

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 577 539**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4468 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2008 E 08740638 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2016 EP 2157082**

54 Título: **Promotor de la formación de neuritas**

30 Prioridad:

20.04.2007 JP 2007112248

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

15.07.2016

73 Titular/es:

**SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD. (50.0%)
5-8, HIRANOMACHI 2-CHOME CHUO-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 541-0046, JP y
ASTELLAS PHARMA INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**YABUTA, CHIHO;
YANO, FUMIKO y
AZUMA, MITSUYOSHI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 577 539 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

Promotor de la formación de neuritas

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un promotor de la formación de neuritas. Específicamente, la presente invención se refiere a un agente para la mejora de la sensibilidad de la córnea o la función visual basada en la promoción de la neuritogénesis por un compuesto de amida.

Antecedentes de la técnica

10 Puesto que los nervios de la córnea se cortan en las cirugías de la córnea tales como la queratectomía fotorrefractiva con láser (PRK), queratomileusis in situ asistida por láser (LASIK), queratomileusis epitelial con láser (LASEK) y queratoplastia, la sensibilidad de la córnea no se recupera generalmente durante cerca de 3 semanas a 1 año. Se ha informado, por ejemplo, de que después de LASIK, el nervio de la córnea es aparentemente cortado (documento no de patente 1), y de que la sensibilidad de la córnea disminuye en una región de la córnea donde, después de LASIK, no se observa un neurograma o el haz de nervios es demasiado corto para crear la conexión (documento no de patente 2).

15 Se ha demostrado que la hiposensibilidad de la córnea tras PRK y LASIK causa una respuesta más baja de las glándulas lacrimales y una disminución de líquido lacrimal (documento no de patente 3). Como resultado de la disminución funcional de la sensibilidad de la córnea, los pacientes después de una cirugía de la córnea parpadean un menor número de veces, mostrando problemáticamente los síntomas de ojo seco. En los pacientes con ojo seco, la hipofunción lacrimal da lugar a cambios patológicos en el epitelio de la córnea y disminución de la sensibilidad de la córnea (documento no de patente 4). Específicamente, es problemático que la disminución de la sensibilidad de la córnea disminuya el lagrimeo y cree síntomas serios en la superficie de la córnea. Otros informes indican que la curación de la herida de la córnea se ve obstaculizada debido a la sequedad de los ojos causada por PRK y LASIK (documento no de patente 3), y que se han observado erosiones de la córnea recurrentes después de la cirugía LASIK (documento no de patente 5).

25 En la actualidad, sin embargo, la recuperación de la sensibilidad de la córnea que ha disminuido después de una cirugía de córnea se deja a la recuperación espontánea, y no se proporciona ningún tratamiento activo para recuperar la sensibilidad de la córnea en el tratamiento de los ojos secos. Además, la hiposensibilidad de la córnea está causada por las enfermedades que acompañan a la neurodegeneración de la córnea, tales como la queratopatía neuroparalítica, úlcera de la córnea, y queratopatía diabética, pero no hay terapias apropiadas disponibles. Con respecto a los nervios de la córnea, se ha informado de que los nervios derivados de la primera rama (rama oftálmica) que se bifurca en el ganglio del trigémino se distribuyen principalmente en la córnea y están profundamente implicados en la restauración postoperatoria de la sensación de la córnea, reparación del epitelio de la córnea, y similares (documento no de patente 4).

35 Las células ganglionares de la retina son las células de salida de la retina; las neuritas de las mismas, también conocidas como fibras del nervio óptico, están en la capa interna de la retina y la capa de fibras nerviosas (el lado más cercano al cuerpo vítreo) y se reúnen en el disco óptico, y luego abandonan el globo ocular y forman nervios ópticos, desempeñando así una papel en la transmisión de la información visual a la corteza cerebral. Se sabe que diversas enfermedades de la retina, el aumento de la presión intraocular (glaucoma) y similares causan atrofia del nervio óptico y degeneración, lo que ocasiona disfunciones visuales. Los fármacos que permiten que la función de la vía de transmisión de la información visual en la retina sea restaurada, particularmente los fármacos capaces de neogénesis y que promueven el alargamiento de las neuritas de las células nerviosas de la retina, son posiblemente útiles contra estas disfunciones visuales.

45 La N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-fluorobenzamida es un compuesto que presenta una acción mejorada de la actividad colinérgica (documento de patente 1). Este compuesto de amida es un compuesto que se espera que sea útil para el tratamiento de trastornos en el sistema nervioso central de los mamíferos, más específicamente de la amnesia, demencia y similares. También se ha demostrado que este compuesto de amida puede mejorar la liberación de la somatostatina en experimentos usando cortes de hipocampo de rata, inhibir la supresión de la entrada de calcio inducida por la somatostatina en la neurona de hipocampo de la rata, y mejorar las disfunciones cognitivas a través de la activación del sistema de neurotransmisión de la somatostatina (documento no de patente 6, documento de patente 2). También se sabe que la N-(1-acetilpiperazin-4-il)-4-fluorobenzamida se utiliza como promotor para la producción de un factor neurotrófico (documento de patente 3).

55 Se sabe que la somatostatina promueve la neuritogénesis de las células del nervio trigémino del conejo en experimentos in vitro, y se sabe que la administración de somatostatina por instilación mejora la función de la sensibilidad de la córnea en ensayos in vivo utilizando conejos (documento de patente 4, en particular el ejemplo de prueba 2 y el ejemplo de prueba 3). Sin embargo, no se conoce que la N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-fluorobenzamida mejore la liberación de la somatostatina en las células nerviosas del tejido ocular, ni que promueva la neuritogénesis.

referencia de patente 1: documento de patente internacional WO2000 / 042011

referencia de patente 2: documento de patente internacional WO2000 / 072834

referencia de patente 3: documento de patente internacional WO2003 / 084542

referencia de patente 4: documento de patente internacional WO2004 / 039403

5 referencia no de patente 1: Tuuli, U. L. et al., Experimental Eye Research 1998, 66, páginas 755-763

referencia no de patente 2: Tuuli, U. L. et al., Investigative Ophthalmology & Visual Science 2000, 41, páginas 393-397

referencia-no de patente 3: Ang, RT et al, Current Opinion in Ophthalmology 2001, 12, páginas 318-322

referencia no de patente 4: Xu, K. -T. et al., Cornea 1996, 15, páginas 235-239

10 referencia no de patente 5: Solomon, R. et al, The Ocular Surface 2004, 2, páginas 34-42

referencia no de patente 6: Tokita, K. et al., European Journal of Pharmacology 2005, 527, páginas 111-120.

