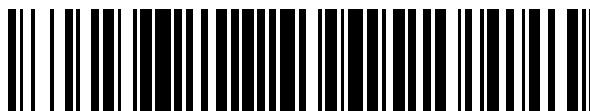


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 500**

51 Int. Cl.:
A61K 31/5575 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06730774 .4**
96 Fecha de presentación: **31.03.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1864666**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.12.2007**

54 Título: **Agente protector para una célula neuronal retiniana que contiene un derivado de prostaglandina F2 alfa como ingrediente activo**

30 Prioridad:
31.03.2005 JP 2005100348

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.10.2012

73 Titular/es:
ASAHI GLASS COMPANY, LIMITED (50.0%)
12-1, YURAKUCHO 1-CHOME CHIYODA-KU
TOKYO 100-8405, JP y
SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:
ISHIDA, NARUHIRO y
SHIMAZAKI, ATSUSHI

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 389 500 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

Agente protector para una célula neuronal retiniana que contiene un derivado de prostaglandina F2 alfa como ingrediente activo.

Campo Técnico

5 La presente invención se refiere a un agente protector para una célula neuronal retiniana que contiene un derivado de prostaglandina F2 α como un ingrediente activo para el uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad ocular asociada con el daño a las células neuronales retinianas.

La retina es un tejido con un grosor de 0,1 a 0,5 mm que consiste en diez capas de membrana limitante interna, una capa de fibras nerviosas, una capa de células ganglionares, una capa plexiforme interna, una capa nuclear interna, una capa plexiforme externa, una capa nuclear externa, una membrana limitante externa, una capa de células fotorreceptoras y una capa de epitelio de pigmento retiniano, y están presentes en la misma grupos de células neuronales retinianas que incluyen células fotorreceptoras, células bipolares, células ganglionares, células horizontales, células amacrinas y células de Muller.

10 Las células neuronales retinianas representan un papel importante en la recepción y la transmisión de la información visual, tal como convertir una estimulación lumínica en una señal eléctrica y transmitir la señal al cerebro.

Para describir específicamente el mecanismo de tal transmisión, la información visual procedente de los ojos se convierte en una señal eléctrica a través de las células fotorreceptoras y se transmite a las células ganglionares por medio de las células horizontales, las células bipolares y/o las células amacrinas. A continuación, la señal eléctrica es transmitida al cerebro por medio del nervio óptico que es un haz de fibras nerviosas ópticas que incluyen axones de células ganglionares.

Por otra parte, cuando estas células neuronales retinianas se dañan debido a diversas causas, la homeostasis (una función para suministrar oxígeno o nutrición a las células neuronales retinianas a través de la circulación sanguínea retiniana, y similares) de las células neuronales retinianas no puede mantenerse y la transmisión de la información visual al cerebro se inhibe. Por, se sabe generalmente que se provoca disfunción de las células neuronales retinianas en diversas enfermedades retinianas tales como oclusión vascular retiniana, retinopatía diabética, neuropatía óptica isquémica, glaucoma, degeneración macular, retinitis pigmentosa y enfermedad de Leber (Brain Res. Bull., 62(6), 447-453 (2004)).

Se ha considerado recientemente que la muerte de células neuronales retinianas debida a isquemia retiniana es una de las causas del daño a las células neuronales retinianas, y se han presentado los siguientes hechos relativos a la muerte de células neuronales retinianas debida a isquemia retiniana (JP-A-2003-146904 y Nature Rev., 2, 448-459 (2003)).

1) El mecanismo de la muerte de células neuronales retinianas debida a isquemia retiniana es similar al de la muerte de células neuronales cerebrales debida a isquemia cerebral.

2) En la isquemia retiniana a corto plazo, la capa interna retiniana (capa plexiforme interna) se daña selectivamente.

3) Puede observarse una liberación excesiva de glutamato durante la isquemia retiniana.

4) Al inyectar un aminoácido excitador tal como glutamato al cuerpo vítreo, se induce la muerte de células neuronales retinianas.

5) La sobreestimulación mediada por receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) retinianos promueve el flujo de calcio (Ca) a las células, lo que da como resultado una inducción del daño celular por medio de inducción de monóxido de nitrógeno (NO).

