(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 694 831**

(51) Int. CI.:

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

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.05.2014 PCT/JP2014/002667**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **27.11.2014 WO14188716**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2014 E 14800477 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018 EP 3000466**

(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:
27.12.2018

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

KIMURA, KAZUHIRO

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

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

[Campo técnico]

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

[Fondo de arte]

[0002] En Japón, donde la sociedad tiene una población cuya edad media envejece, se espera que la proporción de enfermedades vitreorretinianas, como la retinopatía diabética, el desprendimiento de retina y la degeneración macular relacionada con la edad, continúe aumentando como causa de la ceguera. El pronóstico de tales enfermedades, que causó ceguera en el pasado, está mejorando por el desarrollo de la operación vitreorretiniana 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 severos, donde los síntomas se dejaron sin tratar durante un largo período de tiempo o son recurrentes, todavía no es favorable. Incluso si la retinopexia se logra mediante una operación o la neovascularización intraocular puede idearse para desaparecer 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, por lo que la curación de una lesión no tendría ningún significado si se pierden las funciones de los fotorreceptores. Por lo tanto, para mantener las funciones retinianas normales, es importante cómo una inflamación oftálmica y la siguiente reacción secundaria se pueden controlar con la menor cantidad de daño.

[0003] Junto con la mitigación o la progresión de una inflamación oftálmica, a menudo se forma una cicatriz fibrótica retinocoroidea en el tejido epiretinal, 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 las células epiteliales del pigmento retiniano, particularmente el colágeno de 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 para inhibir la atrofia del colágeno, particularmente el colágeno de tipo I, de las células epiteliales del pigmento retiniano o similares para evitar la deformación o desintegración de la estructura del tejido.

[0004] Hasta la fecha, un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la retinopatía diabética o degeneración macular relacionada con la edad que tiene un agonista de un receptor de ácido retinoico (en adelante, también denominado "RAR"), ácido retinoico todo trans o ácido 4-[(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametilo-2-naftalenilo)carbamoílo]benzoico, como ingrediente eficaz (por ejemplo, consulte la literatura de patentes 1). Sin embargo, dado que este ingrediente eficaz no tiene selectividad con respecto a los subtipos RARα y RARβ de RAR, se desconoce la contribución de cada subtipo RAR a la mejora en la función retiniana. Mientras tanto, RAR está involucrado en varios efectos, como el crecimiento, la morfogénesis y la diferenciación en muchas células, como las células inflamatorias, las células inmunes 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 RARα. Por lo tanto, se espera que la especificidad o selectividad con respecto a los subtipos en compuestos con actividad agonista de RAR conduzca a una reducción en el riesgo de efectos secundarios. Por las razones anteriores, existe una demanda de agonistas de RAR, que tienen un fuerte efecto inhibidor de los trastornos retinocoroideos y son altamente seguros en base a la selectividad de subtipo.

[0005] Se describe que el ácido (E)-4-(2-{3-[(1H-pirazol-1-ilo)metilo]-5,5,8,8-tetrametilo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-vinílico)benzoico es útil como agonista selectivo de RARγ contra el enfisema pulmonar, el cáncer y la dermatosis (por ejemplo, consulte la literatura de patentes 2) y contra el dolor neurológico (por ejemplo, consulte la literatura de patentes 3). Sin embargo, no hay ningún estudio que haya examinado el efecto farmacológico de ácido (E)-4-(2-{3-[(1H-pirazol-1-ilo)metilo]-5,5,8,8-tetrametilo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ilo}vinilo)benzoico, un éster del mismo, o una sal del mismo en trastornos retinocoroideos, en particular la formación y atrofia de una cicatriz retinocoroidea, o un documento que sugiera tal efecto.

[Lista de citas]

[Literatura de patentes]

[0006]

[PTL 1] Publicación nacional de la publicación internacional PCT Nº 2007/037188
[PTL 2] folleto de Publicación internacional Nº WO 2002/028810

[PTL 3] folleto de Publicación internacional Nº WO 2008/057930
[PTL 4] El folleto de la publicación internacional WO 2007/113122 describe un proceso para la preparación de Ácido (E)-4-(2-{3-[(1H-pirazol-1-ilo)metilo]-5,5,8,8-tetrametilo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ilo}vinilo)benzoico.

