

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 221**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09788094 .2**

96 Fecha de presentación: **02.10.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2341894**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.07.2011**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende una prostaglandina**

30 Prioridad:

07.10.2008 US 103403 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

05.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

05.12.2012

73 Titular/es:

**R-TECH UENO, LTD. (50.0%)
1-7, Uchisaiwai-cho, 1-chome Chiyoda-ku
Tokyo 100-0011, JP y
SUCAMPO AG (50.0%)**

72 Inventor/es:

**HARADA, YASUHIRO;
KAWASAKI, JUNICHI;
HAYASHI, TADASHI y
UENO, RYUJI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 392 221 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

Composición farmacéutica que comprende una prostaglandina

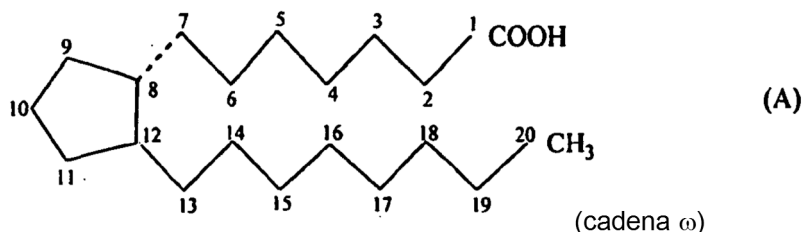
5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de prostaglandina que se puede almacenar de forma estable. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de prostaglandina que se puede almacenar de forma estable incluso en un recipiente de polietileno. Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de prostaglandina y una pequeña cantidad de un agente conservante que se puede almacenar de forma estable durante un largo período de tiempo.

15 **Técnica anterior**

Las prostaglandinas (en lo sucesivo, denominadas como PG(s)) son miembros de una clase de ácidos carboxílicos orgánicos, que se encuentran presentes en los tejidos u órganos del ser humano y otros mamíferos, y exhiben un amplio intervalo de actividades fisiológicas. Las PGs que se encuentran en la naturaleza (PGs primarias) tienen, como su propiedad estructura general, un esqueleto de ácido prostanico como el que se muestra en la fórmula (A):

(cadena α)



20

Por otra parte, algunos análogos de PG sintéticos presentan esqueletos modificados. Las PGs primarias se clasifican en PGAs, PGBs, PGCs, PGDs, PGEs, PGFs, PGGs, PGHs, PGIs y PGJs sobre la base de la propiedad estructural del resto de anillo de cinco miembros, y además se clasifican en los siguientes tres tipos en cuanto al número y posición del enlace insaturado en el resto de la cadena carbonada.

25

Tipo 1 (subíndice 1): 13,14-insaturadas-15-OH

Tipo 2 (subíndice 2): 5,6- y 13,14-diinsaturadas-15-OH

Tipo 3 (subíndice 3): 5,6-, 13,14- y 17-18-triinsaturadas-15-OH

30

Además, las PGFs se clasifican sobre la base de la configuración del grupo hidroxilo en la posición 9 dentro del tipo α , en las que el grupo hidroxilo se encuentra en configuración α y de tipo β , en las que el grupo hidroxilo se encuentra en configuración β .

35

Se han conocido algunas 15-ceto-PGs (PGs que tienen un grupo oxo en posición 15 en lugar del grupo hidroxilo) y 13,14-dihidro (PGs que tienen un enlace sencillo entre las posiciones 13 y 14)-15ceto-PGs como sustancias producidas de forma natural por parte de acciones enzimáticas durante el metabolismo de PGs primarias y que presentan efecto terapéutico. 15-ceto-PGs han sido descritas en las patentes de Estados Unidos Nos. 5.073.569, 5.534.547, 5.225.439, 5.166.174, 5.428.062, 5.380.709, 5.886.034, 6.265.440, 5.106.869, 5.221.763, 5.591.887, 5.770.759 y 5.739.161.

40

Se han conocido algunos compuestos de PGs como fármacos usados en el campo oftálmico, por ejemplo, para rebajar la presión intraocular o el tratamiento de glaucoma. Por ejemplo, éster 13,19-dihidro-17-fenil-18,19,20-trinor-PGF 2α isopropílico (nombre general: latanoprost), éster 16-(3-trifluorometilfenoxi)-17,18,19,20-trinor-PGF 2α isopropílico (nombre general: travoprost) y 17-fenil-18,19,20-trinor-PGF 2α N-etilamida (nombre general: bimatoprost) han sido comercializados como solución oftálmica para el tratamiento de glaucoma y/o hipertensión ocular bajo el nombre de Xalatan®, Travatan® y Lumigan®, respectivamente.

45

Además, también se ha comprobado que el compuesto 15-ceto-prostaglandina resulta útil en el campo oftálmico, por ejemplo, para rebajar la presión intraocular y el tratamiento del glaucoma (véanse las patentes de Estados Unidos 5.001.153, 5.151.444, 5.166.178, 5.194.429 y 5.236.907), para el tratamiento de cataratas (véanse las patentes de Estados Unidos 5.212.324 y 5.686.987), para incrementar el flujo sanguíneo coroidal (véase la patente de Estados Unidos 5.221.690), para tratar enfermedades del nervio óptico (véase la patente de Estados Unidos 5.773.471). La solución oftálmica que comprende éster 13,14-dihidro-15-ceto-20-etil-PGF 2α isopropílico (nombre general: isopropil unoprostona) ha sido comercializada con el nombre de Rescula® como producto farmacéutico para el tratamiento de

50

55

glaucoma e hipertensión ocular.

