

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 989 991**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4155 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/44 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2014** **E 18183955 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2024** **EP 3446690**

54 Título: **Inhibidor para trastornos retinocoroideos**

30 Prioridad:

22.05.2013 JP 2013107706

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

28.11.2024

73 Titular/es:

**YAMAGUCHI UNIVERSITY (100.0%)
1677-1, YoshidaYamaguchi-shi
Yamaguchi 753-8511, JP**

72 Inventor/es:

KIMURA, KAZUHIRO

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 989 991 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

Inhibidor para trastornos retinocoroideos.

5 [Campo técnico]

[0001] La presente invención se refiere a un inhibidor del trastorno retinocoroideo que comprende ácido (E)-4-(2-{3-[(1H-pirazol-1-il)metil]-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-il}vinil)benzoico, un éster del mismo o una sal del mismo como ingrediente eficaz.

10 [Técnica anterior]

[0002] En Japón, donde la sociedad tiene una población que envejece, se espera que la proporción de enfermedades vitreoretinianas tales como retinopatía diabética, desprendimiento de retina y degeneración macular relacionada con la edad continúe aumentando como causa de ceguera. El pronóstico de estas enfermedades, que en el pasado provocaban ceguera, está mejorando gracias al desarrollo de la operación vitreoretiniana y la introducción de productos biofarmacéuticos, como las inyecciones intraoculares anti-VERF. Sin embargo, aparte de los síntomas iniciales, el pronóstico de las funciones visuales en casos graves, en los que los síntomas no se tratan durante un largo periodo de tiempo o son recurrentes, todavía no es favorable. Incluso si la retinopexia se logra mediante una operación o se puede lograr que la neovascularidad intraocular desaparezca con un agente farmacéutico, las funciones de los fotorreceptores disminuirían si las células de la retina ya hubieran sufrido un daño secundario irreversible. Los ojos son órganos para los cuales la curación de una lesión no tendría ningún sentido si se perdieran las funciones de los fotorreceptores. Por lo tanto, para mantener las funciones normales de la retina, es importante cómo controlar la inflamación oftálmica y la siguiente reacción secundaria con el mínimo daño.

25 [0003] Junto con el calmamiento o la progresión de una inflamación oftálmica, a menudo se forma una cicatriz fibrótica retinocoroidea en el tejido epirretiniano, intrarretiniano o subretiniano y en algunos casos conduce a un trastorno en las funciones de las células fotorreceptoras. El colágeno, que es uno de los componentes del estroma y de las células epiteliales pigmentarias de la retina, particularmente el colágeno tipo I, se conoce como un componente celular representativo que constituye una cicatriz fibrótica retinocoroidea. La disfunción retinocoroidea se produce debido a la formación y atrofia de una cicatriz fibrótica retinocoroidea. A este respecto, se considera eficaz contra los trastornos retinocoroideos inhibir la atrofia del colágeno, particularmente el colágeno tipo, de las células epiteliales pigmentarias de la retina o similares para prevenir la deformación o desintegración de una estructura tisular.

35 [0004] Hasta la fecha, un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la retinopatía diabética o la degeneración macular relacionada con la edad que tiene un agonista de un receptor de ácido retinoico (en lo sucesivo, también denominado "RAR"), ácido todo-trans retinoico o ácido 4-[(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)carbamoil] benzoico, como ingrediente eficaz (por ejemplo, véase la literatura de patente 1). Sin embargo, dado que un ingrediente tan eficaz no tiene selectividad con respecto a los subtipos de RAR, RAR α y RAR β , se desconoce la contribución de cada subtipo de RAR a la mejora de la función de la retina. Mientras tanto, RAR participa en diversos efectos, como el crecimiento, la morfogénesis y la diferenciación en muchas células, como las células inflamatorias, las células inmunitarias y las células estructurales. Además, se verifica que existe una diferencia en la distribución de los subtipos de RAR según el tejido u órgano de un mamífero. Algunos de los efectos de RAR son indeseables, como el aumento de triglicéridos debido a RAR α . Por tanto, se espera que la especificidad o selectividad con respecto a los subtipos de compuestos con actividad agonista de RAR conduzca a una reducción del riesgo de efectos secundarios. Por las razones anteriores, existe una demanda de agonistas de RAR, que tienen un fuerte efecto de inhibición de los trastornos retinocoroideos y son altamente seguros basándose en la selectividad del subtipo.