[Resumen de la invención]

[Problema técnico]

[0007] El objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un inhibidor para su uso en un método para tratar un trastorno retinocoroideo, particularmente un inhibidor para la formación y atrofia de una cicatriz retinocoroidea en tejido epiretinal, intrarretiniano o subretiniano.

[Solución al problema]

[0008] La búsqueda de un fármaco que sea eficaz contra enfermedades oftálmicas, particularmente trastornos retinocoroideos en enfermedades vitreorretinianas, es un objetivo que es importante y de interés en el campo de la oftalmología. Después de una investigación diligente para encontrar un fármaco que sea eficaz para inhibir los trastornos retinocoroideos, en particular la formación y atrofia de una cicatriz retinocoroide, los inventores descubrieron que el agonista selectivo de RARγ ácido (E)-4-(2-{3-[(1H-pirazol-1-ilo)metilo]-5,5,8,8-tetrametilo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ilo}vinilo)benzoico ejerce un excelente efecto de mejora de una cicatriz retinocoroidal mediante pruebas farmacológicas que usan células epiteliales de pigmento retiniano murinas, en donde el ácido benzoico descrito anteriormente exhibió un efecto de inhibición de la atrofia de colágeno y un efecto de inhibición de la formación y atrofia de cicatrices subretinianas en ratones para completar la presente invención.

[0009] La presente invención está dirigida a un inhibidor para uso en un método para tratar un trastorno retinocoroideo según la reivindicación 1.

[0010] Específicamente, la presente invención está dirigida a [1] un inhibidor para uso en un método para tratar un trastorno retinocoroideo que comprende ácido (E)-4-(2-{3-[(1H-pirazol-1-ilo)metilo]-5,5,8,8-tetrametilo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ilo}vinilo)benzoico, uno de sus ésteres, o una sal de los mismos como ingrediente eficaz, [2] inhibidor de un trastorno retinocoroideo del [1] descrito anteriormente, en donde el ácido (E)-4-(2-{3-[(1H-pirazol-1-ilo)metilo]-5,5,8,8-tetrametilo-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-ilo}vinilo)benzoico, su éster, o su sal es ácido (E)-4-(2-{3-[(1H-pirazol-1-ilo)metilo]-5,5,8,8-tetrametilo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ilo}vinilo)benzoico o una sal del mismo, [3] el inhibidor de un trastorno retinocoroideo del descrito anteriormente [1] o [2], en donde el trastorno retinocoroideo es la formación o atrofia de una cicatriz retinocoroidea en tejido epiretinal, intrarretiniano o subretiniano, [4] el inhibidor de un trastorno retinocoroideo según cualquiera de las [1]-[3] descritas anteriormente, en las que una forma de administración es la administración instilativa o la administración oral, y [5] el inhibidor para un trastorno retinocoroideo de acuerdo con cualquiera de las [1]-[4] descritas anteriormente, en donde una forma de dosificación es una instilación, una pomada oftálmica, una inyección, una tableta, un gránulo, un gránulo fino, un polvo o una cápsula.

[Efectos ventajosos de la invención]

[0011] El ácido (E)-4-(2-{3-[(1H-pirazol-1-ilo)metilo]-5,5,8,8-tetrametilo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ilo)vinilo)benzoico, un éster del mismo, o una sal del mismo, que es un ingrediente eficaz del inhibidor de un trastorno retinocoroideo de la presente invención, es útil como inhibidor de los trastornos retinocoroideos, para la formación y atrofia de una cicatriz retinocoroidea, particularmente al inhibir la atrofia del colágeno de un pigmento de la retina de células epiteliales, fibroblastos, células gliales o similares.

