

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 580**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/41** (2006.01)  
**A61P 27/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06732190 .1**  
96 Fecha de presentación: **21.04.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1872783**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.01.2008**

54 Título: **Agente terapéutico para trastorno queratoconjuntival**

30 Prioridad:  
**21.04.2005 JP 2005123791**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**27.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**27.04.2012**

73 Titular/es:  
**SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.**  
**9-19, SHIMOSHINJO 3-CHOME**  
**HIGASHIYODOGAWA-KU**  
**OSAKA-SHI, OSAKA 533-8651, JP**

72 Inventor/es:  
**SHIBAGAKI, Keiichi;**  
**HIRAI, Shin-ichiro y**  
**NAKAMURA, Masatsugu**

74 Agente/Representante:  
**de Elizaburu Márquez, Alberto**

ES 2 379 580 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 terapéutico para trastorno queratoconjuntival.

## Ámbito técnico

- 5 La presente invención se refiere a un agente terapéutico para un trastorno queratoconjuntival tal como ojos secos, úlcera corneal, queratitis, conjuntivitis, queratopatía superficial puntiforme, defectos epiteliales corneales, defectos epiteliales conjuntivales, queratoconjuntivitis seca, queratoconjuntivitis límbica superior o queratitis filamentosa, que comprende como agente activo un derivado de bifenilmetilo o una sal del mismo.

## Técnica antecedente

- 10 La córnea es un tejido avascular transparente que tiene un diámetro de alrededor de 1 cm y un espesor de alrededor de 1 mm, mientras que la conjuntiva es una membrana mucosa que cubre la superficie del globo ocular posterior al margen corneal y la cara posterior del párpado. Se sabe que cuando la córnea o la conjuntiva están dañadas, la función visual está significativamente afectada. Los trastornos queratoconjuntivales producidos debido a varias enfermedades tales como úlcera corneal, queratitis, conjuntivitis, ojos secos y los similares pueden afectar negativamente a la arquitectura normal del epitelio corneal o el epitelio conjuntival y, como resultado, pueden
- 15 deteriorar las estructuras y funciones del estroma corneal y el endotelio corneal. En estos años, con el desarrollo de la biología celular, se han dilucidado factores que participan en la proliferación, migración, adhesión, extensión, diferenciación celular y similares, y se ha informado de que estos factores juegan importantes papeles en la reparación de los trastornos queratoconjuntivales (Japanese Review of Clinical Ophthalmology, 46, 738-743 (1992), Ophthalmic Surgery, 5, 719-727 (1992)).

- 20 Por otra parte, está descrito que un derivado de bifenilmetilo, que es un ingrediente activo de la presente invención, inhibe la acción de la angiotensina II y es útil como agente terapéutico para enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión y fallo cardíaco (patente japonesa nº 2709225, patente japonesa nº 2868313, documento JP-B-5-29351, etc.).

- 25 No obstante, no hay informe de estudio sobre una acción farmacológica de tal derivado de bifenilmetilo en una enfermedad ocular, particularmente un trastorno queratoconjuntival, y tampoco hay sugerencia en lo referente a que tipo de derivado de bifenilmetilo con que estructura química básica es útil para un trastorno queratoconjuntival.

## Descripción de la invención

Problema a solucionar

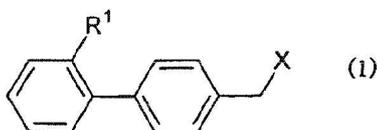
- 30 De acuerdo con esto, es un tema muy interesante investigar un compuesto útil como agente terapéutico para un trastorno queratoconjuntival entre estos numerosos derivados de bifenilmetilo conocidos.

Medios de resolver problemas

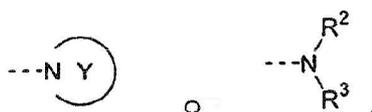
- 35 Los presentes inventores han realizado intensos estudios sobre los efectos de los derivados de bifenilmetilo en el tratamiento de un trastorno corneal, y, como resultado, encontraron que un derivado de bifenilmetilo que tenga una estructura química básica específica exhibe un excelente efecto mejorador sobre un trastorno corneal en un ensayo para el efecto terapéutico usando modelos de trastorno corneal y, por lo tanto, se ha cumplido la presente invención.