Algunos compuestos de prostaglandina se han usado para el tratamiento de glaucoma y/o hipertensión ocular y no son estables cuando se almacenan en recipientes de polietileno y por tanto, se han almacenado en recipientes de polipropileno. Además, todas las composiciones farmacéuticas usadas en los ejemplos de trabajo descritos en, por ejemplo, el documento WO 00/03736 y en la publicación de Estados Unidos N°. 20020058049 están complementadas con un alcohol de azúcar, manitol. El documento de Estados Unidos 2002/0002185 describe una composición que comprende un compuesto de prostaglandina, un tensioactivo(s) no iónico, un agente(s) de ajuste de la tonicidad no iónico seleccionado entre por ejemplo manitol, polietilenglicoles y sus mezclas.

Descripción de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprenda un compuesto de prostaglandina que se pueda almacenar de forma estable en un recipiente de polietileno. Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprenda un compuesto de prostaglandina y una cantidad relativamente reducida de un agente conservante que se pueda almacenar con estabilidad suficiente.

El inventor ha encontrado que se puede almacenar una composición que comprende un compuesto de PG, un alcohol de azúcar y un poliol de forma estable, incluso en un recipiente de polietileno y que puede exhibir una buena propiedad del compuesto PG.

La solicitud proporciona los siguientes:

(1) Una composición farmacéutica que comprende:

(a) un compuesto de prostaglandina que se define en la reivindicación 1, (b) un alcohol de azúcar como se define en la reivindicación 1, (c) un poliol como se define en la reivindicación 1, y (d) un vehículo farmacéuticamente aceptable en el que la composición se almacena en un recipiente de polietileno.

(2) La composición farmacéutica de (1), en la que el compuesto de prostaglandina es isopropil unoprostona.

(3) La composición farmacéutica de (1), que además comprende un agente tensioactivo no iónico.

(4) La composición farmacéutica de (1), que se usa para el tratamiento de glaucoma y/o hipertensión ocular o retinitis pigmentosa.

(5) La composición farmacéutica de (1), en la que el alcohol de azúcar es manitol.

(6) La composición farmacéutica de (1), en la que el poliol es glicerina.

(7) La composición farmacéutica de (1), que se encuentra en una forma de dosificación apropiada para administración tópica ocular.

(8) La composición farmacéutica de (1), que se formula como gotas para los ojos.

(9) La composición farmacéutica de (1), en la que el recipiente de polietileno está hecho de polietileno de baja densidad.

(10) La composición farmacéutica de (1), en la que el vehículo farmacéuticamente aceptable es agua.

La nomenclatura de los compuestos de PG usada en el presente documento está basada en el sistema de numeración de ácido prostanoico representado en la fórmula (A) anterior.

La fórmula (A) muestra un esqueleto básico del compuesto de PG C-20, pero la presente invención no se encuentra limitada a aquellos que presenten el mismo número de átomos de carbono. En la fórmula (A), la numeración de los átomos de carbono que constituye el esqueleto básico de los compuestos de PG comienza en el ácido carboxílico (numerado 1), y los átomos de carbono de la cadena- α se numeran de 2 a 7 hacia el anillo de cinco miembros, los del anillo son 8 a 12, y los de la cadena- ω son 13 a 20. Cuando disminuye el número de átomos de carbono de la cadena- α , se borra el número por orden comenzando desde la posición 2; y cuando aumenta el número de átomos de carbono en la cadena- α , los compuestos se nombran como compuestos de sustitución que presentan sustituyentes respectivos en la posición 2 en lugar del grupo carboxi (C-1). De manera similar, cuando disminuye el número de átomos de carbono de la cadena- ω , se borra el número por orden comenzando desde la posición 20; y cuando aumenta el número de átomos de carbono de la cadena- ω , los átomos de carbono de la posición 21 o posteriores son nombrados como sustituyente en la posición 20. La estereoquímica de los compuestos es la misma que la de la fórmula (A) a menos que se especifique lo contrario.

En general, cada uno de PGD, PGE y PGF representa un compuesto de PG que presenta grupos hidroxilo en las posiciones 9 y/o 11, pero en la presente memoria descriptiva también incluyen aquellos sustituyentes diferentes de grupos hidroxilo en las posiciones 9 y/o 11. Dichos compuestos son denominados como compuestos PG 9-desoxi-9-sustituidos o compuestos PG 11-desoxi-11-sustituidos. Un compuesto de PG que presente un hidrógeno en lugar del grupo hidroxilo es nombrado de forma simple como compuesto 9- o 11-desoxi.