50 [0005] Se describe que el ácido (E)-4-(2-{3-[(1H-pirazol-1-il)metil]-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-il}vinil) benzoico es útil como agonista selectivo de RARy contra enfisema pulmonar, cáncer y dermatosis (por ejemplo, ver la literatura de patente 2) y contra el dolor neurológico (por ejemplo, ver la literatura de patente 3). Sin embargo, no existe ningún estudio que haya examinado el efecto farmacológico de ácido (E)-4-(2-{3-[(1H-pirazol-1-il)metil]-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-il}vinil)benzoico, un éster del mismo o una sal del mismo sobre los trastornos retinocoroideos, en particular la formación y la atrofia de la cicatriz retinocoroidea, o un documento que sugiera tal efecto.

55 [Lista de citas]

[Literatura sobre patentes]

60 [0006]

[PTL 1] Publicación nacional de PCT Publicación Internacional nº 2007/037188

[PTL 2] El folleto de Publicación Internacional nº WO 2002/028810

[PTL 3] El folleto de Publicación Internacional nº WO 2008/057930 EP 1938815 se refiere a un medicamento para uso preventivo y/o tratamiento terapéutico de una enfermedad ocular resultante de la hiperpermeabilidad vascular, por ejemplo retinopatía o degeneración macular relacionada con la edad, que comprende como ingrediente activo un retinoide tal como ácido todo transretinoico o ácido 4-[(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)carbamoil]benzoico.

[0007] El folleto de publicación internacional nº WO 2007/113122 describe la síntesis de (E)-4-(2-{3-[(1H-pirazol-1-il)metil]-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-il}vinil)benzoico (palovaroteno).

[Resumen de la invención]

[Problema técnico]

[0008] El objetivo de la presente invención es proporcionar un inhibidor para un trastorno retinocoroideo, particularmente un inhibidor para la formación y atrofia de una cicatriz retinocoroidea en tejido epirretiniano, intrarretiniano o subretiniano.

[Solución al problema]

[0009] La búsqueda de un fármaco que sea eficaz contra las enfermedades oftálmicas, particularmente los trastornos retinocoroideos en las enfermedades vitreorretinianas, es un objetivo importante y de interés en el campo de la oftalmología. Después de una investigación diligente para encontrar un fármaco que sea eficaz en la inhibición de los trastornos retinocoroideos, particularmente la formación y atrofia de una cicatriz retinocoroidea, los inventores descubrieron que el agonista selectivo RAR γ de ácido (E)-4-(2-{3-[(1H-pirazol-1-il)metil]-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-il}vinil)benzoico ejerce un excelente efecto de mejora al inhibir la formación y atrofia de una cicatriz retinocoroidea mediante pruebas farmacológicas usando células epiteliales pigmentarias de la retina murina, en las que el ácido benzoico descrito anteriormente exhibió un efecto de inhibición de la atrofia del colágeno y un efecto de inhibición de la formación y atrofia de cicatrices subretinianas en ratones para completar la presente invención.

[0010] Específicamente, la presente invención está dirigida a un inhibidor para su uso en la inhibición de la formación o atrofia de cicatrices retinocoroideas en un paciente que tiene degeneración macular relacionada con la edad o maculopatía neovascular que comprende ácido (E)-4-(2-{3-[(1H-pirazol-1-il)metil]-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-il}vinil)benzoico, un éster del mismo o una sal del mismo como agente eficaz ingrediente.

[Efectos ventajosos de la invención]

[0011] Ácido (E)-4-(2-{3-[(1H-pirazol-1-il)metil]-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-il}vinil)benzoico, un éster del mismo o una sal del mismo, que es un ingrediente eficaz del inhibidor para un trastorno retinocoroideo de la presente invención, es útil como inhibidor para los trastornos retinocoroideos, particularmente como inhibidor de la formación y atrofia de una cicatriz retinocoroidea, inhibiendo la atrofia del colágeno de una célula epitelial pigmentaria de la retina, fibroblasto, célula glial o similares.