Es decir, la presente invención está dirigida a:

- (1) un agente terapéutico para un trastorno queratoconjuntival que comprende como ingrediente activo un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1) o una sal del mismo:



- 40 (en la que X representa



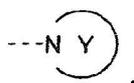
el anillo Y representa un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, sustituido o no sustituido,

R<sup>1</sup> representa un grupo carboxi o un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene nitrógeno, sustituido o no sustituido, y

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, sustituido o no sustituido, o un grupo alquilcarbonilo no sustituido);

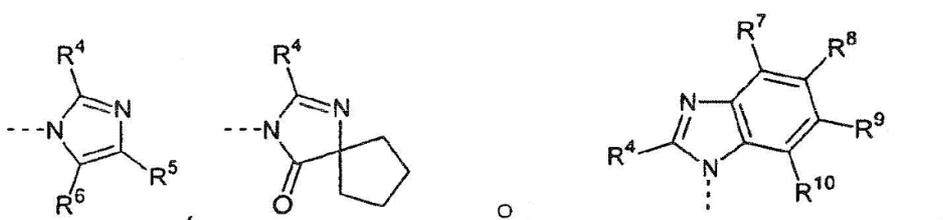
5 (2) el agente terapéutico para un trastorno queratoconjuntival según el punto (1) anterior, en el que, en la fórmula general (1),

X representa

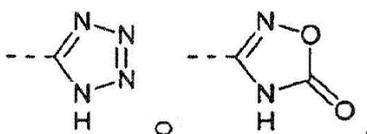


el anillo Y representa

10



R<sup>1</sup> representa un grupo carboxi,



R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi o un grupo alquilo,

15

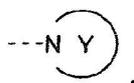
R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de halógeno, un grupo hidroxialquilo o un grupo alcoxialquilo, y

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi o un grupo carboxi o un éster del mismo;

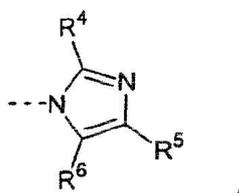
(3) el agente terapéutico para un trastorno queratoconjuntival según los puntos (1) o (2) anteriores, en el que, en la fórmula general (1),

20

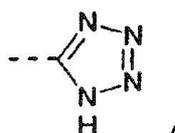
X representa



el anillo Y representa



R<sup>1</sup> representa un grupo carboxi o



25

R<sup>4</sup> representa un grupo alcoxi o un grupo alquilo,

R<sup>5</sup> representa un átomo de halógeno o un grupo hidroxialquilo, y

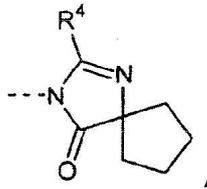
R<sup>6</sup> representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxialquilo o un grupo carboxi o un éster del mismo;

5 (4) el agente terapéutico para un trastorno queratoconjuntival según los puntos (1) o (2) anteriores, en el que, en la fórmula general (1),

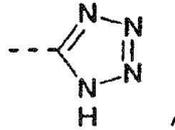
X representa



el anillo Y representa



10 R<sup>1</sup> representa

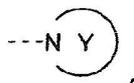


y

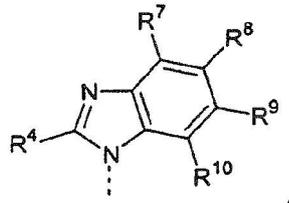
R<sup>4</sup> representa un grupo alquilo;

15 (5) el agente terapéutico para un trastorno queratoconjuntival según los puntos (1) o (2) anteriores, en el que, en la fórmula general (1),

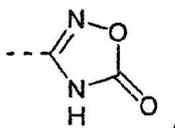
X representa



el anillo Y representa



20 R<sup>1</sup> representa un grupo carboxi o

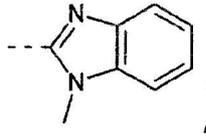


R<sup>4</sup> representa un grupo alcoxi o un grupo alquilo,

R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,

R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno,

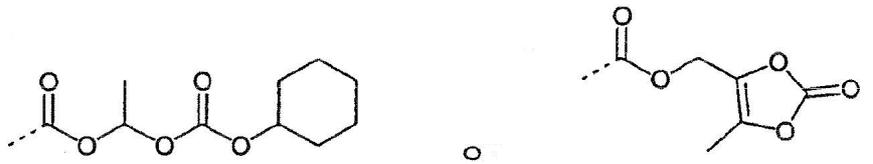
R<sup>9</sup> representa un átomo de hidrógeno o



y

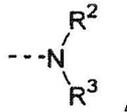
R<sup>10</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo carboxi o un éster del mismo;

5 (6) el agente terapéutico para un trastorno queratoconjuntival según los puntos (3) o (5) anteriores, en el que el éster de un grupo carboxi es