Como se ha comentado anteriormente, la nomenclatura de los compuestos de PG está basada en el esqueleto de ácido prostanico. En el caso de que el compuesto presente una estructura parcial similar a la del compuesto de prostaglandina primaria, se puede usar la abreviatura "PG". De este modo, un compuesto de PG cuya cadena- α está ampliada en dos átomos de carbonos, es decir, que tiene 9 átomos de carbono en la cadena- α se nombra como compuesto 2-descarboxi-2-(2-carboxietil)-PG. De manera similar, un compuesto de PG que presente 11 átomos de carbono en la cadena- α se nombra como 2-descarboxi-2-(4-carboxibutil)-PG. Además, un compuesto de PG cuya cadena- ω está ampliada en dos átomos de carbono, es decir, que tiene 10 átomos de carbono en la cadena- ω se nombra como compuesto 20-etil-PG. No obstante, estos compuestos, también se pueden nombrar de acuerdo con la nomenclatura IUPAC.

El compuesto de PG usado en la presente invención puede ser cualquier compuesto de sustitución o derivado de PG. El compuesto de PG puede incluir un compuesto de PG1 que tiene un doble enlace entre las posiciones 13 y 14, y un grupo hidroxilo en la posición 15; un compuesto PG2 que tiene un doble enlace adicional entre las posiciones 5 y 6; y un compuesto PG3 que tiene otro doble enlace entre las posiciones 17 y 18. Además, también se pueden incluir un compuesto 15-ceto-PG que tiene un grupo oxo en la posición 15 en lugar del grupo hidroxilo; un compuesto 15-desoxi-PG que tiene hidrógeno en lugar del grupo hidroxilo en la posición 15; y un compuesto 15-fluoro PG que tiene flúor en la posición 15 en lugar del grupo hidroxilo. Además también se pueden incluir un compuesto 13,14-dihidro en el que el doble enlace entre las posiciones 13 y 14 es un enlace sencillo y el compuesto 13,14-dideshidro-PG en el que el doble enlace entre las posiciones 13 y 14 es un enlace triple. Además, ejemplos de los análogos que incluyen compuestos de sustitución o derivados del compuesto de PG incluyen un compuesto de PG cuyo grupo carboxilo al final de la cadena- α se encuentra esterificado o amidado, o una de sus sales aceptables fisiológicamente; un compuesto de PG cuyo cadena α o ω se encuentra acortada o ampliada con respecto a la de PG primaria; un compuesto de PG que presenta una cadena lateral que tiene por ejemplo 1-3 átomos de carbono, sobre su cadena α o ω ; un compuesto de PG que tiene un sustituyente tal como hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo(inferior) u oxo, o un doble enlace sobre su anillo de cinco miembros; un compuesto de PG que presenta un sustituyente tal como halógeno, oxo y un grupo heterocíclico sobre su cadena α ; un compuesto de PG que presenta un sustituyente tal como halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxi inferior, alcanoxi inferior, cicloalquilo(inferior), cicloalquilo(inferior), arilo, ariloxi, heterocíclico o heterocíclico-oxi sobre su cadena ω ; y un compuesto de PG que tiene una cadena ω más corta que la del ácido prostanico normal y que tiene un sustituyente tal como un grupo alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, cicloalquilo(inferior), cicloalquilo(inferior), arilo, ariloxi, heterocíclico o heterocíclico-oxi al final de la cadena ω .

Realización preferida para llevar a cabo la invención

En la fórmula (I) anterior, se pretende que el término "insaturado" de las definiciones para R_1 y R_a incluya al menos uno o más dobles enlaces y/o triples enlaces que se encuentran presentes de forma aislada, por separado o en serie entre los átomos de carbono de las cadenas principal y/o secundarias. De acuerdo con la nomenclatura usual, un enlace insaturado entre dos posiciones en serie viene representado por medio de la notación del número inferior de las dos posiciones, y un enlace insaturado entre dos posiciones distales viene representado por medio de la notación de ambas posiciones.

La expresión "hidrocarburo alifático inferior o medio" se refiere a un grupo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 14 átomos de carbono (para una cadena lateral, se prefieren de 1 a 3 átomos de carbono) y preferentemente de 1 a 10, especialmente de 6 a 10 átomos de carbono para R_1 y de 1 a 10, especialmente de 1 a 8 átomos de carbono para R_2 .

El término "halógeno" abarca flúor, cloro, bromo y yodo.

Se pretende que el término "inferior" incluya un grupo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono a menos que se especifique lo contrario.

La expresión "alquilo inferior" se refiere a un grupo de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y hexilo. La expresión "alcoxi inferior" se refiere a un grupo de alquilo inferior-O-, en el que el alquilo inferior es como se ha definido anteriormente.

El término "hidroxialquilo(inferior)" se refiere a un alquilo inferior como se ha definido anteriormente que se encuentra sustituido con al menos un grupo hidroxilo tal como hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo y 1-metil-1-hidroxietilo.

La expresión "alcanoiloxi inferior" se refiere a un grupo representado por medio de la fórmula RCO-O-, en el que RCO- es un grupo acilo formado por medio de oxidación de un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente, tal como acetilo.