[Breve descripción de los dibujos]

[0012]

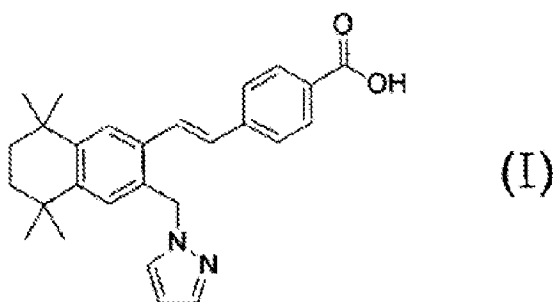
[Figura 1] La Figura 1 es un gráfico que muestra la relación entre la concentración (μ M) de ácido (E)-4-(2-{3-[(1H-pirazol-1-il)metil]-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-il}vinil)benzoico (en adelante, también denominado "ácido benzoico de la invención") y atrofia del colágeno (diámetro (mm) del gel de colágeno en el plato) cuando se utilizan células epiteliales pigmentarias de la retina murina, en las que "*" indica la presencia de una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

[Figura 2] La Figura 2 es un gráfico que muestra los resultados del estudio del efecto de inhibir la formación de cicatrices subretinianas cuando se inyecta el ácido benzoico de la invención en la producción de modelos de cicatrices subretinianas murinas. La Figura 2A muestra los resultados de la observación subretiniana después de 7 días desde la inyección de 50 μ g del ácido benzoico de la presente invención y macrófagos. La Figura 2B muestra los resultados de medir una región cicatricial subretiniana después de 7 días desde la inyección cuando se inyectan 1 μ g, 5 μ g o 50 μ g del ácido benzoico de la invención y macrófagos, en la que "*" indica la presencia de una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

[Descripción de formas de realización]

[0013] El inhibidor para un trastorno retinocoroide de la presente invención es un inhibidor que tiene el ácido benzoico de la invención representado por la siguiente fórmula (I), un éster del mismo o una sal del mismo como ingrediente eficaz. Sin embargo, el ácido benzoico de la invención o una sal del mismo es preferible como ingrediente eficaz. Además, también se describe lo siguiente: un inhibidor para usar en el tratamiento de un trastorno retinocoroide caracterizado por administrar el ácido benzoico de la invención, un éster del mismo o una sal del mismo a un sujeto; el ácido benzoico de la invención, un éster del mismo o una sal del mismo para uso como inhibidor de un trastorno retinocoroide; y uso del ácido benzoico de la invención, un éster del mismo o una sal del mismo en la preparación de un inhibidor para un trastorno retinocoroide.

[Químico 1]



[0014] En la presente invención, un trastorno retinocoroideo se refiere a una afección en la que se produce una lesión en una célula fotorreceptora, una célula ganglionar, una célula epitelial pigmentaria de la retina o un tejido compuesto por cada una de las células descritas anteriormente en la retina o la coroides, lo que en última instancia conduce a la muerte celular o disfunción del tejido para causar alteraciones en la función visual, como la visión o el campo de visión. Un trastorno retinocoroideo se ejemplifica adecuadamente por la formación y atrofia de una cicatriz retinocoroidea y enfermedades vitreoretinianas tales como retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, desprendimiento de retina, vitreoretinopatía proliferativa, uveítis, infección ocular, retinopatía del prematuro, maculopatía neovascular, y retinocoroiditis. Un trastorno retinocoroideo se ejemplifica de manera particularmente adecuada mediante la formación y atrofia de una cicatriz retinocoroidea.

[0015] En la presente invención, una cicatriz retinocoroidea es un tejido conectivo fibroso que se produce en un sitio de lesión epirretiniana, intrarretiniana o subretiniana con el alivio o progresión de una inflamación oftálmica, preferiblemente un tejido conectivo fibroso que se produce en un sitio de lesión subretiniana, y es tejido compuesto principalmente por células epiteliales, pigmentos de la retina, fibroblastos, células gliales o similares con matriz extracelular que incluye colágeno. Además, el epirretiniano descrito anteriormente se refiere a una superficie de la retina, el subretiniano se refiere a entre la retina y la coroides, dentro de la coroides y debajo de la coroides. Además, la formación de una cicatriz retinocoroidea se refiere a la formación de un tejido conectivo fibroso en un sitio de lesión epirretiniana, intrarretiniana o subretiniana con el alivio o progresión de una inflamación oftálmica. La atrofia de una cicatriz retinocoroidea se refiere a la atrofia causada por una cicatriz retinocoroidea formada que tira del tejido en la periferia de la misma tras la curación. Esta formación y atrofia de una cicatriz retinocoroidea se produce en serie. Es posible evitar que el tejido periférico y el área macular de una cicatriz retinocoroidea se deformen y provoquen un trastorno en la función retinocoroidea inhibiendo la formación y atrofia de la cicatriz retinocoroidea.