El documento de patente internacional WO 2007 / 104035, que representa una técnica anterior según el artículo 54 (3) EPC, divulga el uso de un agente nootrópico tal como la N-(1-acetilpiperazin-4-il)-4-fluorobenzamida para el tratamiento de un trastorno degenerativo de la retina.

15 **Descripción de la invención**

Problemas a resolver por la invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar un agente para promover la neuritogénesis en el tejido ocular. Es otro objeto de la presente invención proporcionar un promotor de la neuritogénesis en el tejido ocular para uso farmacéutico.

20 **Medios para resolver los problemas**

Los presentes inventores investigaron diligentemente en vista de los problemas descritos anteriormente, y se encontró que la N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-fluorobenzamida, que no se sabía que tuviese ninguna acción sobre las células del nervio trigémino o células nerviosas de la retina, de forma inesperada promueve la neuritogénesis, y también se encontró que la misma es útil en las enfermedades que acompañan a las neuropatías de los tejidos oculares tales como la disminución de la sensibilidad de la córnea, por medio de esta acción y han completado la presente invención. Por consiguiente, la invención de esta solicitud es la siguiente:

1. La N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-fluorobenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso como promotor de la neuritogénesis del tejido ocular.
2. La N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-fluorobenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso como promotor de la neuritogénesis de la córnea.
3. La N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-fluorobenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en la mejora de la sensibilidad de la córnea, el tratamiento de ojo seco o tratamiento del trastorno del epitelio de la córnea.
4. La N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-fluorobenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso como promotor de la neuritogénesis de la retina.
5. Un agente que comprende la N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-fluorobenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso como promotor de la neuritogénesis del tejido ocular.
6. Un agente que comprende la N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-fluorobenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso como promotor de la neuritogénesis de la córnea.
7. Un agente que comprende la N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-fluorobenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en la mejora de la sensibilidad de la córnea, el tratamiento de ojo seco o tratamiento de un trastorno epitelial de la córnea.

8. Un agente que comprende la N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-fluorobenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso como promotor de la neuritogénesis de la retina.

Efecto de la invención

5 Dado que la forma farmacéutica de la presente invención, que comprende la N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-fluorobenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma tiene un efecto promotor sobre la neuritogénesis de las células nerviosas del trigémino, es útil para 1) mejorar la disminución de la sensibilidad de la córnea causada por el daño a los nervios de la córnea, y útil para 2) mejorar la disminución de la sensibilidad de la córnea asociada con el trastorno del epitelio de la córnea u ojo seco. La forma farmacéutica de la presente invención, que comprende la N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-fluorobenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tiene un efecto promotor de la neuritogénesis en las células nerviosas de la retina.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 muestra la relación (%) de células de neuritogénesis a todas las células. El eje de ordenadas indica el porcentaje de células de neuritogénesis a todas las células. En esta figura, * indica una diferencia significativa ($p < 0,005$) comparado con un grupo de control.

15 La FIG. 2 es una representación fotográfica de las células nerviosas de la retina teñidas con anticuerpo anti-neurofilamento.

La FIG. 3 es un gráfico que muestra cambios en el tiempo en la sensibilidad de la córnea después de la creación del colgajo de la córnea.

Mejor forma de llevar a cabo la invención

20 La presente invención proporciona un agente para promover la neuritogénesis del tejido ocular, que comprende la N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-fluorobenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La presente invención también proporciona un agente para la promoción de la neuritogénesis de la córnea y neuritogénesis de la retina, que comprende la N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-fluorobenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. El agente para promover la neuritogénesis del tejido ocular y neuritogénesis de la córnea, el agente para mejorar la sensibilidad de la córnea, y el agente para promover la neuritogénesis de la retina se denominan colectivamente como el fármaco de la presente invención.

En la presente invención los "nervios del tejido ocular" significan cualquiera de los nervios presentes en el tejido ocular, incluyendo una amplia variedad de nervios, tales como los nervios de la córnea, nervios de la retina, nervio motor ocular y el ganglio ciliar.

30 En la presente invención, los "nervios de la córnea" significan el plexo anular formado en la córnea circundante bajo el control del nervio trigémino, que es una neurona sensorial, el plexo de estroma distribuido reticularmente en el estroma de la córnea, el plexo subepitelial formado inmediatamente debajo de la membrana de Bowman, y el plexo de células basales y fibras nerviosas formado inmediatamente después de penetrar la membrana de Bowman. En la presente invención, "nervios de la retina" significa la fibra nerviosa (nervio óptico) formada por las células ganglionares y la fibra nerviosa formada por las células visuales, células bipolares, células horizontales y células amacrinas que están implicadas en la neurotransmisión. En la presente invención, "neurita" significa un saliente (dendritas y axón) del cuerpo celular de una neurona (célula nerviosa); "génesis" significa una derivación y/o extensión de la neurita antes mencionada desde el cuerpo celular. En la presente invención, "promover ... génesis" significa una derivación y/o extensión de la neurita antes mencionada desde el cuerpo celular que es causada por el ingrediente activo a continuación.

45 La N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-fluorobenzamida ("FK962" CAS N° 283167-06-6), que está contenida como ingrediente activo en el fármaco de la presente invención, es un compuesto de amida descrito en el folleto del documento de patente internacional WO2000 / 042011 (particularmente el Ejemplo 6). Una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto de amida es una sal no tóxica de uso común. Ejemplos de las mismas incluyen sales de adición de ácido, por ejemplo, sales de adición de ácido inorgánico (por ejemplo, hidroclouros, hidrobromuros, sulfatos, fosfatos y similares) y sales de adición de ácido orgánico (por ejemplo, formiatos, acetatos, trifluoroacetatos, maleatos, tartratos, metanosulfonatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos y similares), sales con aminoácidos (por ejemplo, aspartatos, glutamatos y similares), sales de metales, por ejemplo, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio, sales de potasio y similares) y sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio, sales de magnesio y similares), y similares.

50 La N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-fluorobenzamida y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se pueden sintetizar como se describe en el folleto del documento de patente internacional WO2000 / 042011 (particularmente el ejemplo 6).

El fármaco de la presente invención es útil como un promotor de la neuritogénesis de los tejidos oculares tales como los nervios de la córnea y nervios de la retina en los mamíferos (por ejemplo, seres humanos, ratones, ratas, hámsters, conejos, gatos, perros, bovinos, ovejas, monos y similares).