[Breve descripción de los dibujos]

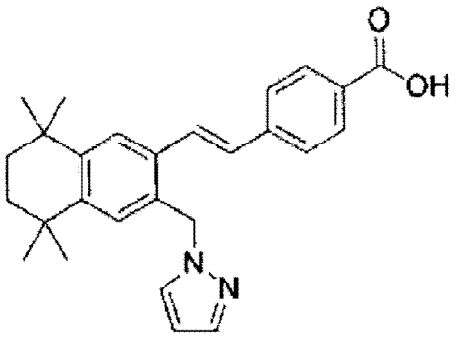
[0012]

[Figura 1] La Figura **1** es una gráfica que muestra la relación entre la concentración (mM) de ácido (E)-4-(2-{3-[(1H-pirazol-1-ilo)metilo]-5,5,8,8-tetrametilo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ilo}vinilo)benzoico (de aquí en adelante, también denominado "ácido benzoico de la invención") y atrofia del colágeno (diámetro (mm) del gel de colágeno en la placa) cuando se usan células epiteliales de pigmento retiniano murinas, donde "*" 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 el ácido benzoico de la invención se inyecta en la producción de modelos de cicatrices subretinianas murinas. La Figura **2A** muestra los resultados de la observación subretiniana después de 7 días de la inyección de 50 mg del ácido benzoico de la presente invención y los macrófagos. La Figura **2B** muestra los resultados de medir una región cicatrizada subretiniana después de 7 días desde la inyección cuando se inyecta 1 mg, 5 mg o 50 mg del ácido benzoico de la invención y macrófagos, en donde "*" indica la presencia de una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

[Descripción de las realizaciones]

[0013] El inhibidor para un trastorno retinocoroideo de la presente invención es ácido (E)-4-(2-{3-[(1H-pirazol-1-ilo)metilo]-5,5,8,8-tetrametilo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ilo}vinilo)benzoico, un éster del mismo, o una sal del mismo como un ingrediente efectivo. Además, otras realizaciones de la presente invención incluyen: un inhibidor para uso en el tratamiento de un trastorno retino-coroideo 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 retinocoroideo; y el 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 retinocoroideo.

[Sustancia química 1]



(I)

[0014] En la presente invención, un trastorno retinocoroideo se refiere a una afección en la que se produce una lesión en una célula fotoreceptora, una célula ganglionar, una célula epitelial de pigmento retiniana o un tejido que comprende cada una de las células descritas anteriormente en la retina o coroides, lo que finalmente lleva a la muerte celular o la disfunción del tejido para causar trastornos en la función visual, como la visión o el campo de visión. Un trastorno retinocoroideo se ejemplifica adecuadamente mediante la formación y atrofia de una cicatriz retinocoroidea y enfermedades vitreorretinianas tales como retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, desprendimiento de retina, vitreorretinopatía proliferativa, uveítis, infección ocular, retinopatía de la prematuridad, maculopatia patológica y retinopatía. Un trastorno retinocoroideo se ejemplifica particularmente adecuadamente mediante la formación y atrofia de una cicatriz retinocoroidea.

[0015] En la presente invención, una cicatriz retinocoroidal es un tejido conjuntivo fibroso que se produce en un sitio de lesión epiretinal, intra retinal o subretiniana con el efecto calmante o la progresión de una inflamación oftálmica, preferiblemente un tejido conjuntivo fibroso que se produce en un sitio de lesión subretinal y es principalmente tejido compuesto por un pigmento retiniano, células epiteliales, fibroblastos, células gliales o similares con matriz extracelular que incluye colágeno. Además, el término epiretinal antes descrito se refiere a una superficie retiniana, subretiniano se refiere entre la retina y la coroides, dentro de la coroides y debajo de la coroides. Además, la formación de una cicatriz retinocoroidal se refiere a la formación de un tejido conjuntivo fibroso en un sitio de lesión epiretinal, intrarretiniana o subretiniana con el alivio o la progresión de una inflamación oftálmica. La atrofia de una cicatriz retino-coroidea se refiere a la atrofia por una cicatriz retinocoroidea formada que tira del tejido en la periferia de la misma al curarse. Dicha 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 para causar un trastorno en la función retinocoroidea al inhibir 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, puede fabricarse de acuerdo con el método descrito en la bibliografía de patentes 2 descrito anteriormente o comprado como un producto disponible comercialmente. Los ejemplos de tales productos disponibles comercialmente incluyen el nombre del producto: palovaroteno fabricado por Shanghai Haoyuan Chemexpress.