[0016] El ácido benzoico de la invención, un éster del mismo o una sal del mismo, que es un ingrediente eficaz del agente terapéutico para un trastorno retinocoroideo de la presente invención, se puede fabricar de acuerdo con el método descrito en la literatura de patente 2 descrito anteriormente o comprado como un producto disponible comercialmente. Ejemplos de tales productos disponibles comercialmente incluyen el nombre del producto: palovaroteno fabricado por Shanghai Haoyuan Chemexpress.

[0017] Los ésteres del ácido benzoico de la invención, un éster del mismo o una sal del mismo, que es un ingrediente eficaz del agente terapéutico para un trastorno retinocoroideo de la presente invención, no están particularmente limitados y pueden ser cualquier éster convertido en el ácido benzoico de la invención en una reacción mediante una enzima o similar en condiciones fisiológicas in vivo. Ejemplos de tales ésteres incluyen: ésteres generados por reacción con un alcohol primario, tal como metanol, etanol, propanol, hexanol, dodecanol o similares; ésteres generados por reacción con un alcohol secundario tal como isopropanol, s-butanol, 1-etilpropanol o similares; ésteres generados por reacción con un alcohol terciario tal como t-butanol, 1-metil-1-etilpropanol o similares; y ésteres generados por reacción con un aminoalcohol tal como 2-aminoetanol o similares.

[0018] Los ésteres descritos anteriormente pueden fabricarse mediante un método conocido a partir del ácido benzoico de la invención o un intermedio durante su síntesis.

5 **[0019]** Las sales del ácido benzoico de la invención, un éster del mismo o una sal del mismo, que es un ingrediente eficaz del inhibidor para un trastorno retinocoroidal de la presente invención, no están particularmente limitadas y pueden ser cualquier sal farmacéuticamente aceptable. Tales sales incluyen (1) como sal de adición de ácido, sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, sal de ácido bromhídrico, sal de ácido yodhídrico, sal de ácido nítrico, sal de ácido sulfúrico, sal de ácido fosfórico y similares; y sales de ácidos orgánicos tales como sal de ácido acético, sal de ácido trifluoroacético, sal de ácido benzoico, sal de ácido oxálico, sal de ácido malónico, sal de ácido succínico, sal de ácido maleico, sal de ácido fumárico, sal de ácido tartárico, sal de ácido cítrico, sal de ácido metanosulfónico, sal de ácido etanosulfónico, sal de ácido trifluorometanosulfónico, sal de ácido bencenosulfónico, sal de ácido p-toluenosulfónico, sal de ácido glutámico, sal de ácido aspártico y similares y (2) como sal básica, sales metálicas tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales inorgánicas tales como sal de amonio y similares; y sales de aminas orgánicas tales como sal de trietilamina, sal de guanidina y similares.

[0020] El inhibidor para un trastorno retinocoroideo de la presente invención se puede administrar por vía oral o parenteral (administración intravenosa, administración intramuscular, administración intraperitoneal, administración percutánea, administración intratraqueal, administración intracutánea o administración subcutánea) en forma de pomada (preferiblemente ungüento oftálmico), inyección, tableta, gránulo, gránulo fino, polvo, cápsula, inhalante, jarabe, píldora, formulación líquida, suspensión, emulsión, agente de absorción percutánea, supositorio o loción fabricados mezclando con un aditivo farmacológicamente aceptable adecuado. Estas formulaciones se fabrican mediante un método bien conocido utilizando un aditivo tal como un excipiente, lubricante, agente aglutinante, desintegrador, emulsionante, estabilizador, agente aromatizante o diluyente.

25 **[0021]** Los ejemplos de excipientes incluyen excipientes orgánicos y excipientes inorgánicos. Ejemplos de excipientes orgánicos incluyen: derivados de azúcar tales como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol y similares; derivados del almidón tales como almidón de maíz, almidón de patata, α -almidón, dextrina y similares; derivados de celulosa tales como celulosa cristalina y similares; goma arábica; dextrano; pululano y similares. Ejemplos de excipientes inorgánicos incluyen: ácido silícico anhidro ligero; y sales de ácido sulfúrico tales como sulfato de calcio y similares.