5 El fármaco de la presente invención es capaz de mejorar la disminución de la sensibilidad de la córnea causada por el daño al nervio de la córnea, ruptura o defecto, mediante la promoción de la neuritogénesis de la córnea. En consecuencia, el fármaco de la presente invención es útil como un mejorador de la sensibilidad de la córnea.

10 El fármaco de la presente invención es útil como un fármaco terapéutico que mejora la disminución de la sensibilidad de la córnea asociada con enfermedades que acompañan al daño nervioso de la córnea, ruptura o defecto, por ejemplo, el trastorno del epitelio de la córnea, el ojo seco (hiposecreción lacrimal; ojo seco del tipo de aumento de la evaporación del líquido lacrimal; el síndrome de Sjogren, síndrome de Stevens-Johnson; el ojo seco que acompaña a la erosión del epitelio de la córnea, la blefaritis marginal, el penfigoide ocular, la conjuntivitis vernal, la conjuntivitis alérgica, la deficiencia de vitamina A y similares, y similares), la queratopatía neuroparalítica, la úlcera de la córnea, la queratopatía diabética, la queratoconjuntivitis (queratoconjuntivitis epidémica, la queratitis por herpes simple), queratocono, degeneración de la córnea y similares. Como se ha mencionado en el presente documento, el trastorno epitelial de la córnea significa que el epitelio de la córnea es dañado por una enfermedad endógena tal como una úlcera de la córnea, desprendimiento del epitelio de la córnea, queratoconjuntivitis seca, queratitis crónica superficial, erosión de la córnea, o defecto epitelial de la córnea prolongado, por una enfermedad exógena tal como una causada por un fármaco, trauma, uso de lentes de contacto o similares, o por una lesión física o química. El fármaco de la presente invención también es útil como un fármaco terapéutico que mejora la disminución de la sensibilidad de la córnea asociada con la cirugía de cataratas, cirugía del vítreo, o cirugías de la córnea tales como PRK, LASIK, LASEK o cirugía de trasplante de córnea.

15
20

La disminución de la sensibilidad de la córnea y la mejora de la misma pueden ser medidas por un método convencional utilizando un estesiómetro tal como el estesiómetro de Cochet-Bonnet.

25 Se sabe que en pacientes con ojo seco, una hipofunción lacrimal da lugar a la hiposensibilidad de la córnea, y que esta hiposensibilidad de la córnea conduce a más hipofunción lacrimal. Se ha informado de que este círculo vicioso agrava los síntomas de ojo seco, e incluso causa el trastorno del epitelio de la córnea. Por ejemplo, un artículo de Mathers (CLAO J. 2000, 26, 159) informa sobre un "modelo de retroalimentación de la glándula lacrimal de la córnea" suponiendo que las glándulas lagrimales y la córnea están estrechamente integradas en el inicio de la enfermedad, y que una enfermedad de la glándula lacrimal influye en la superficie ocular, y una enfermedad de la superficie ocular influye en las glándulas lagrimales. Mathers muestra que la hiposensibilidad de la córnea induce la hiposecreción lacrimal, que conduce a un trastorno de la córnea, y, como consecuencia, provoca un trastorno de la glándula lacrimal, y que esto se produce en un círculo vicioso (sobre todo en las líneas números 39 a 45, columna derecha, página 161). En un artículo por Ang et al. (Curr Opin Ophthalmol. 2001, 12, 318.), se indica que la disminución de la sensibilidad de la córnea es una causa primaria de los trastornos epiteliales de la córnea tales como la queratopatía punteada superficial, lo que resulta en una disminución de la retroalimentación a la glándula lacrimal y reduce la producción de lágrimas. En un artículo por Xu et al. (Cornea 1996, 15, 235), se afirma que la hiposecreción de las lágrimas puede dar lugar a cambios morfológicos en el epitelio de la córnea y a una disminución de la sensibilidad de la córnea (por ejemplo, líneas 44 a 47, columna derecha, página 238). Mientras tanto, en un artículo de Fujishima et al. (Cornea 1996, 15, 368.), se sugiere que en un estudio que usó un inhibidor de la aldosa reductasa, una mejora de la dinámica de la producción de lágrimas pudo ser debida a una mejora de la sensibilidad de la córnea. Por lo tanto, ya que el fármaco de la presente invención mejora el círculo vicioso de la hipoestesia de la córnea y la hipofunción de líquido lacrimal mediante la mejora de la hiposensibilidad de la córnea, también es útil como un agente terapéutico para el ojo seco o el trastorno epitelial de la córnea. En particular, el fármaco de la presente invención es útil como un agente terapéutico para el ojo seco o el trastorno epitelial de la córnea que acompañan a la disminución de la sensibilidad de la córnea.

30
35
40
45

También se divulga, aunque no es parte de la invención como se reivindica, que el fármaco de la presente invención es útil como un fármaco terapéutico que mejora una disfunción visual causada por el daño, ruptura, degeneración a los nervios de la retina o defecto por excrecencia de las neuritas de la retina. En la presente invención, la disfunción visual significa una disminución de las células ganglionares de la retina o fibras del nervio óptico debido al daño, degeneración y similares de los nervios de la retina o daño al nervio óptico; pérdida de la visión, reducción de la agudeza visual, estrechamiento del campo visual, visión de color defectuosa o visión borrosa que resulta de la atrofia óptica, la pérdida de axones de fibras nerviosas, la caída de la vaina medular de la fibra nerviosa del nervio óptico, defectos del nervio óptico y similares; y la discapacidad visual con varios síntomas tales como anomalías en el electroretinograma y de potencial evocado visual.

50

55 El fármaco de la presente invención es útil como un fármaco terapéutico que mejora una disfunción visual asociada con la neuritis óptica, hemangioma capilar del disco óptico, neuropatía óptica isquémica, defecto de la capa de fibras nerviosas de la retina, atrofia óptica de la retina, división del nervio óptico, neuropatía óptica traumática, edema de papila, defecto de disco óptico, hipoplasia del nervio óptico, atrofia óptica tóxica, glaucoma y similares.

El fármaco de la presente invención es útil como un fármaco terapéutico que mejora una disfunción visual asociada con la inflamación de la retina, tal como las enfermedades de los nervios de la retina, oclusión vascular de la retina, periflebitis de la retina, enfermedad de Eales, síndrome ocular isquémico, macroaneurisma arteriolar de la retina, retinopatías debidas a la hipertensión y la enfermedad renal y enfermedades hematológicas, retinopatía diabética, distrofia de la retina, distrofia macular, la retinocoroidopatía, degeneración macular, edema macular, desprendimiento del pigmento epitelial de la retina, retinosquiasis degenerativa, retinoblastoma, y epiteloma pigmentado de la retina. Además, el fármaco de la presente invención es eficaz para el crecimiento y mantenimiento funcional de las células visuales, incluyendo las células ganglionares de la retina, en el trasplante de retina, y en la regeneración del nervio óptico en el trasplante de nervio óptico.