[0017] Los ésteres en 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, no están particularmente limitados y pueden ser cualquier éster convertido en el ácido benzoico de la invención en una reacción por una enzima o similar en condiciones fisiológicas *in vivo*. Los ejemplos de tales ésteres incluyen: ésteres generados por reacción con un alcohol primario, tal como metanol, etanol, propanol, hexanol, dodecanal 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-metilo-1-etilpropanol o similares; y ésteres generados por reacción con un aminoalcohol tal como 2-aminoetanol o similares.

[0018] Los ésteres descritos anteriormente se pueden fabricar por un método conocido a partir del ácido benzoico de la invención o un intermedio durante la síntesis del mismo.

[0019] Las sales en el ácido benzoico de la invención, un éster del mismo o una sal del mismo, que es un ingrediente eficaz del inhibidor de un trastorno retinocoroideo de la presente invención, no están particularmente limitadas y pueden ser cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables. Dichas sales incluyen (1) como una sal de adición de ácido, sales de ácido inorgánico tales como clorhidrato, sal de ácido bromhídrico, sal de ácido hidródico, 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-toluensulfónico, sal de ácido glutámico, sal de ácido aspártico y similares y (2) como sal básica, sales metálicas 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 ungüento (preferiblemente ungüento oftálmico), inyección, tableta, gránulo, gránulo fino, polvo, cápsula, inhalante, jarabe, píldora, formulación líquida, suspensión, emulsión, agente de absorción percutánea, supositorio o loción fabricada mediante la mezcla en un aditivo farmacológicamente aceptable adecuado. Estas formulaciones se fabrican por un método bien conocido mediante el uso de un aditivo como un excipiente, lubricante, agente aglutinante, desintegrador, emulsionante, estabilizante, agente saborizante o diluyente.

[0021] Los ejemplos de excipientes incluyen excipientes orgánicos y excipientes inorgánicos. Los ejemplos de excipientes orgánicos incluyen: derivados de azúcar tales como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol y similares; derivados de almidón tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón α, dextrina y similares; derivados de celulosa tales como celulosa cristalina y similares; goma arábiga; dextrano; pululano y similares. Los 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; acido 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 de unión incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, macrogol y los compuestos descritos anteriormente mostrados para los excipientes.

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

[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 éter de alquilo de polioxietileno, éster de ácido graso de polioxietileno sorbitán, y éster de ácido graso de sacarosa y similares.

[0026] Los ejemplos de estabilizadores incluyen: ésteres de ácido para-hidroxibenzoico 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.

[0027] Los 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.

[0028] Los diluyentes son generalmente compuestos utilizados como diluyentes. Sus ejemplos 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 los ungüentos (preferiblemente ungüentos oftálmicos), se puede usar para la preparación una base de uso común, tal como petrolato blanco o parafina líquida o similares.

[0030] El inhibidor de un trastorno retinocoroideo de la presente invención incluye aquellos en una forma de instilación además de las formas de dosificación descritas anteriormente. La instilación descrita anteriormente se puede administrar de forma instintiva. El agente puede formularse con un método bien conocido mediante la mezcla adecuada en un agente isotonizante, tampón, regulador de pH, solubilizante, espesante, estabilizante, conservante (antiséptico) o similares como aditivo. Además, también es posible obtener una instilación estable agregando un regulador de pH, un espesante, un dispersante o similar para preparar la suspensión de un medicamento.

[0031] Los ejemplos de agentes isotonizantes incluyen glicerina, propilenglicol, cloruro de sodio, cloruro de potasio, sorbitol, manitol y similares.

[0032] Los ejemplos de tampones incluyen ácido fosfórico, fosfato, ácido cítrico, ácido acético, ácido ε-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, fosfato de hidrógeno disódico, fosfato de dihidrógeno sódico, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio y similares.

