terapéutica del retinilideno-tauret al tejido retiniano. Tal administración tópica será preferiblemente efectuada usando una forma de gel del producto tal como la descrita anteriormente como “Preparación en Forma de Gel para Administración Tópica”, una forma líquida del producto tal como la descrita anteriormente como “Solución Líquida para Administración Tópica” o “Inyección Retrobulbar” o una forma liposomal del producto tal como la descrita anteriormente como “Formulación Liposomal”.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la fórmula del ácido 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,6,8-nonatetraen-1-imido-N-etanosulfónico en la preparación de un medicamento para tratar o impedir la retinitis pigmentosa, la retinopatía diabética o la degeneración macular en un paciente mamífero a base de poner a dicha cantidad en contacto con la retina.
- 10 2. El uso de la reivindicación 1, en el que el compuesto que es puesto en contacto con la retina comprende ácido todo-trans-[3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,6,8-nonatetraen-1-imido-N-etanosulfónico].
3. El uso de la reivindicación 1, en el que el compuesto que es puesto en contacto con la retina comprende ácido 11-cis-[3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,6,8-nonatetraen-1-imido-N-etanosulfónico].
- 15 4. El uso de la reivindicación 1, en el que se prepara una dosis de 1 micromol-50 milimoles de dicho compuesto para ser puesta en contacto con la retina.
- 20 5. El uso de la reivindicación 1, en el que el medicamento es puesto en contacto con la retina mediante inyección intravítrea.
6. El uso de la reivindicación 1, en el que el medicamento comprende una solución que contiene el compuesto que debe ser puesto en contacto con la retina mediante administración tópica en el ojo.
- 25 7. El uso de la reivindicación 1, en el que el medicamento comprende una preparación liposomal que contiene a dicho compuesto que debe ser puesto en contacto con la retina mediante administración tópica en el ojo.
8. El uso de la reivindicación 1, en el que el medicamento comprende una preparación en forma de gel que contiene a dicho compuesto que debe ser puesto en contacto con la retina mediante administración tópica en el ojo.
- 30 9. El uso de la reivindicación 1, en el que el medicamento comprende una solución que contiene a dicho compuesto que debe ser puesto en contacto con la retina mediante inyección retrobulbar.
10. El uso de la reivindicación 1, en el que el medicamento comprende una preparación liposomal que contiene a dicho compuesto que debe ser puesto en contacto con la retina mediante inyección retrobulbar.

Fig 1

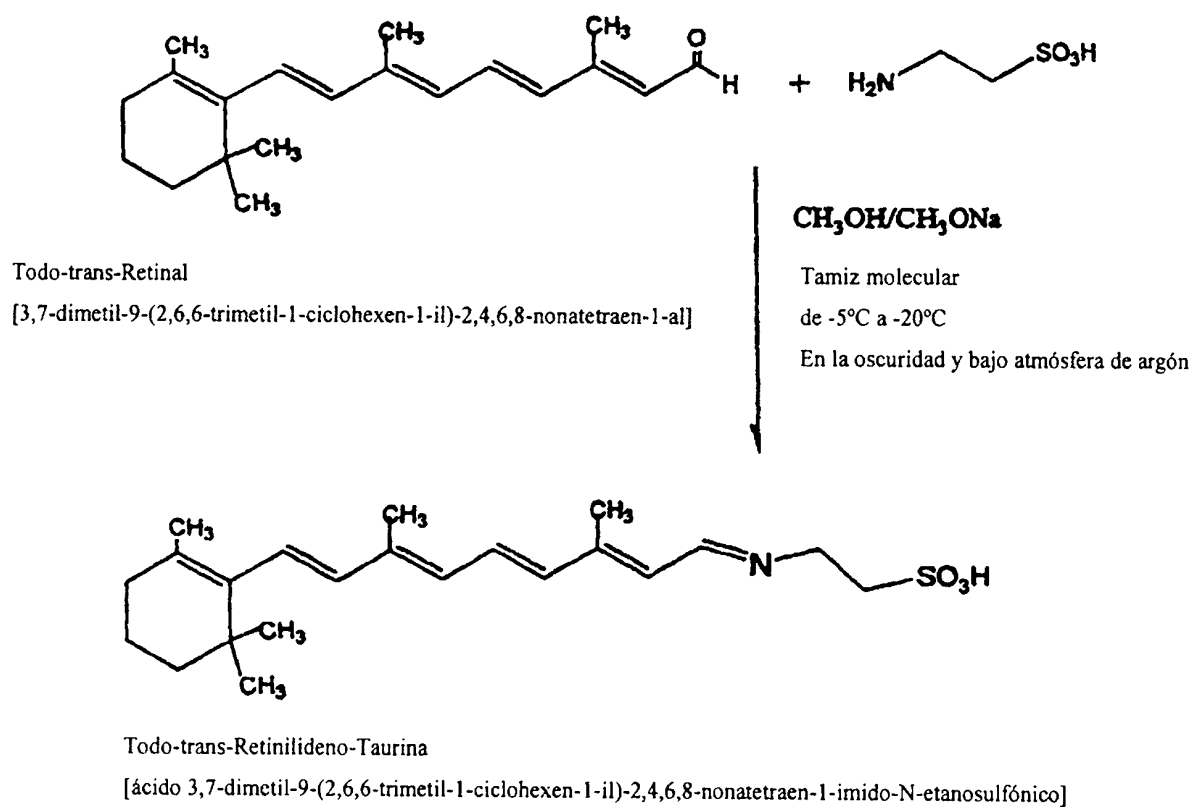
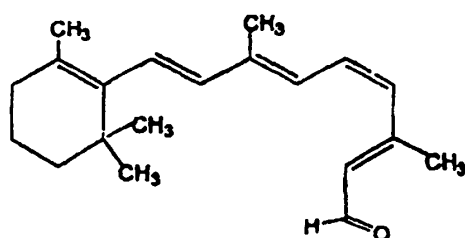


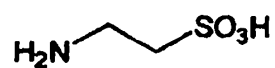
Fig 2



11-cis-Retinal

11-cis-[3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,6,8-nonatetraen-1-al]

+

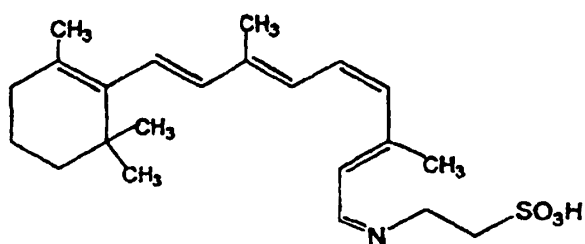


CH₃OH/CH₃ONa

Tamiz molecular

de -5°C a -20°C

En la oscuridad y bajo atmósfera de argón



11-cis-Retinilideno-Taurina

ácido 11-cis[3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,6,8-nonatetraen-1-imido-N-etanosulfónico]