El fármaco de la presente invención se puede administrar a los pacientes por vía oral o parenteral; como modos de administración del mismo, puede mencionarse la administración oral, administración ocular tópica (administración por instilación, administración intravítrea, administración subconjuntival, administración bajo la cápsula de Tenon, y similares), la administración intravenosa, la administración transdérmica y similares, y, cuando sea necesario, el fármaco de la presente invención, junto con un aditivo farmacéuticamente aceptable, se puede preparar como una forma de dosificación adecuada para la administración. Como ejemplos de formas de dosificación adecuadas para la administración oral, pueden mencionarse los comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos y; como ejemplos de formas de dosificación adecuadas para la administración parenteral, pueden mencionarse las gotas oftálmicas, pomadas oftálmicas, inyecciones, parches, lociones, cremas y similares. Estos pueden prepararse usando técnicas ordinarias de uso común en la técnica. Además de estas preparaciones, este compuesto también se puede preparar en forma de preparaciones DDS (sistema de administración de fármacos), tales como preparados para implantes intraoculares y microesferas. Mientras que el fármaco de la presente invención no está particularmente limitado en cuanto a la ruta de administración del mismo, siempre que se obtenga el efecto terapéutico descrito anteriormente, el fármaco es preferiblemente administrado por administración tópica ocular. Como ejemplos de formas de dosificación para la administración tópica ocular, pueden mencionarse las gotas oftálmicas y ungüentos oftálmicos.

Como sujetos de la administración del fármaco de la presente invención, puede mencionarse a los mamíferos (por ejemplo, seres humanos, ratones, ratas, hámsteres, conejos, gatos, perros, bovinos, ovejas, monos y similares).

Por ejemplo, cuando el fármaco de la presente invención se utiliza como una solución oftálmica o ungüento oftálmico, se pueden añadir como aditivos estabilizadores (por ejemplo, sulfito de hidrógeno de sodio, tiosulfato de sodio, edetato de sodio, citrato de sodio, ácido ascórbico, dibutilhidroxitolueno y similares), solubilizantes (por ejemplo, glicerina, propilenglicol, macrogol, polioxietileno aceite de ricino endurecido y similares), agentes de suspensión (por ejemplo, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y similares), emulsionantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona, lecitina de soja, lecitina de yema de huevo, aceite de ricino endurecido con polioxietileno, polisorbato 80 y similares), tampones (por ejemplo, solución tampón de fosfato, solución tampón de acetato, solución tampón de borato, solución tampón de carbonato, solución tampón de citrato, solución tampón Tris, ácido glutámico, ácido épsilon aminocaproico y similares), agentes de pegajosidad (por ejemplo, derivados de celulosa solubles en agua tales como metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa, sulfato de condroitina de sodio, hialuronato de sodio, polímero de carboxivinilo, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, macrogol y similares), conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, gluconato de clorhexidina, clorobutanol, alcohol bencilico, deshidroacetato de sodio, para-oxibenzoatos, edetato de sodio, ácido bórico y similares), agentes isotónicos (por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio, glicerina, manitol, sorbitol, ácido bórico, glucosa, propilenglicol y similares), reguladores del pH (por ejemplo, ácido clorhídrico, hidróxido sódico, ácido fosfórico, ácido acético y similares), agentes refrescantes (por ejemplo, 1-mentol, d-alcanfor, d-borneol, aceite de menta y similares), bases de pomadas (vaselina blanca, lanolina purificada, parafina líquida, aceites vegetales (aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de cacahuete, y similares) y similares) y similares. Mientras que las cantidades de estos aditivos para ser utilizados varían en función del tipo, uso y similares de los aditivos a utilizar, los aditivos sólo tienen que ser añadidos a concentraciones capaces de conseguir el objeto de los aditivos.

Cuando el fármaco de la presente invención se prepara como una solución oftálmica o pomada oftálmica, la preparación se puede producir según un método de uso común en el campo farmacéutico; por ejemplo, la preparación se puede producir sobre la base de los métodos descritos en la Sección de Soluciones Oftálmicas y la Sección de Ungüentos Oftálmicos, Reglas Generales para Preparaciones, Farmacopea Japonesa XV.

La presente invención también proporciona un uso de N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-fluorobenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la producción del fármaco de la presente invención.

La dosis del fármaco de la presente invención varía dependiendo de la enfermedad objetivo, y no puede ser generalizada; sin embargo, se la puede establecer en una cantidad tal que proporcione una concentración del fármaco en el tejido diana, donde el efecto deseado se va a mostrar, de 0,001 nM (0,26 pg/ml, basado en N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-fluorobenzamida; lo mismo se aplica a continuación) a 1000 nM (260 ng/ml), preferiblemente de 0,001 nM (0,26 pg/ml) a 10 nM (2,6 ng/ml), más preferiblemente de 0,01 nM (0,0026 ng/ml) a 1 nM (0,26 ng/ml), y aún más preferiblemente de 0,05 nM (0,013 ng/ml) a 0,5 nM (0,13 ng/ml).

5 Cuando el fármaco de la presente invención se utiliza por vía tópica para los ojos adultos como mejorador de la sensibilidad de la córnea, se recomienda una solución oftálmica que contenga de 0,01 nM (0,0026 ng/ml) a 100 nM (26 ng/ml), preferentemente de 0,1 nM (0,026 ng/ml) a 10 nM (2,6 ng/ml), y más preferiblemente de 0,5 nM (0,13 ng/ml) a 5 nM (1,3 ng/ml), del ingrediente activo, aproximadamente de 20 a aproximadamente 50 μ l por dosis, para ser instilado de 1 a 8 veces, preferiblemente de 1 a 5 veces, al día.

10 Dado que el fármaco de la presente invención es activo en la promoción de la neuritogénesis del tejido ocular, la promoción de la neuritogénesis de la córnea, o la promoción de la neuritogénesis de la retina, la presente invención también proporciona usos en un método para promover la neuritogénesis del tejido ocular, neuritogénesis de la córnea o neuritogénesis de la retina, que comprende administrar una cantidad eficaz de la N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-fluorobenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a un sujeto con necesidad de tal promoción.