[0022] Los ejemplos de lubricantes incluyen: ácido esteárico; sales metálicas de ácido esteárico tales como estearato de calcio, estearato de magnesio y similares; talco; sílice coloidal; cera tal como cera de abejas, espermaceti y similares; ácido bórico; ácido adipico; sales de ácido sulfúrico tales como sulfato de sodio y similares; glicol; ácido fumárico; benzonato de sodio; D,L-leucina, laurilsulfato de sodio; ácidos silícicos tales como sílice e hidrato de ácido silícico; y los derivados de almidón y similares para los excipientes descritos anteriormente.

[0023] Los ejemplos de agentes aglutinantes incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, macrogol y los compuestos descritos anteriormente mostrados como excipientes.

40 **[0024]** Los ejemplos de desintegrantes incluyen: derivados de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa con un bajo grado de sustituciones, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica y carboximetilcelulosa cálcica internamente reticulada y similares; polivinilpirrolidona reticulada; y derivados de almidón o celulosa químicamente modificados o similares tales como carboximetilalmidón y carboximetilalmidón sódico y similares.

45 **[0025]** Los ejemplos de emulsionantes incluyen: arcilla coloidal tal como bentonita y veegum y similares; tensioactivos aniónicos tales como laurilsulfato de sodio y similares; tensioactivos catiónicos tales como cloruro de benzalconio y similares; y tensioactivos no iónicos y similares tales como polioxietilenaalquiléter, éster de ácido graso de polioxietilensorbitán y éster de ácido graso de sacarosa y similares.

50 **[0026]** Los ejemplos de estabilizadores incluyen: ésteres del ácido parahidroxibenzoico tales como metilparabeno, propilparabeno y similares; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico y alcohol feniletílico y similares; cloruro de benzalconio; fenoles tales como fenol y cresol y similares; timerosal; anhídrido acético; y ácido sórbico.

55 **[0027]** Ejemplos de agentes aromatizantes incluyen: edulcorantes tales como sacarina sódica y aspartamo y similares; acidulantes tales como ácido cítrico, ácido málico y ácido tartárico y similares; y sabores tales como mentol, extracto de limón y extracto de naranja y similares.

60 **[0028]** Los diluyentes son generalmente compuestos utilizados como diluyentes. Ejemplos de los mismos incluyen lactosa, manitol, glucosa, sacarosa, sulfato de calcio, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, glicerol, almidón, polivinilpirrolidona, mezclas de los mismos y similares.

[0029] Para ungüentos (preferiblemente ungüentos oftálmicos), se puede usar para la preparación una base comúnmente utilizada tal como vaselina blanca o parafina líquida o similar.

[0030] El inhibidor para un trastorno retinocoroideo de la presente invención incluye aquellos en forma de instilación además de las formas de dosificación descritas anteriormente. La instilación descrita anteriormente se puede realizar por vía instilativa. El agente se puede formular con un método bien conocido mezclando adecuadamente un agente isotonzante, tampón, regulador de pH, solubilizante, espesante, estabilizador, conservante (antiséptico) o similar como aditivo. Además, también es posible obtener una instilación estable añadiendo un regulador de pH, espesante, dispersante o similar para preparar la suspensión de un fármaco.

[0031] Los ejemplos de agentes isotonzantes incluyen glicerina, propilenglicol, cloruro sódico, cloruro potásico, sorbitol, manitol y similares.

[0032] Los ejemplos de tampones incluyen ácido fosfórico, fosfato, ácido cítrico, ácido acético, ácido 2-aminocaproico y similares.

[0033] Los ejemplos de reguladores de pH incluyen ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido acético, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, ácido bórico, bórax, hidrogenofosfato disódico, dihidrogenofosfato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio y similares.

[0034] Los ejemplos de solubilizantes incluyen polisorbato 80, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno 60, macrogol 4000 y similares.

[0035] Los ejemplos de espesantes y dispersantes incluyen: polímeros de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares; alcoholes polivinílicos; polivinilpirrolidona y similares. Además, los ejemplos de estabilizadores incluyen ácido edético, edetato de sodio y similares.

[0036] Los ejemplos de conservantes (antisépticos) incluyen ácido sórbico, sorbato potásico, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo, clorobutanol y similares. También es posible utilizar estos conservantes en combinación.

[0037] Una instilación puede tener cualquier pH dentro de un rango aceptable para una formulación oftálmica, pero el pH se establece deseablemente en 4,0-8,5.