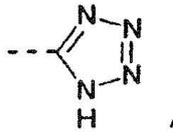


10 (7) el agente terapéutico para un trastorno queratoconjuntival según el punto (1) anterior, en el que, en la fórmula general (1),

X representa



R<sup>1</sup> representa

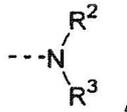


15 y

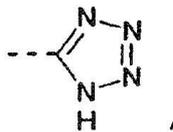
R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo carboxialquilo o un grupo alquilcarbonilo;

(8) el agente terapéutico para un trastorno queratoconjuntival según los puntos (1) o (7) anteriores, en el que, en la fórmula general (1),

20 X representa



R<sup>1</sup> representa



R<sup>2</sup> representa un grupo carboxialquilo, y

25 R<sup>3</sup> representa un grupo alquilcarbonilo;

(9) el agente terapéutico para un trastorno queratoconjuntival según el punto (1) anterior, en el que ácido 4'-[[4-metil-6-(1-metilbenzimidazol-2-il)-2-n-propilbenzimidazol-1-il]metil]-1,1'-bifenil-2-carboxílico; 2-n-butil-4-espirociclo-pentano-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]metil]-2-imidazolin-5-ona, 2-butil-4-cloro-5-hidroxi-metil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]metil]imidazol, ácido 2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxílico, 2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de 1-(ciclohexiloxicarbonilo)etilo, N-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]metil]-N-valeril-L-valina, ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-n-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxílico o 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-n-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, o una sal de los mismos, está contenido como un ingrediente activo;

(10) el agente terapéutico según uno cualquiera de los puntos (1) a (9) anteriores, en el que el trastorno queratoconjuntival es ojos secos, úlcera corneal, queratitis, conjuntivitis, queratopatía superficial puntiforme, defectos epiteliales corneales, defectos epiteliales conjuntivales, queratoconjuntivitis seca, queratoconjuntivitis límbica superior o queratitis filamentosa; y

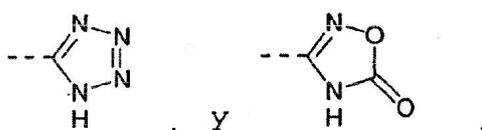
(11) el agente terapéutico para un trastorno queratoconjuntival según uno cualquiera de los puntos (1) a (10) anteriores, en el que la forma de dosificación es una gota para los ojos o una pomada oftálmica.

Los grupos definidos en el derivado de bifenilmetilo que tiene una estructura química básica representada por la anterior fórmula general (1) de la presente invención (en lo sucesivo referido como el "presente compuesto") se describirán con más detalle. El halógeno se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. El alquilo se refiere a alquilo de cadena lineal o ramificada que tenga 1 hasta 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo e isohexilo. El alcoxi se refiere a alcoxi de cadena lineal o ramificada que tenga 1 hasta 6 átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, n-pentiloxi y n-hexiloxi.

El anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, sustituido o no sustituido, se refiere a un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener un sustituyente, y ejemplos del anillo heterocíclico que contiene nitrógeno incluyen piridina, pirimidina, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, triazina, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, indol, quinolina, fenantridina, benzimidazol y los similares. El anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene nitrógeno, sustituido o no sustituido, se refiere a un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene nitrógeno que puede tener un sustituyente, y ejemplos del anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene nitrógeno incluyen pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, triazina y los similares.

Además, el éster de un grupo carboxi se refiere a un éster compuesto de un grupo carboxi y un alcohol alquílico, sustituido o no sustituido, un alcohol arílico, sustituido o no sustituido, o los similares. Ejemplos específicos del alcohol alquílico incluyen metanol, etanol, propanol, butanol, y los similares, y ejemplos específicos del alcohol arílico incluyen fenol, naftol y los similares.

Ejemplos preferidos de R<sup>1</sup> en la fórmula general (1) incluyen un grupo carboxi,

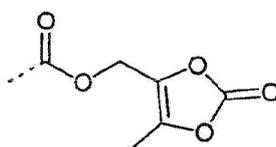


Ejemplos preferidos de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> incluyen un grupo n-butylcarbonilo y un grupo 1-carboxi-2-metil-propilo.

Ejemplos preferidos de R<sup>4</sup> incluyen un grupo n-propilo, un grupo n-butilo y un grupo etoxi.

Ejemplos preferidos de R<sup>5</sup> incluyen un átomo de cloro y un grupo 1-hidroxi-2-metiletilo.