El término "cicloalquilo(inferior)" se refiere a un grupo cíclico formado por medio de ciclado de un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente pero contiene tres o más átomos de carbono e incluye, por ejemplo,

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "cicloalquiloxi(inferior)" se refiere al grupo de cicloalquilo(inferior)-O-, en el que cicloalquilo(inferior) es como se ha definido anteriormente.

5 El término "arilo" puede incluir anillos de hidrocarburo aromático sustituidos o no sustituidos (preferentemente grupos monocíclicos), por ejemplo, fenilo, toliilo o xililo. Ejemplos de los sustituyentes son halógenos y alquilo inferior sustituido por halógeno, en el que el halógeno y el alquilo inferior son como se ha definido anteriormente.

10 El término "ariloxi" se refiere a un grupo representado por medio de la fórmula ArO-, en la que Ar es arilo como se ha definido anteriormente.

15 La expresión "grupo heterocíclico" puede incluir de mono- a tri-cíclico, preferentemente un grupo heterocíclico que es un anillo de 5 a 14, preferentemente de 5 a 10 miembros que tiene, de manera opcional, un átomo de carbono sustituido y de 1 a 4, preferentemente de 1 a 3 de 1 ó 2 tipos de hetero átomos seleccionados entre átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre. Ejemplos de grupo heterocíclico incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, furazanilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, 2-pirrolinilo, pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidino, piperazinilo, morfolino, indolilo, benzotienilo, quinolilo, isoquinolilo, purinilo, quinazolinilo, carbazolilo, acridinilo, fenantridinilo, bencimidazolilo, bencimidazolinilo, benzotiazolilo y fenotiazinilo. Ejemplos del sustituyente en este caso incluyen halógeno, y alquilo inferior sustituido por halógeno, en el que el halógeno y el grupo alquilo inferior son como se ha descrito anteriormente.

20 La expresión "grupo heterocíclico-oxi" significa un grupo representado por medio de la fórmula HcO-, en la que Hc es un grupo heterocíclico como se ha descrito anteriormente.

La expresión "derivado funcional" de A incluye sales, preferentemente sales aceptables farmacéuticamente, éteres, ésteres y amidas.

30 "Sales aceptables farmacéuticamente" apropiadas incluyen sales formadas con bases no tóxicas usadas de forma convencional en el campo farmacéutico, por ejemplo una sal con una base inorgánica tal como una sal de metal alcalino (tal como una sal de sodio y una sal de potasio), una sal de metal alcalino térreo (tal como una sal de calcio y una sal de magnesio), una sal de amonio; o una sal con una base orgánica, por ejemplo, una sal de amina que incluye tal como sal de metilamina, sal de dimetilamina, sal de ciclohexilamina, sal de bencilamina, sal de piperidina, sal de etilendiamina, sal de etanolamina, sal de dietanolamina, sal de trietanolamina, sal de tri(hidroximetilamino)etano, sal de monometil-monoetanolamina, sal de procaína y sal de cafeína), una sal de aminoácido básico (tal como sal de arginina y sal de lisina), sal de tetralquilamonio y similares. Estas sales se pueden preparar por medio de un proceso convencional, por ejemplo a partir del correspondiente ácido y base o por medio de intercambio de sal.

40 Ejemplos de éteres incluyen éteres alquílicos, por ejemplo, éteres alquílicos inferiores tal como éter metílico, éter etílico, éter propílico, éter isopropílico, éter butílico, éter isobutílico, éter sec-butílico, éter terc-butílico, éter pentílico y éter 1-ciclopropílico; y éteres de alquilo medios o superiores tales como éter octílico, éter dietilhexílico, éter laurílico y éter cetílico; éteres insaturados tales como éter oleílico y éter linolenílico; éteres alquénílicos inferiores tales como éter vinílico, éter alílico; éteres alquínílicos inferiores tales como éter etinílico y éter propinílico; éteres hidroxialquílicos(inferiores) tales como éter hidroxietílico y éter hidroxiisopropílico; éteres alcoxi(inferiores)alquílicos(inferiores) tales como éter metoximetílico y éter 1-metoxietílico; éteres arílicos sustituidos de manera opcional tales como éter fenílico, éter tosílico, éter t-butilfenílico, éter salicílico, éter 3,4-di-metoxifenílico y éter benzamidofenílico; y éteres arilalquílico(inferiores) tales como éter bencílico, éter tritílico y éter bencihidrílico.

50 Ejemplos de ésteres incluyen ésteres alifáticos, por ejemplo, ésteres alquílicos inferiores tales como éster metílico, éster etílico, éster propílico, éster isopropílico, éster butílico, éster isobutílico, éster sec-butílico, éster t-butílico, éster pentílico y éster 1-ciclopropiletílico; ésteres alquénílicos inferiores tales como éster vinílico y éster alílico; ésteres alquínílicos inferiores tales como éster etinílico y éster propinílico; éster hidroxialquílico(inferior) tal como éster hidroxietílico; ésteres alcoxi(inferior)alquílicos(inferiores) tales como éster metoximetílico y éster 1-metoxietílico; y ésteres arílicos sustituidos de manera opcional tal como por ejemplo éster fenílico, éster toliílico, éster t-butilfenílico, éster salicílico, éster 3,4-di-metoxifenílico, y éster arilalquílico(inferior) tal como éster bencílico, éster tritílico y éster benzhidrílico.