Como sujetos de uso de un método de promoción de la presente invención, puede mencionarse a los mamíferos (por ejemplo, seres humanos, ratones, ratas, hámsteres, conejos, gatos, perros, bovinos, ovejas, monos y similares), siendo preferible los seres humanos.

15 El método de administración, forma de dosificación, y la dosis de la N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-fluorobenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma cuando es un ingrediente activo en el método de promoción de la presente invención se puede ajustar según sea apropiado, como se describe anteriormente con respecto al fármaco de la presente invención.

20 El uso de un método de la presente invención para promover la neuritogénesis de la córnea se utiliza preferentemente para la mejora de la sensibilidad de la córnea, el tratamiento de ojo seco o tratamiento de un trastorno del epitelio de la córnea.

Ejemplos

La presente invención se describe más adelante con mayor detalle por medio de los siguientes ejemplos, a los que, sin embargo, la invención no está limitada.

Ejemplo de prueba 1: Promoción del efecto de neuritogénesis en células del nervio trigémino de conejo cultivadas

25 1. Animales utilizados

Se utilizaron conejos blancos japoneses (4 días de edad, machos) comprados a Oriental Yeast Co., Ltd.

2. Sustancia de prueba

Se utilizó la N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-fluorobenzamida (denominada en lo sucesivo Compuesto A).

3. Procedimientos de prueba

30 A) Cultivo celular

35 Se aislaron las células nerviosas del trigémino de conejo según el informe de Chan et al. (Kwan Y. Chan y Richard H. Haschke. Exp Eye Res 41: 687-699, 1985). Específicamente, un conejo fue sometido a perfusión cardíaca con solución salina fisiológica bajo anestesia con una inyección de pentobarbital sódico (Dainippon Sumitomo Pharma), después de lo cual los ganglios del trigémino del mismo se cortaron. Los ganglios del trigémino cortados y sacados se lavaron con solución salina equilibrada de Hanks (HBSS, Invitrogen), y se trataron después con 300 μ g/ml de colagenasa-dispasa. (Roche) a 37° C durante 40 minutos; la centrifugación se realizó a 120xg durante 5 minutos, y se recogieron las células. La reacción enzimática se detuvo con Neurobasal (marca registrada, Invitrogen) suplementado con EDTA a una concentración final de 0,1%, y las células se suspendieron en medio de cultivo, después de lo cual la centrifugación se realizó a 120xg durante 5 minutos, y se prepararon las células del nervio trigémino.

45 Las células preparadas se sembraron en una placa de cámara de 8 pocillos recubiertos con polilisina / laminina (Falcon) a aproximadamente 3×10^3 células/pocillo; después de la siembra, las células se cultivaron durante 24 horas. Después de 24 horas de cultivo, se añadió cada uno de compuesto A (concentración final 0,1 nM (0,026 ng/ml)) y NGF (concentración final 1 μ g/ml) como control positivo o PBS como control al medio de cultivo. Después de la adición, las células se cultivaron adicionalmente durante 48 horas.

El medio de cultivo utilizado fue un Neurobasal que contenía el suplemento B27 (Invitrogen) (concentración final de 2% (v/v)), L-glutamina (Invitrogen) (1 mM de concentración final) y citosina-1- β -D (+) arabinofuranósido (concentración final 10 μ M).

Las condiciones de cultivo se ajustaron a una concentración de dióxido de carbono de 5%, una concentración de aire de 95%, una humedad de 100%, y una temperatura de 37° C.

B) Tinción cultivo

- 5 Después de las 48 horas de después de la adición, las células del nervio trigémino de conejo se sumergieron y se fijaron en solución de formaldehído neutro tamponado al 10% a temperatura ambiente durante 20 minutos. Las muestras fijadas se tiñeron con fluorescencia utilizando el anticuerpo antineurofilamento 200 (Sigma-Aldrich), que reconoce específicamente los neurofilamentos que constituyen los cuerpos de las células nerviosas y neuritas, y las células teñidas se examinaron bajo un microscopio de fluorescencia (Olympus).

Las células teñidas se incorporaron como imágenes desde el microscopio de fluorescencia a un ordenador.

10 C) Análisis de imágenes

- 15 Para evaluar el grado de neuritogénesis de las células del nervio trigémino de conejo cultivadas, los diámetros del cuerpo celular y las longitudes de las neuritas se midieron en las imágenes de las células teñidas capturadas por ordenador utilizando el software de análisis de imágenes (Image-Pro Plus Ver.4.5.1, Media Cybernetics). Las células que tenían una neuritas con una longitud de no menos de dos veces el diámetro del cuerpo celular se consideraron como célula de neuritogénesis, y se calculó la proporción (%) de las células al recuento total de células (Otori Y, Wei JY, Barnstable C J. Invest. Ophthalmol Vis Sci. (1998) 39, 972-981).

4. Resultados de las pruebas

- 20 La FIG. 1 es un gráfico que muestra la relación (%) de células de neuritogénesis a todas las células. La relación de células de neuritogénesis fue de 29,5±8,7% para el grupo de control, 63,3±5,2% para el grupo de adición del compuesto A 0,1 nM, y 70,0±17,6% para el grupo de adición de NGF. El análisis estadístico reveló un efecto promotor significativo sobre la neuritogénesis tanto en el grupo de adición del compuesto A a 0,1 nM como en el grupo de adición de NGF, comparados con el grupo control (N = 6, 5, 5 (dispuestos en el mismo orden), media±desviación estándar, * : p <0,005; prueba de comparación múltiple de Dunnett).

- 25 Estos resultados demostraron que el compuesto A tiene un efecto promotor sobre la neuritogénesis de las células del nervio trigémino de conejo cultivadas. Además, el compuesto A tiene un efecto promotor sobre la neuritogénesis de las células del nervio trigémino a concentraciones más bajas que lo hizo NGF (1 µg/ml), que es generalmente utilizado como un control positivo.

Ejemplo de prueba 2: Efecto promotor sobre la neuritogénesis de las células de la retina de conejo

Animales utilizados

- 30 Se utilizaron conejos japoneses blancos (4 días de edad, machos) comprados de Oriental Yeast Co., Ltd.

2. Sustancia de prueba

Se utilizó el compuesto A.