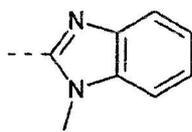
Ejemplos preferidos de R<sup>6</sup> incluyen un grupo carboxi, un grupo hidroximetilo y



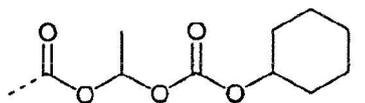
Ejemplos preferidos de R<sup>7</sup> incluyen un átomo de hidrógeno y un grupo metilo.

Ejemplos preferidos de R<sup>8</sup> incluyen un átomo de hidrógeno.

Ejemplos preferidos de R<sup>9</sup> incluyen un átomo de hidrógeno y



Ejemplos preferidos de R<sup>10</sup> incluyen un átomo de hidrógeno, un grupo carboxi y



5 Ejemplos preferidos específicos del presente compuesto incluyen ácido 4'-[[4-metil-6-(1-metilbenzimidazol-2-il)-2-n-propilbenzimidazol-1-il]metil]-1,1'-bifenil-2-carboxílico, 2-n-butil-4-espirociclopentano-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]metil]-2-imidazol-5-ona, 2-butil-4-cloro-5-hidroximetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]metil]imidazol, ácido 2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxílico, 2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de 1-(ciclohexiloxycarbonilo)etilo, N-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]metil]-N-valeril-L-valina, ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-n-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxílico, 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-n-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, ácido 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-2H-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]metil]benzimidazol-7-carboxílico, ácido 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxílico y los similares.

15 La sal del presente compuesto no está particularmente limitada con tal que sea una sal farmacéuticamente aceptable, y ejemplos de la misma incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de litio, sales de calcio, sales de magnesio, sales con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido nítrico o ácido sulfúrico, sales con un ácido orgánico tales como ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico o ácido tartárico, y las similares. Las sales de amonio cuaternario también están incluidas en la sal según la presente invención. Las sales preferidas son las sales de sodio y las sales de potasio. El presente compuesto puede estar en forma de un hidrato o un solvato. Además, los isómeros ópticos, isómeros geométricos, tautómeros, polimorfismos y los similares del presente compuesto también están incluidos en el alcance de la presente invención.

25 El presente compuesto se puede producir basado en el método descrito en la patente japonesa n° 2709225, la patente japonesa n° 2868313, el documento JP-B-5-29351, la patente japonesa n° 2853611, la patente japonesa n° 2514282, la patente japonesa n° 2749458, el documento JP-B-7-25738, la patente japonesa n° 2645962 o la patente japonesa n° 3465215.

El trastorno queratoconjuntival, tal como se usa en esta invención, significa el estado de córnea y/o conjuntiva dañadas debido a diversos factores, y ejemplos del mismo incluyen ojos secos, úlcera corneal, queratitis, conjuntivitis, queratopatía superficial puntiforme, defectos epiteliales corneales, defectos epiteliales conjuntivales, queratoconjuntivitis seca, queratoconjuntivitis límbica superior o queratitis filamentosa y los similares.

30 El agente terapéutico para un trastorno queratoconjuntival de la presente invención se puede administrar u oralmente o parenteralmente.

35 Ejemplos de la forma de dosificación incluyen gotas para los ojos, pomadas oftálmicas, inyecciones, comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos y las similares. En particular, se prefieren las gotas para los ojos. Éstas se pueden preparar usando cualquiera de las técnicas generalmente usadas. Por ejemplo, las gotas para los ojos se pueden preparar 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 sorbitán polioxietileno, estearato de polioxil40 o aceite de ricino hidrogenado polioxietileno, un estabilizador, tal como citrato sódico o edetato sódico, un conservante, tal como cloruro de benzalconio o parabeno, según se necesiten. El pH de las gotas para los ojos está permitido con tal que esté dentro del intervalo que sea aceptable como una preparación oftálmica, pero está preferiblemente en el intervalo desde 4 hasta 8.

45 Las pomadas oftálmicas se pueden preparar con una base usada generalmente tal como vaselina blanca o parafina líquida. También se pueden preparar preparaciones orales tales como comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos añadiendo un extendedor, como lactosa, celulosa cristalina, almidón o aceite vegetal, un lubricante, tal como estearato magnésico o talco, un ligante, tal como hidroxipropil-celulosa o polivinilpirrolidona, un desintegrador, tal como carboximetil-celulosa cálcica o hidroxipropilmetil-celulosa poco sustituida, un agente de revestimiento, tal como hidroxipropilmetil-celulosa, macrogol o una resina de silicona, un agente filmógeno, tal como película de gelatina, y los similares, según se necesite.