60 La amida de A significa un grupo representado por medio de la fórmula -CONR'R", en la que cada R'y R" es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, alquil- o aril-sulfonilo, alqueno inferior y alquinilo inferior, e incluye por ejemplo amidas alquílicas inferiores tales como metilamida, etilamida, dimetilamida y dietilamida; arilamidas tales como anilida y toluidida; y alquil- o aril-sulfonilamidas tales como metilsulfonilamida, etilsulfonil-amida y toilsulfonilamida.

65 Ejemplos preferidos de L y M son hidroxilo y oxo que proporcionan una estructura de anillo de 5 miembros del denominado tipo PGE y tipo PGF.

Ejemplos preferidos de A son -COOH y su sal aceptable farmacéuticamente, éster y amida.

Ejemplo preferido de B es -CH₂-CH₂-, que proporciona un compuesto que tiene una estructura denominada prostaglandina de tipo 13, 14-dihidro.

5 Un ejemplo preferido de X₁ y X₂ es hidrógeno, y al menos uno de ellos es halógeno, más preferentemente, ambos son halógeno, especialmente, flúor que proporciona una estructura de la denominada prostaglandina de tipo 16,16-dihidro.

10 Z preferido es = O, o

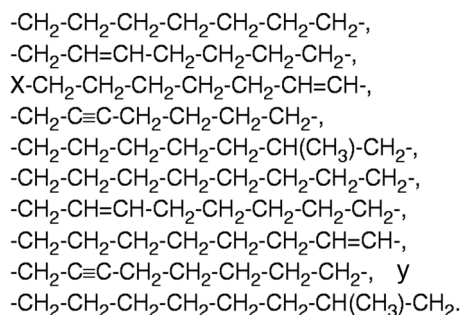
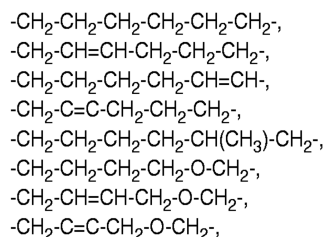


15 en la que uno de R₄ y R₅ es hidrógeno y el otro es hidroxilo, y más preferentemente Z es =O que proporciona la denominada prostaglandina de tipo 15-ceto.

R₁ preferido es un hidrocarburo alifático de inferior a medio, bivalente, sustituido, saturado o insaturado. Preferentemente, R₁ contiene 1-10 átomos de carbono y del modo más preferido 6-8 átomos de carbono. Además, al menos un átomo de carbono del hidrocarburo alifático se encuentra sustituido de manera opcional por oxígeno, nitrógeno o azufre.

20

Ejemplos de R₁ incluyen, por ejemplo, los siguientes:



R_a preferido es un hidrocarburo que contiene 1-10 átomos de carbono, más preferentemente, 1-8 átomos de carbono y del modo más preferido 5-7 átomos de carbono. R_a puede tener una o dos cadenas laterales presentando cada una un átomo de carbono.

30

R₂ preferido es un enlace sencillo.

R₃ preferido es un alquilo inferior, especialmente alquilo inferior que tiene 4-6 átomos de carbono. R₃ puede tener una o dos cadenas laterales presentando cada una un átomo de carbono.

35

La configuración del anillo y de las cadenas α y/o ω de la fórmula (I) y (II) puede ser la misma o diferente de la de PGs primarias. La presente invención también incluye una mezcla de un compuesto que tiene el tipo de configuración primaria y un compuesto de un tipo de configuración no primaria.

Los ejemplos típicos de los compuestos usados en la presente solicitud incluyen: compuesto 13,14-dihidro-15-ceto-20-etil PGF, compuesto 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-PGE, compuesto 11-desoxi-13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-PGE y compuesto 18,19,20-trinol-17-fenil-PGF y sus derivados y sus análogos.

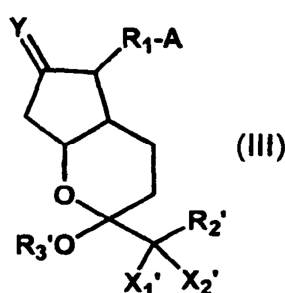
40

En la presente invención, el compuesto 15-ceto-PG puede estar en equilibrio con ceto-hemiacetal por medio de la formación de un hemiacetal entre el hidroxilo de la posición 11 y el oxo de la posición 15.

5 Por ejemplo, se ha revelado que cuando ambos X_1 y X_2 son átomos de halógeno, especialmente, átomos de flúor, el compuesto contiene el compuesto bicíclico en forma de isómero tautomérico.

10 Si dichos isómeros tautoméricos anteriores se encuentran presentes, la proporción de ambos isómeros tautoméricos varía con la estructura del resto de la molécula o el tipo de sustituyente presente. En ocasiones, un isómero puede estar de forma predominante en comparación con el otro. El compuesto 15-ceto-PG de la presente invención incluye ambos isómeros.