A partir de estos hechos, se considera que un fármaco tal como un inhibidor de la neurotoxicidad por glutamato, un antagonista de receptores de NMDA o un inhibidor de la síntesis de NO es útil para tratar una enfermedad ocular provocado por daño a las células neuronales retinianas, y se han llevado a cabo diversos estudios.

Por ejemplo, JP-A-2001-072591 divulga un agente protector para una célula neuronal retiniana que contiene nipradilol, que es uno de los bloqueantes β , como un ingrediente activo. El documento WO 01/056606 divulga un agente protector para una célula ganglionar óptica que contiene una proteína antagonista de receptores de interleuquina-1 como un ingrediente activo. El documento WO 03/004058 divulga un agente protector para una célula ganglionar óptica que contiene un antagonista de receptores α_1 tal como hidrocloreuro de brimonidina como un ingrediente activo. Experimental Eye Res., 72, 479-486 (2001) divulga un efecto protector de los nervios del latanoprost que es uno de los derivados de prostaglandina, etc.

Por otra parte, derivados de prostaglandina F2 α se divulgan como un agente terapéutico para el glaucoma que tiene una acción reductora de la presión intraocular en los documentos JP-A-59-1418, JP-T-3-501025, JP-T-8-501310, JP-A-10-182465, WO 98/12175, Publicación de Solicitud de Patente Europea N° 850926, JP-A-2004-002462, JP-A-10-

259179, JP-A-2002-293771 y JP-A-2003-321442. JP-A-59-1418 divulga un derivado de prostaglandina F2 α natural. JP-T-3-501025 divulga un compuesto relacionado con latanoprost. JP-T-8-501310 divulga un compuesto relacionado con bimatoprost. JP-10-182465 divulga un compuesto relacionado con travoprost. WO 98/12175 divulga un derivado de monofluoroprostaglandina F2 α . La Publicación de Solicitud de Patente Europea N $^{\circ}$ 850926 y JP-A-2004-002462 divulgan un derivado de difluoroprostaglandina F2 α . JP-A-10-259179 divulga un derivado de prostaglandina F2 α que contiene flúor, que tiene un grupo ariloxi multisustituido. JP-A-2002-293771 divulga un derivado de difluoroprostaglandina F2 α tipo éter. JP-A-2003-321442 divulga un derivado amídico de difluoroprostaglandina F2 α .

Sin embargo, ninguno de estos documentos describe en absoluto un efecto de un derivado de prostaglandina F2 α que contiene flúor sobre la protección de una célula neuronal retiniana.

Es una cuestión muy interesante encontrar una nueva aplicación farmacéutica de un derivado de prostaglandina F2 α (particularmente una prostaglandina F2 α que contiene flúor).

De acuerdo con esto, los presentes inventores realizaron estudios intensivos a fin de encontrar una nueva aplicación farmacéutica de un derivado de prostaglandina F2 α . Como resultado, encontraron que el derivado de prostaglandina F2 α inhibe la muerte de células neuronales retinianas inducida por glutamato de un modo dependiente de la concentración en células neuronales retinianas fetales de rata, en otras palabras, el derivado de prostaglandina F2 α actúa directamente sobre las células neuronales retinianas y exhibe un efecto protector, así se lleva a cabo la presente invención.

La presente invención se refiere a un agente protector para una célula neuronal retiniana que contiene un derivado de prostaglandina F2 α como un ingrediente activo para el uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad ocular asociada con el daño a células neuronales retinianas.

Además, la presente invención puede usarse en un método para proteger una célula neuronal retiniana y un método para prevenir o tratar una enfermedad ocular asociada con el daño a las células neuronales retinianas.

En la presente invención, el "derivado de prostaglandina F2 α " significa un compuesto relacionado con prostaglandina F2 α derivado del esqueleto de ácido prostanico, según se define en la reivindicación 1.