3. Procedimientos de prueba

1) Cultivo de células

- 35 Se sometió un conejo a perfusión cardíaca con solución salina fisiológica bajo anestesia con inyección de pentobarbital sódico (Dainippon Sumitomo Pharma), después de lo cual los ojos se extirparon y se aislaron las retinas. Las retinas aisladas se colocaron en una solución de papaína (1 mg/ml, Sigma-Aldrich Japón KK) suspendida en solución salina equilibrada de Hanks (HBSS, Invitrogen), y se sometieron a digestión enzimática a 37° C durante 30 minutos. A partir de entonces, el medio L-15 de Leibovitz (L-15, Invitrogen) se utilizó para preparar los reactivos. Después de que la suspensión se dejara reposar, se descartó el sobrenadante, se añadió 3 ml de una solución de inhibidor de tripsina (2 mg / ml de inhibidor de tripsina, 0,004% de DNasa y 1 mg / ml de albúmina sérica bovina disuelta en L-15, pH 7,4), y se pipeteó. Después de que la solución se dejara en reposo, se descartó el sobrenadante, se añadieron otros 3 ml de la solución de inhibidor de tripsina, se pipeteó, y esta operación se repitió una vez más; se centrifugó a 120xg durante 5 minutos, y se eliminó el sobrenadante. Se añadió 2 ml de una solución de alta concentración del inhibidor de tripsina (10 mg / ml de inhibidor de tripsina, 10 mg / ml de albúmina de suero bovino disueltos en L-15, pH 7,4), y se pipeteó; la centrifugación se realizó a 120xg durante 5 minutos, y se descartó el sobrenadante. Las células se suspendieron en 10 ml de una solución de L-15 (Invitrogen) que contenía 0,05% de albúmina de suero bovino (BSA), y se añadió anticuerpo anti-macrófagos (concentración final de 1 µg/ml).

Después de la incubación a temperatura ambiente durante 20 minutos, la centrifugación se realizó a 120xg durante 5 minutos, se descartó el sobrenadante, y las células se suspendieron en 20 ml de 0,05% de BSA / L-15, y se sembraron en una placa previamente revestida con un anticuerpo secundario (anticuerpo IgG de anti-ratón, Nippon Chemi-Con). Después de incubación a 37° C durante 40 minutos, la solución de células en suspensión se centrifugó a 120xg durante 5 minutos, mediante lo cual se recogieron las células. Las células se sembraron en una placa de cámara de 8 pocillos recubiertos con polilisina / laminina (Falcon) a alrededor de 3×10^3 células / pocillo; después de la siembra, las células se cultivaron durante 24 horas. Después de 24 horas de cultivo, se añadió cada uno de Compuesto A (concentración final 0,1 nM (0,026 ng / ml)) y NGF (concentración final 1 µg / ml) como control positivo o PBS como control al medio de cultivo. Después de la adición, las células se cultivaron adicionalmente durante 48 horas. El medio de cultivo utilizado fue un Neurobasal que contenía el suplemento B27 (Invitrogen) (concentración final del 2% (v/v)), L-glutamina (Invitrogen) (concentración final de 1 mM) y citosina-1-β-D (+) arabinofuranósido (concentración final 10 µM). Las condiciones de cultivo se ajustaron a una concentración de dióxido de carbono de 5%, una concentración de aire de 95%, una humedad de 100%, y una temperatura de 37° C.

2) Tinción

Las células se tiñeron de la misma manera que en el ejemplo de prueba 1.

4. Resultados de la prueba

Los resultados se muestran en la FIG. 2. La FIG. 2 es una representación fotográfica de las células nerviosas de la retina teñidas con un anticuerpo antineurofilamento. Se observó neuritogénesis notable en las células con la adición del compuesto A.

20 Ejemplo de Preparación 1 Gotas para los ojos

| | |
|---------------------------|--------------------------------|
| Compuesto A | 0,026 µg |
| Polisorbato 80 | 0,1g |
| Fosfato diácido de sodio | 0,1g |
| Cloruro de sodio | 0,9 g |
| 25 Cloruro de benzalconio | 0,005 g |
| Hidróxido de sodio | cs |
| Agua purificada estéril | cs |
| | Cantidad total 100 ml (pH 7,0) |

Estos ingredientes se mezclan para obtener gotas para los ojos.

30 Ejemplo de preparación 2 Ungüento para el ojo

| | |
|---------------------|-------|
| Compuesto A | 1 µg |
| Lanolina purificada | 10 g |
| Vaselina blanca | 100 g |

Estos ingredientes se mezclan para obtener un ungüento para los ojos.

35 Ejemplo de prueba 3: Efecto promotor de la neuritogénesis en las células nerviosas cultivadas del trigémino de conejo

1. Animales utilizados

Se utilizaron conejos japoneses blancos (4 días de edad, machos) comprados de Oriental Yeast Co., Ltd.

2. Sustancia de prueba.

40 Se utilizó el compuesto A.

3. Procedimientos de prueba

A) Cultivo de células

Se aislaron células nerviosas del trigémino de conejo según el informe de Chan et al. (Kwan Y. Chan y Richard H. Haschke. *Exp Eye Res* 41: 687-699, 1985). Específicamente, un conejo fue sometido a perfusión cardíaca con solución salina fisiológica bajo anestesia con inyección de pentobarbital sódico (Dainippon Sumitomo Pharma), después de lo cual los ganglios del trigémino se cortaron. Los ganglios del trigémino cortados se lavaron con solución salina equilibrada de Hanks (HBSS, Invitrogen), y se trataron después con 300 µg / ml de colagenasa-dispasa (Roche) a 37° C durante 40 minutos; la centrifugación se realizó a 120xg durante 5 minutos, y se recogieron las células. La reacción enzimática se detuvo con Neurobasal (marca registrada, Invitrogen) suplementado con EDTA a una concentración final de 0,1%, y las células se suspendieron en medio de cultivo, después de lo cual la centrifugación se realizó a 120xg durante 5 minutos, y se prepararon las células del nervio trigémino.

Las células preparadas se sembraron en un placa de cámara de 8 pocillos recubiertos con polilisina / laminina (Falcon) a aproximadamente 3×10^3 células/pocillo; después de la siembra, las células se cultivaron durante 24 horas. Después de las 24 horas, se añadió cada uno de Compuesto A (concentración final: 0,001 nM (0,00026 ng/ml), 0,1 nM (0,026 ng/ml), 10 nM (2,6 ng/ml), 1000 nM (260 ng/ml)) y NGF (concentración final 1 µg/ml) como control positivo o PBS como control, al medio de cultivo. Después de la adición, las células se cultivaron adicionalmente durante 48 horas.