50 La presente invención también se refiere a un método para tratar un trastorno queratoconjuntival, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo.

La dosis del presente compuesto se puede seleccionar apropiadamente dependiendo de los síntomas, la edad, la forma de dosificación y los similares. En el caso de una gota para los ojos, se puede instilar una vez a varias veces al día a una concentración desde 0,00001 hasta 5% (p/v), preferiblemente desde 0,001 hasta 3% (p/v).

5 En el caso de una preparación oral, se puede administrar una vez o dividida en varias veces, a una dosis generalmente desde 0,1 hasta 5000 mg por día, preferiblemente desde 1 hasta 1000 mg por día.

Ventaja de la invención

10 Como se describirá más adelante, cuando se llevó a cabo un ensayo para un efecto terapéutico sobre un daño corneal, cualquiera de los compuestos presentes exhibió un excelente efecto mejorador en los modelos de trastorno corneal. Por lo tanto, los presentes compuestos son útiles como un agente terapéutico para un trastorno queratoconjuntival tal como ojos secos, úlcera corneal, queratitis, conjuntivitis, queratopatía superficial puntiforme, defectos epiteliales corneales, defectos epiteliales conjuntivales, queratoconjuntivitis seca, queratoconjuntivitis límbica superior o queratitis filamentosa y así sucesivamente.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

15 En lo sucesivo, se mostrarán resultados de un ensayo farmacológico y ejemplos de preparación, no obstante, estos ejemplos son para entender bien la presente invención, y no significan limitar el alcance de la presente invención.

[Ensayo farmacológico]

Ensayo para el efecto terapéutico sobre el daño corneal

20 Usando ratas SD machos, se produjeron modelos de trastorno corneal de acuerdo con el método de Fujihara et al. (Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42 (1): 96-100 (2001)). Después de la producción de los modelos de trastorno corneal, se evaluó la puntuación del daño corneal de acuerdo con el método de Murakami et al. (Journal of the Eye 21 (1): 87-90 (2004)), y se obtuvo la relación de mejora de un daño corneal tras la instilación.

(Método de ensayo)

Ratas SD machos se anestesiaron sistémicamente mediante una administración de Nembutal. Posteriormente, se extrajo la glándula lagrimal exorbital de cada rata y se indujo un daño corneal durante un periodo de 2 meses.

25 Después, ácido 4'-[[4-metil-6-(1-metilbenzimidazol-2-il)-2-n-propilbenzimidazol-1-il]metil]-1,1'-bifenil-2-carboxílico (en lo sucesivo referido como "Compuesto A"), 2-n-butil-4-espirociclopentano-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]metil]-2-imidazol-5-ona (en lo sucesivo referido como "Compuesto B"), sal monopotásica de 2-butil-4-cloro-5-hidroximetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]metil]imidazol (en lo sucesivo referido como "Compuesto C"), ácido 2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxílico (en lo sucesivo referido como "Compuesto D"), N-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]metil]-N-valeril-L-valina (en lo sucesivo referido como "Compuesto E") o ácido 4-(1-hidroxil-1-metiletil)-2-n-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxílico monohidrato (en lo sucesivo referido como "Compuesto F"), se administraron a las ratas, como sigue.

Grupo de administración del Compuesto A

35 Una solución salina fisiológica que contenía Compuesto A (0,005%) se instiló en ambos ojos 6 veces al día durante 14 días (un grupo consistió en 4 animales, 8 ojos).

Grupo de administración del Compuesto B

Una solución salina fisiológica que contenía Compuesto B (0,04%) se instiló en ambos ojos 6 veces al día durante 14 días (un grupo consistió en 4 animales, 8 ojos).

Grupo de administración del Compuesto C

40 Una solución salina fisiológica que contenía Compuesto C (0,5%) se instiló en ambos ojos 6 veces al día durante 14 días (un grupo consistió en 3 animales, 6 ojos).

Grupo de administración del Compuesto D

Una solución salina tamponada con fosfato que contenía Compuesto D (0,004%) se instiló en ambos ojos 6 veces al día durante 14 días (un grupo consistió en 4 animales, 8 ojos).

45 Grupo de administración del Compuesto E

Una solución salina tamponada con fosfato que contenía Compuesto E (0,004%) se instiló en ambos ojos 6 veces al día durante 14 días (un grupo consistió en 4 animales, 8 ojos).