Además, los compuestos 15-ceto-PG usados en la invención incluyen el compuesto bicíclico y sus análogos o sus derivados. El compuesto bicíclico viene representado por medio de la fórmula (III):



15 en la que A es $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-COCH_2OH$, $-COOH$ o uno de sus derivados funcionales;
 X_1 y X_2 son hidrógeno, alquilo inferior o halógeno;
 Y es



20 en la que R_4' y R_5' son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o hidroxialquilo(inferior), en la que R_4' y R_5' no son hidroxilo y alcoxi inferior al mismo tiempo.

25 R_1 es un residuo de hidrocarburo alifático, inferior o medio, bivalente, saturado o insaturado, que se encuentra sustituido o no sustituido con un grupo halógeno, alquilo inferior, hidroxilo, oxo, arilo o heterocíclico, y al menos uno de los átomos de carbono del hidrocarburo alifático se encuentra sustituido de manera opcional por oxígeno, nitrógeno o azufre; y

R_2' es un residuo de hidrocarburo alifático, inferior o medio, saturado o insaturado, que se encuentra sustituido o no sustituido con halógeno, oxo, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcaniloxi inferior, cicloalquilo(inferior), cicloalquilo(inferior), arilo, arilo, grupo heterocíclico o grupo heterocíclico-oxi; alcoxi inferior; alcaniloxi inferior; cicloalquilo(inferior); cicloalquilo(inferior); arilo; arilo; grupo heterocíclico; o grupo heterocíclico-oxi.

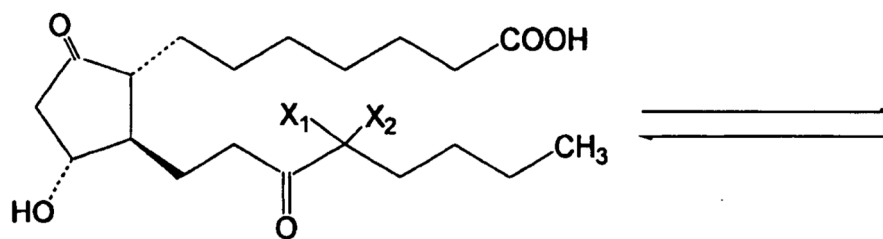
30 R_3' es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo(inferior), arilo o un grupo heterocíclico.

35 Además, mientras que los compuestos usados en la invención se pueden representar por medio de la fórmula o se pueden nombrar en base a un compuesto de tipo ceto independientemente de la presencia o ausencia de los isómeros, debe apreciarse que no se pretende que dicha estructura o nombre excluya el compuesto de tipo hemiacetal.

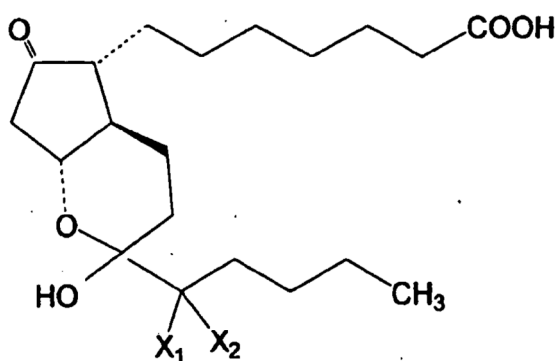
40 En la presente invención, se pueden usar cualquiera de los isómeros tal como isómeros tautoméricos individuales, sus mezclas, o isómeros ópticos, sus mezclas, una mezcla racémica, y otros isómeros estéricos con los mismos fines.

Algunos compuestos usados en la presente invención se pueden preparar por medio del método descrito en las patentes de Estados Unidos Nos. 5.073.569, 5.166.174, 5.221.763, 5.212.324, 5.739.161 y 6.242.485.

45 Se sabe que el compuesto 13,14-dihidro-15-ceto-prostaglandina que tiene la fórmula que se muestra a continuación (Tautómero I) puede estar en equilibrio con su isómero tautomérico (tautómero II) (véase la patente de Estados Unidos 5.166.174, patente de Estados Unidos 5.225.439, patente de Estados Unidos 5.284.858, patente de Estados Unidos 5.380.709, patente de Estados Unidos 5.428.062 y patente de Estados Unidos 5.886.034).



Tautómero I



Tautómero II

5 El compuesto PG descrito anteriormente resulta útil para fabricar productos farmacéuticos para varios fines y especialmente útil para el tratamiento de los síntomas en el campo oftálmico tales como glaucoma y/o hipertensión ocular y degeneración retinal.

10 El término "tratamiento" o "tratar" usado en el presente documento se refiere a cualquier medio de control de una enfermedad que incluye la prevención, cura, alivio de la enfermedad, atenuación de la enfermedad y detención del avance.

En la composición farmacéutica de la presente invención, el compuesto de PG, el ingrediente activo, pueden ser cualquiera de los compuestos descritos anteriormente.

15 La concentración del compuesto 15-ceto-PG en la composición acuosa puede variar dependiendo del compuesto específico usado, especies, edad y peso corporal del sujeto objeto de tratamiento, enfermedad a tratar, efecto terapéutico deseado, cantidad de administración y período de tratamiento y la técnica puede determinar la concentración apropiada. Típicamente, la dosificación del compuesto de PG para proporcionar el efecto suficiente por medio de administración sistémica de acuerdo con una dosificación dividida en una a cuatro fracciones al día o bajo una enfermedad prolongada puede ser de 0,0001-100 mg /kg al día.