[0038] La dosis del inhibidor para un trastorno retinocoroideo de la presente invención se puede cambiar apropiadamente de acuerdo con la forma de dosificación, la gravedad de los síntomas de un paciente al que se va a administrar el agente, la edad, el peso y el criterio de un médico. o similar. Para agentes orales, generalmente es posible administrar 0,01-5000 mg, preferiblemente 0,1-2500 mg y más preferiblemente 0,5-1000 mg por día para un adulto en una o varias dosis. Para instilaciones, es posible administrar aquellas con una concentración de ingrediente eficaz de 0,000001-10 % (p/v), preferiblemente 0,00001-3 % (p/v), y más preferiblemente 0,0001-1 % (p/v), en una o varias tomas diarias. Para ungüentos oftálmicos, es posible administrar aquellos con una concentración de ingrediente eficaz de 0,00001-10 % (p/p), preferiblemente 0,0001-3 % (p/p), y más preferiblemente 0,001-1 % (p/p), en una o varias dosis diarias.

[0039] A continuación, la presente invención se ilustra con más detalle proporcionando ejemplos (ejemplos de prueba y ejemplos de formulación de fármacos). Sin embargo, el alcance de la presente invención no se limita a ello.

Ejemplo 1

(Ensayo de inhibición de la atrofia tridimensional del gel de colágeno en células epiteliales pigmentarias de la retina murinas)

[0040] Se usaron células epiteliales pigmentarias de la retina murinas para evaluar el efecto de inhibición de un compuesto probado sobre la atrofia tridimensional del gel de colágeno de acuerdo con el método de Nishida et al (Investigative Ophthalmology & Visual Science 42: 1247-1253 (2001)). Se recogió y cultivó en cultivo primario una célula epitelial pigmentaria en forma de lámina subretiniana que comprende una célula epitelial pigmentaria de la retina procedente de un globo ocular de ratón. La célula cultivada se separó y se recogió de un portaobjetos de cultivo con tripsina-EDTA al 0,05 %. Después de lavar dos veces en un medio libre de suero (MEM: número de producto 11095; Gibco), se añadió un medio libre de suero para preparar una suspensión celular. Colágeno tipo I (3 mg/ml: número de producto 637-00653; Nitta Gelatin Inc.), 10 x MEM, tampón de reconstitución (número de producto 635-00791; Nitta Gelatin Inc.), suspensión celular ($1,1 \times 10^7$ células/ml en MEM), y agua se mezclaron en hielo en una proporción de volumen de 7:1:1:0,2:1,8. Se inoculó la mezcla (0,5 ml) en una placa de cultivo recubierta con BSA al 1 %, que se incubó durante una hora a 37°C para preparar un gel de colágeno. A continuación, se añadieron 0,5 ml de cada uno de los medios

libres de suero, a los que se añadió 1 ng/ml de TGF- β 2 (R&D) y 0, 0,01, 0,1 o 1 μ M del ácido benzoico de la invención, sobre geles de colágeno y se incubaron a 37°C. El diámetro de los geles se midió después de 24 horas. Como control, se añadieron 0,5 ml de sólo un medio libre de suero y se incubaron de manera similar. Los resultados se muestran en la Figura 1.

(Resultados)

[0041] Puede verse en la Figura 1 que el ácido benzoico de la invención puede inhibir la atrofia del colágeno debida al TGF cuando se utilizan células epiteliales pigmentarias de la retina murina. Esto demuestra que el ácido benzoico de la invención contribuye a la renovación del colágeno y es eficaz para inhibir los trastornos retinocoroideos y tiene el efecto de inhibir la remodelación del tejido que se produce después de una inflamación, hemorragia, infección, cirugía o lesión en un tejido oftálmico, es decir, fibrilación tisular retiniana, formación de cicatrices retinocoroideas y atrofia.

Ejemplo 2

(Ensayo de inhibición de la formación de cicatrices subretinianas murinas)

[0042] Se produjo un modelo de cicatriz subretiniana murina para estudiar si el ácido benzoico de la invención tiene un efecto de inhibir la formación de cicatrices subretinianas. Se produjo un modelo de cicatriz subretiniana en un ratón mediante el método que se muestra a continuación de acuerdo con el método de Young-joon et al (Investigative Ophthalmology & Visual Science, 52, 6089-6095 (2001)).