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

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

[0036] Los ejemplos de conservantes (antisépticos) incluyen ácido sórbico, sorbato de potasio, 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 dosificación del inhibidor para un trastorno retinocoroideo de la presente invención se puede cambiar de manera apropiada de acuerdo con la forma de dosificación, gravedad de los síntomas de un paciente a quien se le administrará el agente, edad, peso, criterio de un médico o similar. Para los agentes orales, generalmente es posible administrar 0,01-5.000 mg, preferiblemente 0,1-2.500 mg, y más preferiblemente 0,5-1.000 mg por día para un adulto en una o varias dosis. Para instilaciones, es posible administrar aquellos con una concentración efectiva de ingrediente de 0,000001-10% (P/V), preferiblemente 0,00001-3% (P/V), y más preferiblemente 0,0001-1% (W/V), en una o varias dosis diarias. Para los ungüentos oftálmicos, es posible administrar aquellos con una concentración efectiva de ingredientes 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] En lo sucesivo, la presente invención se ilustra con más detalle mientras que se proporcionan ejemplos (ejemplos de prueba y ejemplos de formulación de fármacos). Sin embargo, el alcance de la presente invención no se limita a los mismos.

Ejemplo 1

(Prueba de inhibición de la atrofia de gel de colágeno tridimensional en células epiteliales de pigmento retiniano murino)

[0040] Se usaron células epiteliales de pigmento retiniano murinas para evaluar el efecto de inhibición de un compuesto ensayado sobre la atrofia de gel de colágeno tridimensional de acuerdo con el método de Nishida y otros (Investigative Ophthalmology & Visual Science 42: 1247-1253 (2001)). Una célula epitelial pigmentaria similar a una lámina subretiniana que comprende una célula epitelial pigmentaria retiniana de un globo ocular de ratón se recogió y se cultivó en cultivo primario. La célula cultivada se separó y se recogió de un portaobjetos de cultivo con 0,05% de tripsina-EDTA. Después de lavar dos veces en un medio sin suero (MEM: número de producto 11095; Gibco), se agregó un medio sin suero para formar una suspensión celular. Colágeno tipo I (3 μg/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 X 10^7 células/ml en MEM), y el agua se mezcló en hielo en la relación de volumen de 7: 1:1:0.2: 1.8. Una placa de cultivo recubierta con BSA al 1% se inoculó con la mezcla (0,5 mL), que se incubó durante una hora a 37 °C para formar un gel de colágeno. Luego, se agregaron a geles de colágeno y se incubaron 0,5 ml de medio sin suero, a los que se agregaron 1 ng/ml de TGF-β2 (R&D) y 0, 0,01, 0,1 o 1 μM del ácido benzoico de la invención. a 37 °C. El diámetro de los geles se midió después de 24 horas. Como control, se agregaron 0,5 ml de solo medio sin suero y se incubaron de manera similar. Los resultados se muestran en la Figura **1**.

(Resultados)

[0041] Se puede ver en la Figura **1** que el ácido benzoico de la invención puede inhibir la atrofia del colágeno debido al TGF cuando se usan células epiteliales de pigmento retiniano murinas. Esto demuestra que el ácido benzoico de la invención contribuye a la rotación del colágeno y es eficaz para inhibir los trastornos retinocoroideos y tiene un efecto inhibidor de la remodelación del tejido que se produce después de la inflamación, hemorragia, infección, cirugía o lesión en un tejido oftálmico, es decir, fibrilación tisular en la retina, formación de cicatrices retinocoroideas y atrofia.

Ejemplo 2

(Prueba 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 inhibidor de 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-jon et al (Investigative Ophthalmology & Visual Science, 52, 6089-6095 (2001)).

(Producción del modelo de cicatriz subretiniana murina).

[0043] En primer lugar, el láser se irradió (0,05 segundos, 200 mW, 532 nm) en una ubicación en el polo posterior del fondo de ratón C57BL/6 (comprado en 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 subretinalmente.