Grupo de administración del Compuesto F

Una solución salina tamponada con fosfato que contenía Compuesto F (0,004%) se instiló en ambos ojos 6 veces al día durante 14 días (un grupo consistió en 4 animales, 8 ojos).

En un grupo de control, solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato se instiló en ambos ojos 6 veces al día durante 14 días (un grupo consistió en 4 animales, 8 ojos).

5 Catorce días después del inicio de la instilación, las partes dañadas de la córnea se tiñeron con fluoresceína. Para cada una de las partes superior, media e inferior de la córnea, se evaluó el grado de tinción con fluoresceína puntuando según los criterios mostrados más adelante y se calculó la relación de mejora del daño corneal a partir del valor medio de las puntuaciones totales para cada una de las partes anteriormente mencionadas. También para  
10 ojos normales se obtuvo el valor medio de las puntuaciones totales para cada una de las partes anteriormente mencionadas.

(Criterios de evaluación)

0: Sin tinción puntiforme

1: Tinción dispersa (la tinción puntiforme estaba separada).

2: Tinción moderada (una parte de la tinción puntiforme estaba adyacente)

15 3: Tinción fuerte (la tinción puntiforme estaba apenas separada).

(Resultados)

20 Tomando el valor medio de las puntuaciones totales para el grupo de control (solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato) como un estándar (relación de mejora: 0%) y según la ecuación mostrada más adelante, se calcularon las relaciones de mejora para los grupos de administración del Compuesto A, B y C, respectivamente, que se muestran en la Tabla 1. Las relaciones de mejora respectivas para los grupos de administración del Compuesto D y E calculadas de manera similar se muestran en la Tabla 2, y la relación de mejora para el grupo de administración del Compuesto F se muestra en la Tabla 3. Incidentalmente, el valor medio de las puntuaciones es una media de las de los 8 casos o 6 casos, respectivamente.

Relación de mejora (%) =  $\{(\text{control}) - (\text{el presente compuesto})\} / \text{grado de daño} \times 100$

25 Grado de daño = (control) – (ojo normal)

[Tabla 1]

Grupo	Valor medio de las puntuaciones	Relación de mejora (%)
Ojo normal	3,3	
Grupo de administración de control (solución salina fisiológica)	4,9	
Grupo de administración del Compuesto A (0,005%)	3,9	62,5
Grupo de administración del Compuesto B (0,04%)	3,9	62,5
Grupo de administración del Compuesto C (0,5%)	3,5	87,5

[Tabla 2]

Grupo	Valor medio de las puntuaciones	Relación de mejora (%)
Ojo normal	2,5	
Grupo de administración de control (solución salina tamponada con fosfato)	4,6	
Grupo de administración del Compuesto D (0,004%)	3,6	47,6
Grupo de administración del Compuesto E (0,004%)	3,9	33,3

[Tabla 3]

Grupo	Valor medio de las puntuaciones	Relación de mejora (%)
Ojo normal	2,2	
Grupo de administración de control (solución salina tamponada con fosfato)	6,3	
Grupo de administración del Compuesto F (0,004%)	3,6	65,9

(Discusión)

5 Como es evidente de los resultados del ensayo farmacológico anterior usando ratas (Tablas 1 a 3), los Compuestos A a F mejoran significativamente un daño corneal.

(Ejemplos de preparación)

En lo sucesivo, se mostrarán ejemplos de preparación representativos usando los Compuestos A a F.

Ejemplo de preparación 1

En 100 ml,

10	Compuesto A	10 mg
	Cloruro sódico	900 mg
	Agua purificada estéril	c.s.

Alterando la cantidad de Compuesto A que se va a añadir, se puede preparar una gota para los ojos a una concentración de 0,001% (p/v), 0,03% (p/v), 0,1% (p/v), 0,3% (p/v), 1,0% (p/v) o 3,0% (p/v).

15 Ejemplo de preparación 2

En 100 ml,

	Compuesto B	50 mg
	Cloruro sódico	800 mg
	Hidrogenofosfato disódico	100 mg
20	Dihidrogenofosfato sódico	c.s.
	Agua purificada estéril	c.s.

Alterando la cantidad de Compuesto B que se va a añadir, se puede preparar una gota para los ojos a una concentración de 0,002% (p/v), 0,01% (p/v), 0,25% (p/v), 1,25% (p/v) o 3% (p/v).

Ejemplo de preparación 3

25 En 100 ml,

	Compuesto C	100 mg
	Cloruro sódico	800 mg
	Hidrogenofosfato disódico	100 mg
	Dihidrogenofosfato sódico	c.s.
30	Agua purificada estéril	c.s.