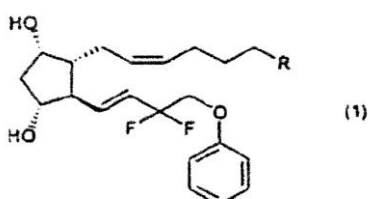
En general, un agente protector para una célula neuronal retiniana es, por ejemplo, uno que contiene un derivado de prostaglandina F2 α o una de sus sales tal como un derivado de prostaglandina F2 α natural divulgado en el documento JP-A-59-1418, un compuesto relacionado con latanoprost (con la condición de que un compuesto derivado de latanoprost o una de sus sales excluya el latanoprost) divulgado en el documento JP-T-3-501025, un compuesto relacionado con bimatoprost (preferiblemente bimatoprost o una de sus sales) divulgado en el documento JP-T-8-501310, un compuesto relacionado con travoprost (preferiblemente travoprost o una de sus sales) divulgado en el documento JP-A-10-182465, o un derivado de prostaglandina F2 α que contiene flúor divulgado en los documentos WO 98/12175, Publicación de Solicitud de Patente Europea N $^{\circ}$ 850926, JP-A-2004-002462, JP-A-10-259179, JP-A-2002-293771 o JP-A-2003-321442 como un ingrediente activo.

Preferiblemente, un agente protector para una célula neuronal retiniana es, por ejemplo, uno que contiene un "derivado de prostaglandina F2 α que contiene flúor" como un ingrediente activo. El "derivado de prostaglandina F2 α que contiene flúor" significa un derivado de prostaglandina F2 α que tiene uno o más átomos de flúor.

Específicamente, un agente protector para una célula neuronal retiniana es, por ejemplo, uno que contiene un derivado de prostaglandina F2 α que contiene flúor divulgado en los documentos WO 98/12175, Publicación de Solicitud de Patente Europea N $^{\circ}$ 850926, JP-A-2004-002462, JP-A-10-259179, JP-A-2002-293771 o JP-A-2003-321442 como un ingrediente activo.

Más preferiblemente, un agente protector para una célula neuronal retiniana es, por ejemplo, uno que contiene un derivado de 15,15-difluoroprostaglandina F2 α divulgado en los documentos Publicación de Solicitud de Patente Europea N $^{\circ}$ 850926, JP-A-2004-002462, JP-A-10-259179, JP-A-2002-293771 o JP-A-2003-321442 como un ingrediente activo.

De acuerdo con la presente invención, el agente protector para una célula neuronal retiniana es uno que contiene un derivado de 15,15-difluoroprostaglandina F2 α representado por la siguiente fórmula general (1), que es un derivado de prostaglandina F2 α que contiene flúor mucho más preferido, o una de sus sales, como un ingrediente activo.



[R representa un grupo carboxi o una de sus sales o un grupo alcoxicarbonilo].

Los grupos y términos respectivos definidos en esta memoria descriptiva se mostraran a continuación.

El "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

5 El "alquilo" se refiere a un alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Sus ejemplos específicos incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo y similares.

El "alcoxi" se refiere a alcoxi de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Sus ejemplos específicos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi, isopropoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, isopentiloxi y similares.

10 El "arilo" se refiere a un hidrocarburo aromático monocíclico o un hidrocarburo aromático policíclico condensado bicíclico o tricíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Sus ejemplos incluyen fenilo, naftilo, fenantrilo y similares.

15 El "ariloxi" se refiere a hidrocarbonoxi aromático monocíclico o hidrocarbonoxi aromático policíclico condensado bicíclico o tricíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Sus ejemplos específicos incluyen fenoxi, naftiloxi, antriloxi, fenantriloxi y similares.

El "alquilamino" se refiere a monoalquilamino o dialquilamino que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Sus ejemplos específicos incluyen metilamino, etilamino, dimetilamino, dihexilamino y similares.

El "arilamino" se refiere a monoarilamino o diarilamino que tiene de 6 a 28 átomos de carbono. Sus ejemplos específicos incluyen fenilamino, naftilamino, metilfenilamino, etilfenilamino, difenilamino, diantrilamino y similares.

20 Un derivado de prostaglandina F2 α que contiene flúor particularmente preferido es, por ejemplo, un derivado de 15,15-difluoroprostaglandina F2 α de la susodicha fórmula general formula (I) en la que R representa un grupo carboxi o uno de sus grupos salinos o un grupo isopropoxicarbonilo.