[0044] Luego se insertó una aguja 33G de pars plana. Se inyectaron por vía subretiniana 0,5 µl de 4 X 10^7 ml de tioglicolato provocado de macroforma peritoneal y 1 µg, 5 µg o 50 µg del ácido benzoico de la invención. Para el control, el ácido benzoico de la invención no se inyectó (0 mg).

[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 descrito 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 µg del ácido benzoico de la invención en comparación con el control. Además, como se muestra en la Figura **2B**, la región cicatricial (región de fibrilación) se estrecha a medida que aumenta la cantidad de inyección del ácido benzoico de la invención. Por lo tanto, se reveló que la formación y la atrofia de las cicatrices subretinianas pueden ser inhibidas por el ácido benzoico de la invención.

Ejemplo 3

[Ejemplo de formulación de fármacos]

Instilación (Ejemplo de formulación de fármacos 1)

[0047] En 100 ml

Ácido benzoico de la invención	100 mg
Cloruro de sodio	800 mg
Polisorbato 80	cantidad adecuada
Fosfato de hidrógeno disódico	cantidad adecuada
Fosfato de dihidrógeno sódico	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 ácido benzoico 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
Petrolato blanco	cantidad apropiada

[0050] El ácido benzoico de la invención se añade a petrolato blanco fundido homogéneamente y parafina líquida. La mezcla se mezcla bien y luego se enfría gradualmente para preparar una pomada oftálmica. Es posible preparar una pomada oftálmica con una concentración de 0,05% (P/P), 0,1% (P/P), 0,5% (P/P) o 1% (P/P) cambiando la cantidad de ácido benzoico de la invención o similares que se añade.

(Ejemplo de formulación de fármaco 3) Comprimido

[0051] En 100 mg

Ácido benzoico de la invención	1 mg
Lactosa	66,4 mg
Maicena	20 mg
Celulosa de carboximetilo cálcico	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 un mezclador. La carboximetilcelulosa cálcica y la hidroxipropilcelulosa se agregan a la mezcla para la granulación. El tamaño de partícula de los gránulos resultantes se ajusta después del secado. El estearato de magnesio se agrega y se mezcla con los gránulos ajustados y la mezcla se convierte en tabletas con una máquina de 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 agrega.

[Aplicabilidad industrial]

[0053] El ácido (E)-4-(2-{3-[(1H-pirazol-1-ilo)metilo]-5,5,8,8-tetrametilo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ilo)vinilo)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 de los trastornos retinocoroideos, particularmente como inhibidor de la formación y atrofia de una cicatriz retinocoroidal, al inhibir fuertemente la contracción del colágeno en una célula epitelial pigmentaria de la retina, fibroblasto, célula glial o similar en el retinocoroide.

REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor para uso en un método para tratar un trastorno retinocoroideo que comprende el ácido (E)-4-(2-{3-[(1H-pirazol-1-ilo)metilo]-5,5,8,8-tetrametilo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ilo}vinilo)benzoico, un éster del mismo, o una sal del mismo como ingrediente eficaz, en el que el tratamiento comprende inhibir la formación de cicatrices o atrofia.

2. El inhibidor para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el tratamiento comprende inhibir la formación de cicatrices.

3. El inhibidor para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que la cicatriz es un tejido conectivo fibroso que se produce en un sitio de lesión epiretinal, intrarretiniana y/o subretiniana con la progresión de una inflamación oftálmica.

4. El inhibidor para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la cicatriz comprende una célula epitelial de pigmento retiniano con matriz extracelular que incluye colágeno.

5. El inhibidor para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el tratamiento comprende prevenir la deformación o desintegración de una estructura de tejido.

6. El inhibidor para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el tratamiento comprende inhibir la formación y atrofia de una cicatriz retinocoroidal en tejido epiretinal, intrarretiniano y/o subretiniano.

7. Inhibidor para su uso según la reivindicación 1, en el que el tratamiento comprende inhibir la atrofia del colágeno y en el que la atrofia del colágeno está en una célula epitelial de pigmento retiniano, un fibroblasto y/o una célula glial.