(Producción de modelo de cicatriz subretiniana murina)

[0043] En primer lugar, se irradió láser (0,05 segundos, 200 mW, 532 nm) en una ubicación en el polo posterior del fondo de ojo de ratón C57BL/6 (adquirido de SLC) para destruir la membrana de Bruch, lo que permitió la infiltración de células inflamatorias de la coroides, así como la creación de burbujas de aire subretinales.

[0044] A continuación, se insertó una aguja 33G desde la pars plana. 0,5 μ l de 4×10^7 ml de tioglicolato provocaron macrófagos peritoneales y se inyectaron por vía subretiniana 1 μ g, 5 μ g o 50 μ g del ácido benzoico de la invención. Para el control, no se inyectó el ácido benzoico de la invención (0 μ g).

[0045] Se observó el área subretiniana y se midió la región de la cicatriz subretiniana 7 días después de la inyección del macrófago y el ácido benzoico de la invención descrita anteriormente. Los resultados se muestran en la Figura 2.

(Resultados)

[0046] Como se muestra en la Figura 2A, la formación de una cicatriz se inhibió cuando se inyectaron 50 μ g del ácido benzoico de la invención en comparación con el control. Además, como se muestra en la Figura 2B, la región de la cicatriz (región de fibrilación) se estrecha a medida que aumenta la cantidad de inyección del ácido benzoico de la invención. Así, se reveló que el ácido benzoico de la invención puede inhibir la formación y atrofia de cicatrices subretinianas.

Ejemplo 3

[Ejemplo de formulación de fármaco]

(Ejemplo de formulación de fármaco 1) Instilación

[0047] En 100 ml

Ácido benzoico de la invención	100 mg
Cloruro de sodio	800 mg
Polisorbato 80	cantidad adecuada
Hidrogenofosfato de disodio	cantidad adecuada
Dihidrógenofosfato de sodio	cantidad adecuada
Agua purificada estéril	cantidad adecuada

[0048] El ácido benzoico de la invención y los otros componentes descritos anteriormente se añaden a agua purificada estéril. La solución se mezcla bien para preparar una instilación. Es posible preparar una instilación con una concentración de 0,05 % (p/v), 0,3 % (p/v), 0,5 % (p/v) o 1 % (p/v) cambiando la cantidad de benzoico. ácido de la invención o similar que se añade.

(Ejemplo de formulación de fármaco 2) Ungüento oftálmico

[0049] En 100 g

Ácido benzoico de la invención	0,3 g
Parafina líquida	10,0 g
Vaselina blanca	cantidad apropiada

[0050] El ácido benzoico de la invención se añade a vaselina blanca homogéneamente derretida y parafina líquida. La mezcla se mezcla bien y luego se enfría gradualmente para preparar una pomada oftálmica. Es posible preparar un ungüento oftálmico con una concentración de 0,05 % (p/p), 0,1 % (p/p), 0,5 % (p/p) o 1 % (p/p) cambiando la cantidad del ácido benzoico de la invención o similar que se añade.

(Ejemplo de formulación de fármaco 3) Tableta

[0051] En 100 mg

Ácido benzoico de la invención	1 mg
Lactosa	66,4 mg
Almidón de maíz	20 mg
Carboximetilcelulosa de calcio	6 mg
Hidroxipropilcelulosa	6 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg

[0052] El ácido benzoico de la invención, el almidón de maíz y la lactosa se mezclan en una batidora. Se añaden carboximetilcelulosa de calcio e hidroxipropilcelulosa a la mezcla para su granulación. El tamaño de partícula de los gránulos resultantes se ajusta después del secado. Se añade estearato de magnesio y se mezcla con los gránulos ajustados y la mezcla se convierte en tabletas con una máquina para hacer tabletas. Además, es posible preparar comprimidos con un contenido de 0,1 mg, 10 mg o 50 mg en 100 mg cambiando la cantidad de ácido benzoico de la invención o similar que se añade.