Alterando la cantidad de Compuesto C que se va a añadir, se puede preparar una gota para los ojos a una concentración de 0,003% (p/v), 0,01% (p/v), 0,03% (p/v), 0,05% (p/v), 0,3% (p/v), 1% (p/v) o 3% (p/v).

Ejemplo de preparación 4

En 100 ml,

## ES 2 379 580 T3

Compuesto D	50 mg
Cloruro sódico	900 mg
Agua purificada estéril	c.s.

5 Alterando la cantidad de Compuesto D que se va a añadir, se puede preparar una gota para los ojos a una concentración de 0,002% (p/v), 0,01% (p/v), 0,25% (p/v), 1,25% (p/v) o 3% (p/v).

Ejemplo de preparación 5

En 100 ml,

	Compuesto E	100 mg
	Cloruro sódico	800 mg
10	Hidrogenofosfato disódico	100 mg
	Dihidrogenofosfato sódico	c.s.
	Agua purificada estéril	c.s.

Alterando la cantidad de Compuesto E que se va a añadir, se puede preparar una gota para los ojos a una concentración de 0,003% (p/v), 0,01% (p/v), 0,03% (p/v), 0,05% (p/v), 0,3% (p/v), 1% (p/v) o 3% (p/v).

15 Ejemplo de preparación 6

En 100 ml,

	Compuesto F	10 mg
	Cloruro sódico	800 mg
	Hidrogenofosfato disódico	100 mg
20	Dihidrogenofosfato sódico	c.s.
	Agua purificada estéril	c.s.

Alterando la cantidad de Compuesto F que se va a añadir, se puede preparar una gota para los ojos a una concentración de 0,001% (p/v), 0,03% (p/v), 0,1% (p/v), 0,3% (p/v), 1,0% (p/v) o 3,0% (p/v).

Ejemplo de preparación 7

25 En 100 g,

	Compuesto C	0,3 g
	Parafina líquida	10,0 g
	Vaselina blanca	c.s.

30 Alterando la cantidad de Compuesto C que se va a añadir, se puede preparar una pomada oftálmica a una concentración de 1% (p/p) o 3% (p/p).

Ejemplo de preparación 8

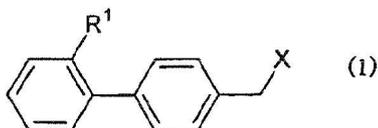
En 100 g,

	Compuesto F	0,3 g
	Parafina líquida	10,0 g
35	Vaselina blanca	c.s.

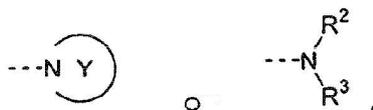
Alterando la cantidad de Compuesto F que se va a añadir, se puede preparar una pomada oftálmica a una concentración de 1% (p/p) o 3% (p/p).

**REIVINDICACIONES**

1. Uso de un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1) o una sal del mismo para fabricar un agente terapéutico para un trastorno queratoconjuntival:



5 en la que X representa



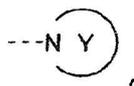
el anillo Y representa un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, sustituido o no sustituido;

R<sup>1</sup> representa un grupo carboxi o un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene nitrógeno, sustituido o no sustituido; y

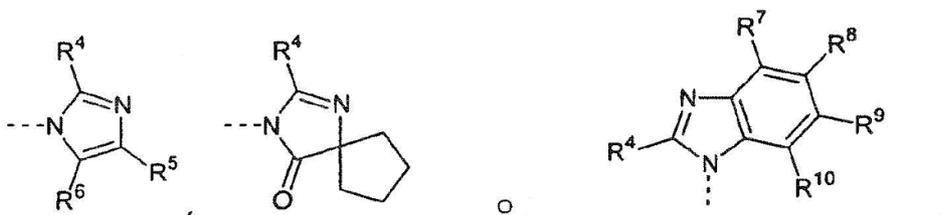
10 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, sustituido o no sustituido, o un grupo alquilcarbonilo no sustituido.

2. El uso según la reivindicación 1, en la que, en la fórmula general (1),

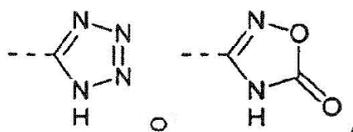
X representa



15 el anillo Y representa



R<sup>1</sup> representa un grupo carboxi,



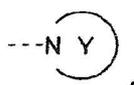
R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi o un grupo alquilo;

20 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de halógeno, un grupo hidroxialquilo o un grupo alcoxialquilo; y

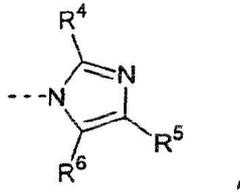
R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi o un grupo carboxi o un éster del mismo.