25 De acuerdo con la presente invención, "composición farmacéutica" se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que comprende el compuesto PG como ingrediente activo y que se puede usar en forma de gotas para los ojos, gotas nasales, gotas para el oído, inhalante, pulverización, producto administrable por vía oral o inyectable (intravenosa, intra-arterial, sub-cutánea, intra-muscular, intra-peritoneal e intra-ocular). De manera general, la concentración del compuesto de PG en la composición acuosa puede ser de aproximadamente 0,0001 a 10 % peso/volumen, preferentemente, de aproximadamente 0,0001 a 5 % peso/volumen y más preferentemente de aproximadamente 0,001 a 1 % peso/volumen, basado en el volumen total de la composición.

30 Los alcoholes de azúcar usados en la presente solicitud son alcohol obtenido por medio de reducción de hidrógeno del grupo aldehído de un sacárido. Ejemplos pueden comprender sorbitol, manitol, maltitol, lactitol, palatinit, xilitol y eritritol; y una solución de alcohol de azúcar procedente de almidón de maíz, es decir, una mezcla de sorbitol, sorbitán, manitol e hidrolisato de almidón hidrogenado, jarabe de maíz de maltosa hidrogenado, es decir, una mezcla de maltitol, sorbitol y alcohol de oligosacárido. El más preferido es manitol. La cantidad de alcohol de azúcar añadido a la composición farmacéutica de la presente solicitud puede ser, de manera general, de aproximadamente 0,1-5 % peso/volumen.

40 Los polioles usados en la presente invención son alcoholes polivalentes y preferentemente, los que presentan dos o tres grupos hidroxilo. Ejemplos preferidos de los polioles pueden incluir glicerina, polyetilenglicol y polipropilenglicol. La glicerina es la más preferida. La cantidad de poliol añadida a la composición farmacéutica de la presente solicitud

puede ser, de manera general, de aproximadamente 0,1-5 % en peso/volumen.

5 Con el fin de satisfacer el objeto de la presente invención, es decir, de proporcionar una composición farmacéutica estable en la cual el compuesto de PG presente en la composición sea estable incluso si se almacena en un recipiente de polietileno, la composición debe comprender un alcohol de azúcar y un poliol además del compuesto de PG. La proporción de alcohol de azúcar con respecto al poliol puede estar dentro del intervalo de aproximadamente 1:1010:1 y preferentemente de aproximadamente 1:5-5:1.

10 De acuerdo con la presente solicitud, el vehículo aceptable farmacéuticamente puede ser cualquier medio que pueda disolver o dispersar el compuesto de PG en el mismo. Ejemplos no limitados de los vehículos puede incluir agua destilada, disolución salina, aceite comestible, aceite mineral y parafina líquida y sus mezclas.

15 Cuando se proporciona la composición en forma de formulación oftálmica, el vehículo aceptable farmacéuticamente puede ser preferentemente agua destilada o disolución salina.

20 Se puede añadir además a la composición farmacéutica un agente tensioactivo no iónico con el fin de mejorar la solubilidad del compuesto de PG. El agente tensioactivo no iónico representa un agente tensioactivo que no presenta ningún grupo que pueda ser ionizado de forma sencilla. Ejemplos de agentes tensioactivos no iónicos preferidos pueden incluir ésteres de ácido graso de polioxietileno sorbitán tales como polisorbato 20, 60 y 80; derivados de aceite de ricino de polioxietileno tales como aceite de ricino 35 de polioxietileno, aceite de ricino 40 hidrogenado de polioxietileno y aceite de ricino 60 hidrogenado de polioxietileno; alquiléteres de polioxietileno, polioxipropilenglicoles de polioxietileno; y estearatos de polioxilo.

25 La composición farmacéutica de la presente invención puede además comprender un aditivo, por ejemplo, un antioxidante tal como ácido etilendiaminotetracético (EDTA); un agente tamponador tal como ácido bórico, borax y ácido cítrico; un agente conservante tal como cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio y gluconato de clorhexidina. Se prefiere cloruro de benzalconio. La cantidad de agente conservante en la composición farmacéutica de la presente invención puede ser de aproximadamente 0,001-0,05 % en peso/volumen, preferentemente de aproximadamente 0,002-0,02 % en peso/volumen, basado en el volumen total de la composición.

30 La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender un único ingrediente activo o una combinación de dos o más ingredientes activos. Cuando se usan dos o más ingredientes activos juntos, se puede aumentar o disminuir la cantidad de cada ingrediente activo a la vista del efecto terapéutico y de la seguridad.

35 La composición de la presente invención puede además comprender otro ingrediente activo con tal de que no afecte de manera negativa a la finalidad de la presente invención.

40 De acuerdo con la presente invención, mediante la combinación de un compuesto de PG con un alcohol de azúcar y un poliol, se podría proporcionar una composición farmacéutica altamente estable. La composición se puede almacenar de forma estable incluso en un recipiente de polietileno mientras que la composición convencional que comprende el compuesto de PG y un alcohol de azúcar no se puede almacenar en un recipiente de polietileno debido a su pobre estabilidad. Además, la composición farmacéutica de la presente invención presenta una buena propiedad de conservación incluso si la composición comprende una cantidad menor del agente de conservación.