25 Estos derivados de prostaglandina F2 α pueden estar en la forma de una sal con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico o ácido cítrico, un metal alcalino tal como litio, sodio o potasio, un metal alcalinotérreo tal como calcio o magnesio, amoníaco o similares. Estas sales también se incluyen en la presente invención.

30 En la presente invención, la "célula neuronal retiniana" significa una célula neuronal implicada en la transmisión de una señal visual al cerebro. Específicamente, significa una célula fotorreceptora, una célula horizontal, una célula bipolar, una célula ganglionar óptica, una célula amacrina o similares.

En la presente invención, la "enfermedad ocular" significa una enfermedad ocular asociada con el daño a las células neuronales retinianas.

35 Específicamente, significa un campo visual anormal, oclusión vascular retiniana, retinopatía diabética, neuropatía óptica isquémica, glaucoma, degeneración macular, retinitis pigmentosa, enfermedad de Leber o similares, y preferiblemente significa un campo visual anormal, oclusión vascular retiniana, retinopatía diabética, neuropatía óptica isquémica, degeneración macular, retinitis pigmentosa o enfermedad de Leber.

40 El agente protector para una célula neuronal retiniana de la presente invención puede administrarse oralmente o parenteralmente. Ejemplos de la forma de dosificación para la administración incluyen una gota ocular, una pomada oftálmica, una inyección, un comprimido, una cápsula, un polvo y similares, y se prefiere particularmente una gota ocular. Tal preparación puede prepararse mediante cualquiera de las técnicas ampliamente usadas, por ejemplo, una técnica divulgada en los documentos JP-A-59-1418, JP-T-3-501025, JP-T-8-501310, JP-A-10-182465, WO 98/12175, Publicación de Solicitud de Patente Europea N° 850926, JP-A-2004-002462, JP-A-10-259179, JP-A-2002-293771, JP-A-2003-321442, WO 02/22131 o similares.

45 Por ejemplo, una gota ocular puede prepararse usando un agente de tonicidad tal como cloruro sódico o glicerina concentrada, un tampón tal como fosfato sódico o acetato sódico, un tensioactivo tal como monooleato de polioxietilensorbitán, estearato de polioxilo 40 o aceite de ricino hidrogenado polioxietilénico, un estabilizante tal como citrato sódico o edetato sódico, un conservante tal como cloruro de benzalconio o parabén según la necesidad. El pH de la gota ocular se permite con tal de que esté dentro del intervalo que es aceptable para una preparación oftálmica. Un pH preferido está en el intervalo de 4 a 8.

50 Una pomada oftálmica puede prepararse usando una base ampliamente usada tal como parafina blanda blanca o parafina líquida según la necesidad.

Además, una preparación oral tal como un comprimido, una cápsula, un gránulo o un polvo puede prepararse usando un extendedor tal como lactosa, celulosa cristalina, almidón o un aceite vegetal, un lubricante tal como estearato magnésico o talco, un aglutinante tal como hidroxipropilcelulosa o polivinilpirrolidona, un desintegrante tal como carboximetilcelulosa cálcica o hidroxipropilmetilcelulosa poco sustituida, un agente de revestimiento tal como hidroxipropilmetilcelulosa, macrogol o un resina silicónica, un agente peliculígeno tal como película de gelatina, o similares, según la necesidad.

La dosis puede seleccionarse apropiadamente dependiendo de los síntomas, la edad, la forma de dosificación y similares. Una gota ocular puede instilarse de una vez a varias veces al día a una concentración de 0,00001 a 1% (p/v), preferiblemente de 0,0001 a 1% (p/v). Una preparación oral puede administrarse una vez o dividirse en varias veces a una dosis generalmente de 0,01 a 5000 mg al día, preferiblemente de 0,1 a 1000 mg al día.