El medio de cultivo utilizado fue un Neurobasal que contenía el suplemento B27 (Invitrogen) (concentración final de 2% (v/v)), L-glutamina (Invitrogen) (1 mM de concentración final) y citosina-1-β-D (+) arabinofuranósido (10 µM concentración final).

Las condiciones de cultivo se ajustaron a una concentración de dióxido de carbono de 5%, una concentración de aire de 95%, una humedad de 100%, y una temperatura de 37° C.

B) Tinción

Después de las 48 horas de cultivo, se sumergieron las células del nervio trigémino de conejo y se fijaron en solución de formaldehído neutro tamponado al 10% a temperatura ambiente durante 20 minutos. Las muestras fijadas se tiñeron con fluorescencia usando el anticuerpo antineurofilamento 200 (Sigma-Aldrich), que reconoce específicamente neurofilamentos que constituyen los cuerpos de las células nerviosas y neuritas, y las células teñidas se examinaron bajo un microscopio de fluorescencia (Olympus). Las células teñidas se incorporaron como imágenes del microscopio de fluorescencia en un ordenador.

C) Análisis de las imágenes

Para evaluar el grado de neuritogénesis en las células cultivadas del nervio trigémino del conejo, se midieron los diámetros del cuerpo celular y las longitudes de las neuritas en las imágenes de las células teñidas capturadas por el ordenador utilizando el software de análisis de imágenes (Image-Pro Plus Ver.4.5.1, Media Cybernetics). Las células que tenían unas neuritas con una longitud de no menos de dos veces el diámetro del cuerpo celular se consideraron como células de neuritogénesis, y se calculó la proporción (%) de las células con relación al recuento total de células (Otori Y, Wei JY, Barnstable CJ. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* (1998) 39, 972-981).

4. Resultados de la prueba

La tabla 1 muestra la relación (%) de células de neuritogénesis a todas las células. En todos los grupos de adición del compuesto A 0,001 nM, 0,1 nM, 10 nM, y 1000 nM, la relación (%) de células de neuritogénesis fue mayor que en el grupo control. El análisis estadístico reveló un efecto promotor significativo sobre la neuritogénesis tanto en el grupo de adición del compuesto A 0,1 nM como en el grupo de adición de NGF, en comparación con el grupo control (media±desviación estándar, *: $p < 0,05$; prueba de comparación múltiple de Dunnett).

A juzgar por los resultados mostrados anteriormente, el compuesto A exhibió un efecto promotor de la neuritogénesis en las células del nervio trigémino a concentraciones más bajas que NGF (1 µg / ml), que se utiliza generalmente como un control positivo, con 0,1 nM siendo la concentración óptima.

[Tabla 1]

| | Relación (%) de células de neuritogénesis |
|----------------------|---|
| 0,001 nM Compuesto A | 33,6±16,3 |
| 0,1 nM Compuesto A | 45,9±15,1* |
| 10 nM Compuesto A | 37,2±16,5 |

| | |
|---------------------|------------|
| 1000 nM Compuesto A | 37,0±20,0 |
| NGF (1 µg / ml) | 47,3±15,9* |
| Control | 30,4±19,5 |

Ejemplo de prueba 4: Efecto de mejora de la hiposensibilidad de la córnea de conejo

1. Animales utilizados

5 Se utilizaron conejos blancos japoneses que pesaban de 2,5 a 3,0 kg comprados a KITAYAMA LABES. Desde la llegada hasta el día de finalización de la prueba, los animales se mantuvieron en una habitación de cría ajustada a una temperatura ambiente de 23± 3° C, con una humedad del 55±10%, y con 12 horas de luz (encendido a las 8:00, y apagada a las 20:00 horas) con un animal por jaula. Cada animal fue alimentado hasta de 100 a 120 g de un alimento sólido (Labo R Stock, Nosan Corporation) al día, y tuvieron libre acceso al agua corriente.

2. Sustancia de prueba

10 Se utilizó el compuesto A como sustancia de prueba. La sustancia de prueba se disolvió en la base que se muestra a continuación para obtener una concentración de 1 nM (0,0000026%) para dar una solución oftálmica. Para el grupo de control, la siguiente base, libre de la sustancia de prueba, se administró por instilación.

Formulación de la base:

| | | |
|----|------------------------------------|-----------------|
| | Fosfato diácido de sodio dihidrato | 0,1 g |
| 15 | Cloruro de sodio | 0,9 g |
| | Hidróxido de sodio | cs |
| | Agua purificada | cs |
| | | 100 ml (pH 7,0) |

3. Procedimientos de prueba

20 1) Agrupación

En el día antes de la creación del colgajo, los animales fueron examinados macroscópicamente en la superficie ocular y se examinaron en cuanto a manchas teñidas con fluoresceína en la córnea; se seleccionaron los conejos sin anomalías observadas en los mismos, y se midieron los valores iniciales de la sensibilidad de la córnea utilizando el estesiómetro Cochet-Bonnet (fabricado por Luneau). Para hacer uniforme la distribución de los valores iniciales de la sensibilidad de la córnea, los animales se agrupan por la técnica de aleatorización completa univariada utilizando el paquete preclínico SAS (Versión 5.0, SAS Institute Japón).

2) Creación del colgajo de la córnea

30 Cada animal se sometió a anestesia general por inyección intramuscular (0,9 ml / kg) de una solución mixta (0,5:1) de Celactal (2% de xilazina: Bayer Japón) y Ketalar (5% ketamina para inyección intramuscular: Daiichi Sankyo). Después de que cada globo ocular se exteriorizara a fondo, se creó un colgajo de la córnea de 130 µm de espesor y 8,5 mm de diámetro usando un microqueratomo (MK-2000, NIDEK) equipado con un adaptador para los ojos del conejo (MC. Arbelaez et al. J. Refract Surg 2002 Mayo-Junio; 18 (Suplemento 3): S357-60). El colgajo se volvió exactamente a la posición original bajo un microscopio, y el animal se despertó de la anestesia mientras que cuidadosamente se observaba que no dislocara el colgajo. Después del despertar, se administró solución oftálmica al 0,3% de gatifloxacina (Gatiflo Ophthalmic Solution, Senju Pharmaceutical).

3) Administración

40 El día después de la creación de la creación del colgajo, a los individuos que no exhibieron desprendimiento del colgajo se les administró la solución oftálmica de la sustancia de ensayo o la base mediante instilación durante 6 semanas. La administración por instilación se llevó a cabo en el ojo operado a intervalos de 2 horas cuatro veces al día a 50 µl por dosis utilizando una micropipeta. Durante 6 días después de la cirugía, se administró 0,3% de solución oftálmica de gatifloxacina antes de la instilación de la solución oftálmica de la sustancia de ensayo o vehículo.