8. El inhibidor para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que dicho trastorno retinocoroideo es una enfermedad vitreorretiniana, preferiblemente, en el que dicha enfermedad vitreorretiniana es retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, desprendimiento de retina, vitreorretinopatía proliferativa, uveítis, infección ocular, retinopatía del prematuridad, maculopatía neovascular o retinocoroiditis.

9. El inhibidor para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el tratamiento comprende inhibir la remodelación del tejido que se produce después de la inflamación, hemorragia, infección, cirugía o lesión en un tejido oftálmico.

10. El inhibidor para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que un inhibidor se formuló para la administración o vía intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, percutánea, intratraqueal, intracutánea, subcutánea o por instilación.

11. El inhibidor para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde se menciona el ácido (E)-4-(2-{3-[(1H-pirazol-1-ilo)metilo]-5,5,8,8-tetrametilo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ilo}vinilo)benzoico, un éster del mismo o una sal del mismo se formulan como una pomada, inyección, tableta, gránulo, gránulo fino, polvo, cápsula, inhalante, jarabe, píldora, formulación líquida, suspensión, emulsión, agente de absorción percutánea, supositorio, loción o instilación.

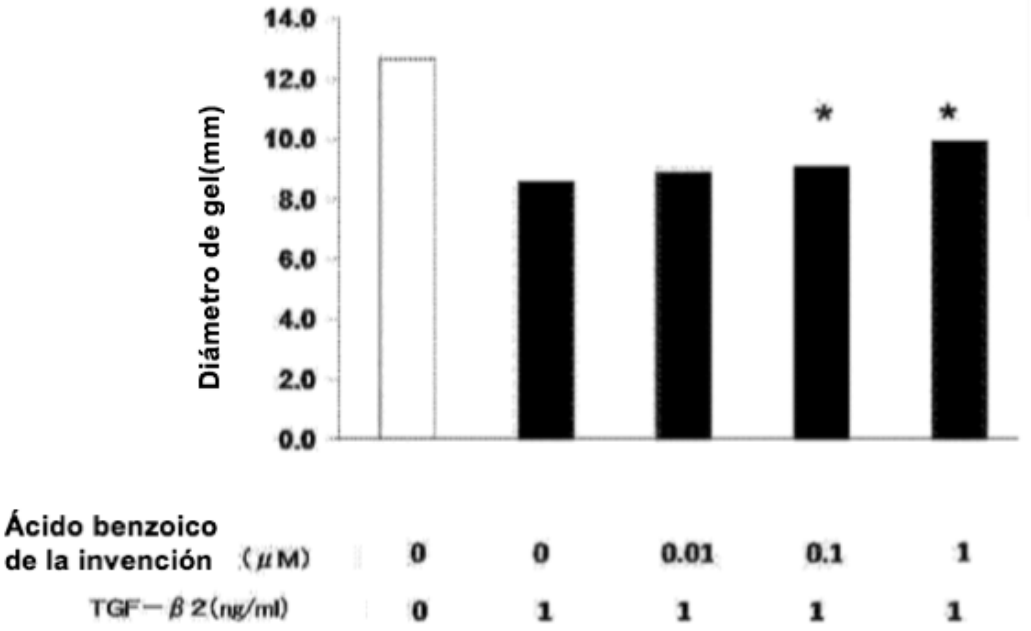
12. El inhibidor para uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicha pomada es una pomada oftálmica, preferiblemente, en donde la concentración de dicho ácido (E)-4-(2-{3-[(1H-pirazol-1-ilo)metilo]-5,5,8,8-tetrametilo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ilo}vinilo)benzoico, un éster del mismo o una sal del mismo en la pomada oftálmica administrada a un sujeto es de 0,00001% a 10 % (p/p), de 0,0001% a 3% (p/p), o de 0,001% a 1% (p/p).