Como se describirá con detalle en la sección de Prueba Farmacológica posterior, un efecto de un derivado de prostaglandina F2 α sobre la muerte de células neuronales retinianas inducida por glutamato se examinó usando células neuronales retinianas fetales de rata. Como resultado, el derivado de prostaglandina F2 α inhibía la muerte de células neuronales retinianas inducida por glutamato de un modo dependiente de la concentración. Esto es, el derivado de prostaglandina F2 α tiene una acción de protección de una célula neuronal retiniana, y es útil para la prevención o el tratamiento de una enfermedad ocular asociada con el daño a las células neuronales retinianas.

Posteriormente, se describirán ejemplos de preparación de la presente invención y resultados de una prueba farmacológica. Sin embargo, los ejemplos se describen con el propósito de entender mejor la presente invención y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

20 [Ejemplos de Preparación]

Posteriormente, se describirán ejemplos de preparaciones generales que contienen un derivado de prostaglandina F2 α según la presente invención.

1) Gota ocular (en 100 ml)

Derivado de prostaglandina F2 α	10 mg
Glicerina concentrada	2500 mg
Polisorbato 80	2000 mg
Dihidrato monobásico de fosfato sódico	200 mg
Agua purificada estéril	c. s.
Ácido clorhídrico 1 N o hidróxido sódico 1 N	c. s.
pH	6,0

25 Una gota ocular deseada puede obtenerse cambiando apropiadamente los tipos y las cantidades del derivado de prostaglandina F2 α y los aditivos.

2) Pomada oftálmica (en 100 g)

Derivado de prostaglandina F2 α	0,1 g
Parafina líquida	20 g
Parafina blanda blanca	77,9 g
30 Lanolina purificada	2 g

Una pomada oftálmica deseada puede obtenerse cambiando apropiadamente los tipos y las cantidades del derivado de prostaglandina F2 α y los aditivos.

[Prueba Farmacológica]

35 A fin de encontrar una nueva aplicación farmacéutica de un derivado de prostaglandina F2 α , usando células neuronales retinianas fetales de rata, se evaluó y se examinó un efecto de un derivado de prostaglandina F2 α sobre la protección de células neuronales retinianas contra la muerte de células neuronales retinianas inducida por glutamato.

De forma accesoria, como el derivado de prostaglandina F2 α que es un compuesto de prueba se usaba 16-fenoxi-15-desoxi-15,15-difluoro-17,18,19,20-tetranorprostaglandina.

40 (I) Cultivo de aislamiento de células neuronales retinianas

45 Una rata SD preñada se sometió a laparotomía bajo anestesia sistémica, y el útero se transfirió a un plato que contenía solución salina equilibrada de Hanks (HBSS). Un feto de rata se aisló del útero, y los globos oculares del feto de rata se extirparon. La retina se aisló de los globos oculares bajo un microscopio estereoscópico y se cortó en trozos con un bisturí. A continuación, la retina se troceó adicionalmente hasta el nivel celular y se hizo pasar a través de una malla de nailon (Nº 305, fabricada por NBC Industries Co., Ltd.) para eliminar los agregados celulares y, a continuación, el filtrado resultante se centrifugó a 1000 rpm durante 4 minutos. El sobrenadante se retiró y una

5 cantidad apropiada de medio de Eagle modificado (MEM) que contenía 10% de suero bovino fetal (FBS) se añadió a las células restante para suspenderlas. Después de que se contara el número de células con un hemocitómetro, un medio MEM que contenía 10% de FBS se añadió a estas, con lo que se obtenía una suspensión de células con una densidad celular de $0,8 \times 10^6$ células/ml. La suspensión de células se inoculó en una cantidad de 80 μ l en cada una de placas de plástico revestidas con polietilenimina, y las placas se dejaron reposar en una incubadora (37°C, 5% de CO₂). El día de la inoculación celular fue designado como el día 1 del cultivo, y se llevó a cabo una sustitución del medio los días pares. De forma accesoria, hasta el día 4, se usaba un medio MEM que contenía 10% de FBS y, después del día 8, se usaba un medio MEM que contenía 10% de suero de caballo (HS, por sus siglas en inglés). De forma accesoria, el día 6, se usaron 6 ml de un medio que contenía citarabina (Ara-C) ($1,5 \times 10^{-5}$ M en un medio MEM que contenía 10% de FBS) para eliminar las células proliferativas.