3. El uso según la reivindicación 1 o 2, en las que, en la fórmula general (1),

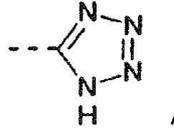
25 X representa



el anillo Y representa



R<sup>1</sup> representa un grupo carboxi o



R<sup>4</sup> representa un grupo alcoxi o un grupo alquilo;

5 R<sup>5</sup> representa un átomo de halógeno o un grupo hidroxialquilo; y

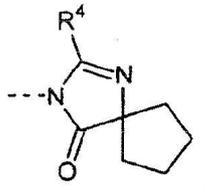
R<sup>6</sup> representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxialquilo o un grupo carboxi o un éster del mismo.

4. El uso según la reivindicación 1 o 2, en las que, en la fórmula general (1),

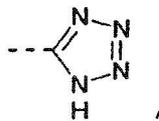
X representa



10 el anillo Y representa



R<sup>1</sup> representa



y

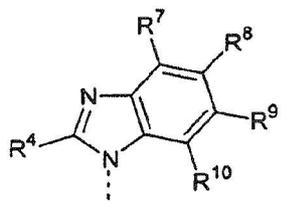
15 R<sup>4</sup> representa un grupo alquilo.

5. El uso según la reivindicación 1 o 2, en las que, en la fórmula general (1),

X representa

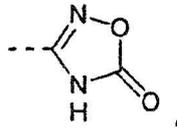


el anillo Y representa



20

R<sup>1</sup> representa un grupo carboxi o

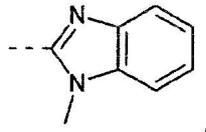


R<sup>4</sup> representa un grupo alcoxi o un grupo alquilo,

R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,

5 R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno,

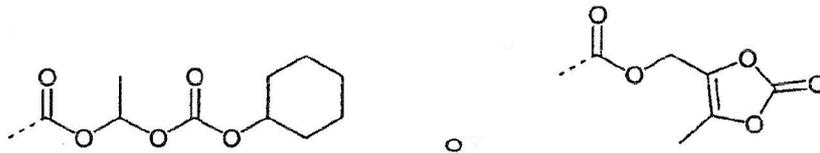
R<sup>9</sup> representa un átomo de hidrógeno o



y

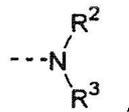
R<sup>10</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo carboxi o un éster del mismo.

10 6. El uso según la reivindicación 3 o 5, en las que el éster de un grupo carboxi es

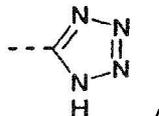


7. El uso según la reivindicación 1, en la que, en la fórmula general (1),

X representa



15 R<sup>1</sup> representa

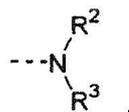


y

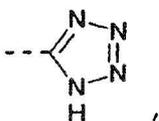
R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo carboxialquilo o un grupo alquilcarbonilo.

20 8. El uso según la reivindicación 1 o 7, en las que, en la fórmula general (1),

X representa



R<sup>1</sup> representa



R<sup>2</sup> representa un grupo carboxialquilo; y

R<sup>3</sup> representa un grupo alquilcarbonilo no sustituido.

- 5 9. El uso según la reivindicación 1, en la que ácido 4'-[[4-metil-6-(1-metilbenzimidazol-2-il)-2-n-propilbenzimidazol-1-il]metil]-1,1'-bifenil-2-carboxílico; 2-n-butil-4-espirociclopentano-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]metil]-2-imidazolin-5-ona, 2-butil-4-cloro-5-hidroximetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]metil]imidazol, ácido 2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxílico, 2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de 1-(ciclohexiloxycarbonilo)etilo, N-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]metil]-N-valeril-L-valina, ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-n-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxílico o 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-n-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, o una sal de los mismos, está contenido en el agente terapéutico como un ingrediente activo.
- 10 10. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en las que el trastorno queratoconjuntival es ojos secos, úlcera corneal, queratitis, conjuntivitis, queratopatía superficial puntiforme, defectos epiteliales corneales, defectos epiteliales conjuntivales, queratoconjuntivitis seca, queratoconjuntivitis límbica superior o queratitis filamentosa.
- 15 11. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en las que la forma de dosificación es una gota para los ojos o una pomada oftálmica.