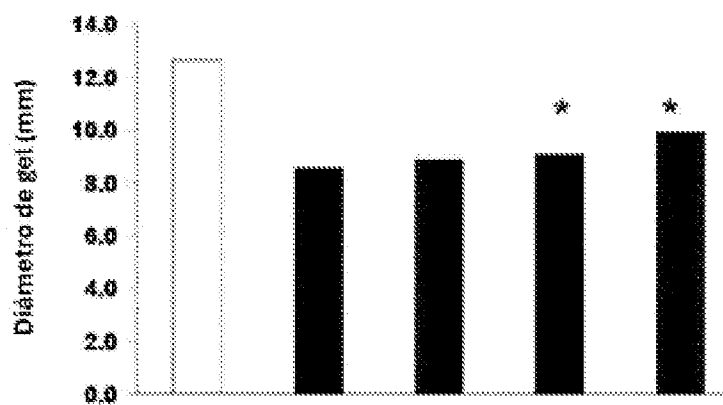
[Aplicabilidad industrial]

[0053] Ácido (E)-4-(2-{3-[(1H-pirazol-1-il)metil]-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-il}vinil)benzoico, un éster del mismo o una sal del mismo, que es un ingrediente eficaz del inhibidor para un trastorno retinocoroidal de la presente invención, es útil como inhibidor para los trastornos retinocoroidales, particularmente como inhibidor de la formación y atrofia de una cicatriz retinocoroidea, al inhibir fuertemente la contracción de colágeno en una célula epitelial pigmentaria de la retina, fibroblasto, célula glial o similares en el retinocoroideo.

REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor para su uso en la inhibición de la formación o atrofia de cicatrices retinocoroideas en un paciente que tiene degeneración macular relacionada con la edad o maculopatía neovascular que comprende ácido (E)-4-(2-{3-[(1H-pirazol-1-il)metil]-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-il}vinil)benzoico, un éster del mismo o una sal del mismo como ingrediente eficaz.
2. El inhibidor para uso según la reivindicación 1, en el que la inhibición de la formación o atrofia de cicatrices retinocoroideas es en un paciente que tiene degeneración macular relacionada con la edad.
3. El inhibidor para uso según la reivindicación 1, en el que la inhibición de la formación o atrofia de cicatriz retinocoroidea es en un paciente que tiene maculopatía neovascular.
4. El inhibidor para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la cicatriz es un tejido conectivo fibroso que se produce en un sitio de lesión epirretiniana, intrarretiniana o subretiniana.
5. El inhibidor para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la cicatriz es principalmente tejido compuesto por una célula epitelial pigmentaria de la retina, fibroblasto o célula glial con matriz extracelular que incluye colágeno.
6. El inhibidor para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el uso comprende prevenir la deformación o desintegración de una estructura tisular mediante la inhibición de la atrofia del colágeno de las células epiteliales pigmentarias de la retina.
7. El inhibidor para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el uso comprende inhibir la atrofia retinocoroidea, en el que la atrofia retinocoroidea está en un sitio epirretiniano, intrarretiniano y/o subretiniano.
8. El inhibidor para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el uso comprende inhibir la atrofia del colágeno, y en el que la atrofia del colágeno se produce en una célula epitelial pigmentaria de la retina, un fibroblasto y/o una célula glial.
9. El inhibidor para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que dicho inhibidor está formulado para administración por vía oral, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, percutánea, intratraqueal, intracutánea, subcutánea o mediante instilación.
10. El inhibidor para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que dicho ácido (E)-4-(2-{3-[(1H-pirazol-1-il)metil]-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-il}vinil)benzoico está formulado como ungüento, inyección, tableta, gránulo, gránulo fino, polvo, cápsula, inhalante, jarabe, píldora, formulación líquida, suspensión, emulsión, agente de absorción percutánea, supositorio, loción o instilación.
11. El inhibidor para uso según la reivindicación 9, en el que dicho inhibidor se formula para administración mediante instilación, opcionalmente, en el que la concentración de dicho ácido (E)-4-(2-{3-[(1H-pirazol-1-il)metil]-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-il}vinil)benzoico en la instilación administrada a un sujeto es de 0,000001 % a 10 % (p/v), del 0,00001 % al 3 % (p/v), o del 0,0001 % al 1 % (p/v).
12. El inhibidor para uso según la reivindicación 9, en el que dicho inhibidor se formula para administración oral, opcionalmente, en el que la cantidad de dicho (E)-4-(2-{3-[(1H-pirazol-1-il)metil]-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-il}vinil)benzoico administrado por vía oral a un sujeto es de 0,01 a 5000 mg, de 0,1 a 2500 mg, o de 0,5 a 1000 mg.
13. El inhibidor para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el uso comprende evitar que se deforme el tejido periférico y un área macular de una cicatriz retinocoroidea.

[Fig. 1]



Ácido benzoico de la invención (μM)	0	0	0.01	0.1	1
TGF-β2 (ng/ml)	0	1	1	1	1

[Fig. 2]