4) Estesiometría de la córnea

Una semana, 2 semanas, 4 semanas o 6 semanas después de la cirugía, la sensibilidad de la córnea se midió usando el estesiómetro de Cochet -Bonnet. El probador involucrado en las mediciones fue cegado para que no fuera consciente del grupo al que pertenecía el sujeto conejo.

5 5. Resultados de la prueba

La FIG. 3 muestra los cambios en el tiempo de la sensibilidad de la córnea después de la creación del colgajo de la córnea. En el grupo de instilación del vehículo, 1 semana después de la creación de colgajo de la córnea, todos los individuos perdieron la sensación, después de lo cual, sin embargo, la sensación fue restaurada con el tiempo a la sexta semana. Por el contrario, en el grupo de instilación del líquido del fármaco, 1 semana después de la creación del colgajo de la córnea, todos los individuos perdieron su sensación; sin embargo, después de la cuarta semana, el grupo tendió a mostrar una recuperación más acelerada que el grupo de instilación del vehículo. La comparación de los tiempos en que se observó la sensación por primera vez después de la creación del colgajo de la córnea (la primera vez en que se obtuvo un valor medido de 5 mm de longitud del filamento o más para la sensibilidad a la anestesia), mostró que el tiempo fue de 5,5 semanas de promedio para el grupo de instilación del vehículo, y 4,1 semanas de promedio para el grupo de la instilación del líquido del fármaco. A partir de estos hallazgos, se encontró que el grupo de la instilación de líquido del fármaco mostró una recuperación acelerada de la disminución de la sensibilidad de la córnea después de la creación del colgajo.

Aplicabilidad industrial

20 El fármaco de la presente invención es útil para 1) mejorar la sensibilidad de la córnea disminuida causada por daño al nervio de la córnea y 2) mejorar la disminución de la sensibilidad de la córnea que acompaña al trastorno del epitelio de la córnea u ojo seco.

REIVINDICACIONES

1. La N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-fluorobenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en la promoción de la neuritogénesis del tejido ocular.
- 5 2. La N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-fluorobenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en la promoción de la neuritogénesis de la córnea.
3. La N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-fluorobenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en la mejora de la sensibilidad de la córnea, el tratamiento del ojo seco o tratamiento de un trastorno del epitelio de la córnea.
- 10 4. La N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-fluorobenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en la promoción de la neuritogénesis de la retina.
5. Un agente que comprende la N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-fluorobenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en la promoción de la neuritogénesis del tejido ocular.
6. Un agente que comprende la N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-fluorobenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en la promoción de la neuritogénesis de la córnea.
- 15 7. Un agente que comprende la N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-fluorobenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en la mejora de la sensibilidad de la córnea, el tratamiento del ojo seco o tratamiento de un trastorno del epitelio de la córnea.
8. Un agente que comprende la N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-fluorobenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en la promoción de la neuritogénesis de la retina.

20

FIG. 1

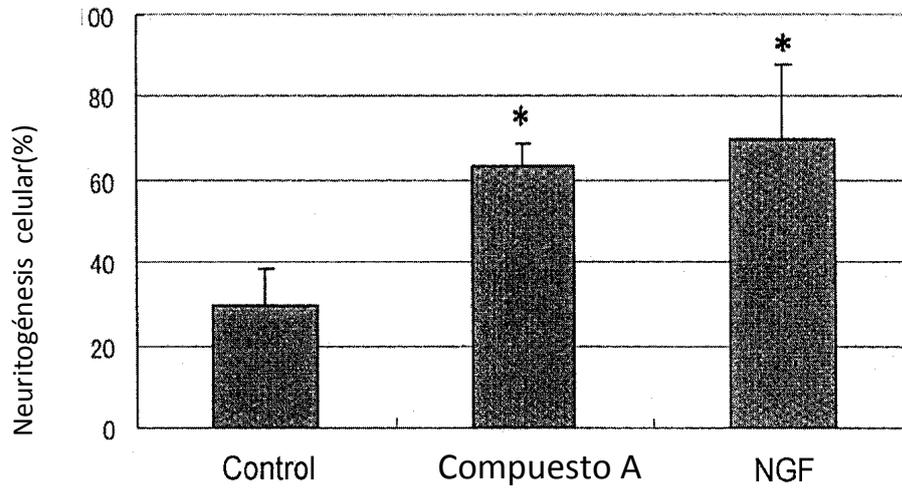


FIG. 2

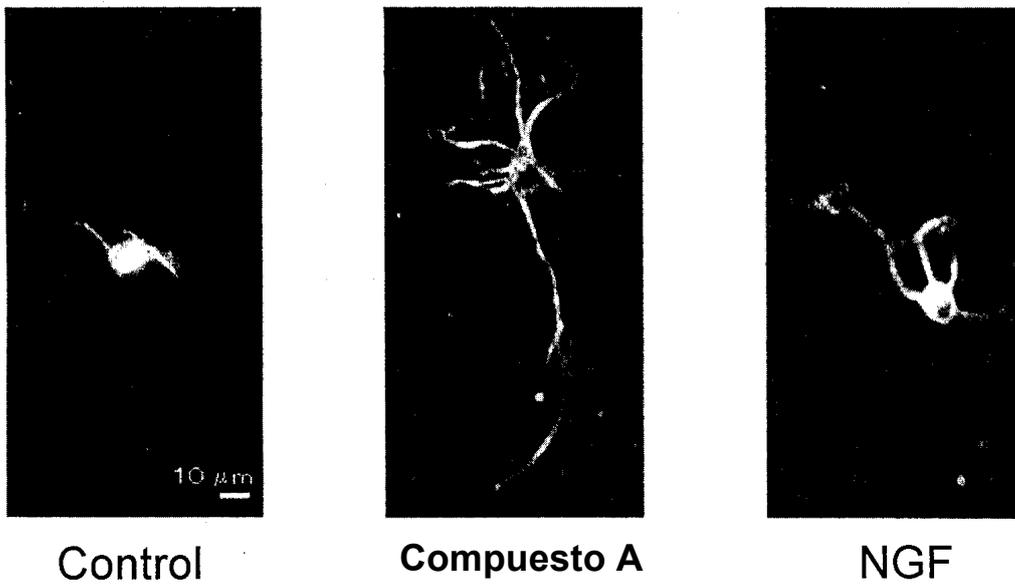


FIG. 3