(2) Preparación de medio MEM que contiene HS, que contiene compuesto de ensayo

2 mg del compuesto de prueba se disolvieron en etanol al 100% y la solución resultante se diluyó secuencialmente con un medio MEM que contenía HS, con lo que se preparaba un medio MEM que contenía HS en 0,1 nM, 1 nM, 10 nM o 100 nM.

15 (3) Preparación de medio MEM libre de suero que contiene compuesto de prueba

2 mg del compuesto de prueba se disolvieron en etanol al 100% y la solución resultante se diluyó secuencialmente con un medio MEM libre de suero, con lo que se preparaba un medio MEM libre de suero en 0,1 nM, 1 nM, 10 nM o 100 nM.

(4) Evaluación de la muerte celular

20 El día 10 de cultivo, las placas de plástico en las que se inoculaban y cultivaban las células se transfirieron al medio MEM que contenía HS, que contenía el compuesto de prueba, y se incubaron durante 44 horas (37°C, 5% de CO₂). Las placas de plástico se transfirieron a un medio libre de suero que contenía glutamato 1 mM y se incubaron durante 10 minutos, y a continuación se transfirieron al medio libre de suero que contenía el compuesto de ensayo y se incubaron durante 1 hora (37°C, 5% de CO₂). A continuación, las células se tiñeron con una solución de azul tripán al 1,5% durante 10 minutos y se fijaron añadiendo una solución fijadora de formalina al 10% a las mismas. Después de que las células se lavaran con una solución salina fisiológica, las células teñidas y las células no teñidas se contaron bajo un microscopio invertido.

30 De forma accesoria, se preparó un grupo de administración de vehículo llevando a cabo la misma prueba que se describe anteriormente, excepto que se usó un medio MEM que contenía HS en lugar del susodicho medio MEM que contiene HS, que contiene el compuesto de prueba, y se usó un medio MEM libre de suero en lugar del susodicho medio MEM libre de suero que contiene el compuesto de prueba.

35 Además, se preparó un grupo no tratado llevando a cabo la misma prueba que se describe anteriormente, excepto que se usó un medio MEM que contenía HS en lugar del susodicho medio MEM que contiene HS, que contiene el compuesto de prueba, y se usó un medio MEM libre de suero en lugar del susodicho medio MEM libre de suero que contiene el compuesto de prueba, y además no se llevó a cabo un tratamiento con medio MEM libre de suero que contiene glutamato.

El grado de supervivencia se calculó basándose en la siguiente ecuación de cálculo.

Grado de supervivencia (%) = $\{(\text{número de células no teñidas}) / (\text{número de células no teñidas} + \text{número de células teñidas})\} \times 100$

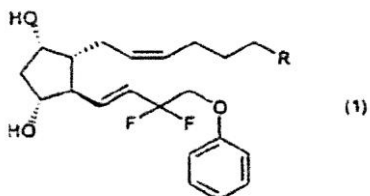
40 (5) Resultados y exposición

Según se muestra en la Fig. 1, se observaba aproximadamente 40% de muerte celular de las células neuronales retinianas debida al tratamiento con glutamato en el grupo con adición de vehículo. Sin embargo, cuando se usaba el medio MEM que contenía HS, que contenía el compuesto de prueba (0,1 nM a 100 nM), como un medio, la muerte de células neuronales retinianas inducida por glutamato se inhibía de un modo dependiente de la concentración, y se confirmaba que el compuesto de prueba tiene una acción de protección de una célula neuronal retiniana.

La Fig. 1 es una gráfica que muestra el grado de supervivencia para cada concentración en el caso de usar el compuesto de prueba mediante la adición de glutamato.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1) o una de sus sales para el uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad ocular asociada con el daño a las células neuronales retinianas, en el que la enfermedad ocular es un campo visual anormal, oclusión vascular retiniana, retinopatía diabética, neuropatía óptica isquémica, degeneración macular, retinitis pigmentosa o enfermedad de Leber:



5 en el que R representa un grupo carboxi o una sal de dicho grupo o un grupo alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo.

Fig. 1