13. El inhibidor para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho inhibidor está formulado para administración por instilación, preferiblemente, en donde la concentración de dicho ácido (E)-4-(2-{3-[(1H-pirazol-1-ilo)metilo]-5,5,8,8-tetrametilo-5,6,7,8-tetahidronaftaleno-2-ilo)vinilo)benzoico, un éster del mismo o una sal del mismo en la instilación administrada a un sujeto es de 0,000001 % a 10% (p/v), de 0,00001% a 3% (p/v), o de 0,0001% a 1% (p/v).

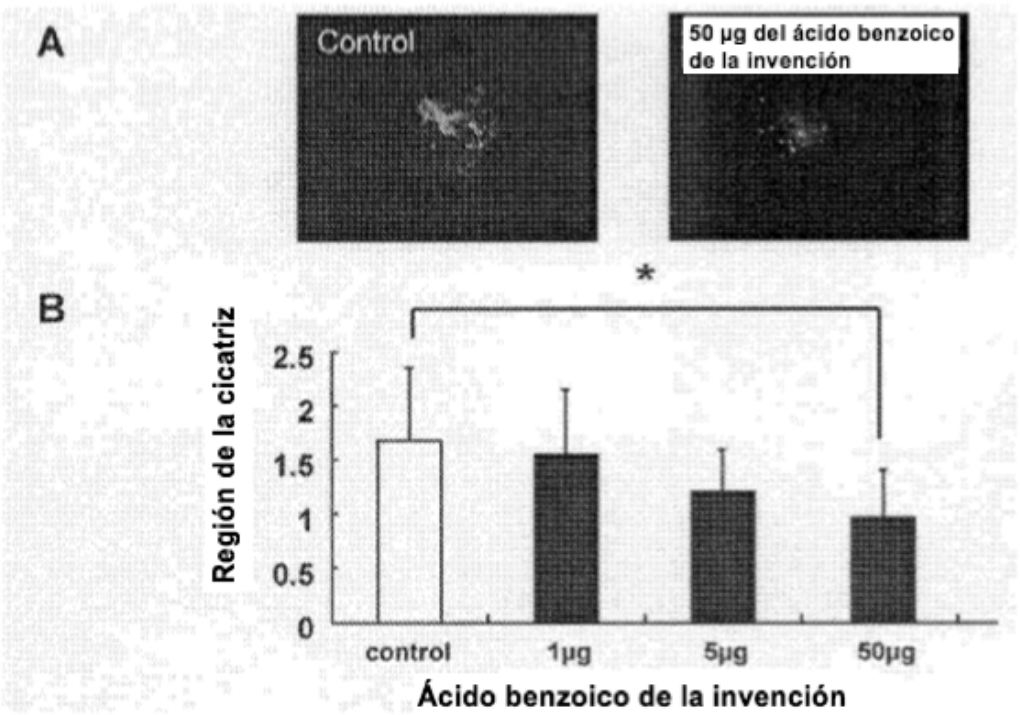
14. El inhibidor para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho inhibidor está formulado para administración por vía oral, preferiblemente, en donde la cantidad de dicho ácido (E)-4-(2-{3-[(1H-pirazol-1-ilo)metilo]-5,5,8,8-tetrametilo-5,6,7,8-tetrahidronaftileno-2-ilo}vinilo)benzoico, un éster del mismo o una sal del mismo administrado por vía oral a un sujeto es de 0,01 a 5.000 mg, de 0,1 a 2.500 mg, o de 0,5 a 1.000 mg.

15. El inhibidor para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde se menciona ácido (E)-4-(2-{3-[(1H-pirazol-1-ilo)metilo]-5,5,8,8-tetrametilo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ilo}vinilo)benzoico, un éster del mismo o una sal del mismo se formulan para su administración en una o más dosis diarias.

[Fig. 1]


Diámetro de gel(mm)
14.0
12.0
10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
0.0
*
*
Ácido benzoico de la invención (μM) 0 0 0.01 0.1 1
TGF−β2(ng/ml) 0 1 1 1 1

[Fig. 2]


A
Control
50 μg del ácido benzoico de la invención
B
*
Región de la cicatriz
2.5
2
1.5
1
0.5
0
control
1μg
5μg
50μg
Ácido benzoico de la invención