45 Se explica la presente invención con más detalle por medio de los siguientes ejemplos, que se ilustran a modo de ejemplo únicamente y no se pretende que limiten el alcance de la presente invención.

Ejemplo 1

50 Se obtuvo la solución de ensayo 1 disolviendo los ingredientes en una cantidad mostrada a continuación (% en peso/volumen) en agua purificada por medio de esterilización con filtro.
Compuesto A: se usó éster 13,14-dihidro-15-ceto-20-etil-PGF₂α isopropílico.

0,12 %	compuesto A
1,0 %	polisorbato 80
1,0 %	manitol
1,9 %	glicerina
0,05 %	edetato de sodio
0,003 %	cloruro de benzalconio

55 Se introdujo la solución de ensayo 1 obtenida en un recipiente de polietileno de baja densidad esterilizado (LDPE) bajo condiciones estériles. Se mantuvo el recipiente a 25 °C durante 12 meses o a 40 °C durante 6 meses. Después de esto, se determinó la concentración del compuesto A en la solución de ensayo con un cromatógrafo de líquidos. Los resultados se muestran en las Tablas 1 y 2.

60

Tabla 1

Estabilidad del Compuesto A: almacenado a 40 °C/25 % de HR o menos durante 6 meses		
	conc. (% de día 0)	
	día 0	6 meses
Solución de ensayo 1	100	99,3

Tabla 2 Estabilidad del compuesto A: almacenado a 25 °C/40 % de HR durante 6/12 meses

	conc. (% de día 0)		
	día 0	6 meses	12 meses
Solución de ensayo 1	100	99,0	99,3

5 Como se observa anteriormente, el compuesto A de la solución de ensayo 1 es estable cuando se almacena la solución en un recipiente de polietileno de baja densidad y por tanto, la composición es muy estable y se puede almacenar durante largo tiempo a temperatura ambiente.

Ejemplo Comparativo 1

10 Se preparó la solución de ensayo 2 de la misma forma que en el Ejemplo 1 usando los ingredientes que se muestran a continuación:

- 0,12 % compuesto A
- 1,0 % polisorbato 80
- 4,86 % manitol
- 0,1 % edetato de disodio
- 0,01 % cloruro de benzalconio

15 Ejemplo Comparativo 2

Se preparó la solución de ensayo 3 de la misma forma que en el Ejemplo 1 usando los ingredientes que se muestran a continuación:

- 0,12 % compuesto A
- 1,0 % polisorbato 80
- 2,43 % manitol
- 0,43 % cloruro de sodio
- 0,1 % edetato de disodio
- 0,01 % cloruro de benzalconio

20 Se introdujeron las soluciones de ensayo 2 y 3 obtenidas en un recipiente de LDPE esterilizado y se almacenaron a 55 °C durante 1 mes. Después de esto, se determinó la concentración del compuesto A en la solución de ensayo por medio de un cromatógrafo de líquidos. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

25

Tabla 3

Estabilidad del Compuesto A: almacenado a 55 °C		
	conc. (% de día 0)	
	día 0	1 mes
Solución de ensayo 2	100	91,6
Solución de ensayo 3	100	90,8

De acuerdo con el resultado de los ejemplos comparativos 1 y 2, las soluciones de ensayo 2 y 3 que no comprenden glicerina no logran la estabilidad satisfactoria,

30 Ejemplo 2

Se preparó la solución de ensayo 4 de la misma forma que en el Ejemplo 1 usando los ingredientes que se muestran a continuación:

- 0,12 % compuesto A
- 1,0 % polisorbato 80
- 2,0 % manitol
- 1,49 % glicerina
- 0,05 % edetato de disodio
- 0,005 % cloruro de benzalconio

35

Ejemplo Comparativo 3

Se preparó la solución de ensayo 5 de la misma forma que en el Ejemplo 1 usando los ingredientes que se muestran a continuación:

5

- 0,12 % compuesto A
- 1,0 % polisorbato 80
- 2,0 % manitol
- 0,52 % cloruro de sodio
- 0,05 % edetato de disodio
- 0,01 % cloruro de benzalconio

Se introdujeron las soluciones de ensayo 4 y 5 obtenidas de este modo en un recipiente esterilizado bajo condición estéril y se inoculó *Pseudomonas aeruginosa* en el recipiente y se mezcló de manera uniforme. Se mantuvo el recipiente a 20-25 °C y se determinó la cuenta celular viable en los días 14 y 28 después de la inoculación. Se llevó a cabo la determinación de cuenta celular viable por medio del ensayo de difusión de la placa de agar. Se calcularon el log del valor de reducción del número celular a partir del número inoculado de células con el tiempo. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

10

Tabla 4

	BAC (%)	log reducción del número celular	
		14 días	28 días
Solución de ensayo 4	0,005	ND	ND
Solución de ensayo 5	0,01	-1,2 log	-0,51 log

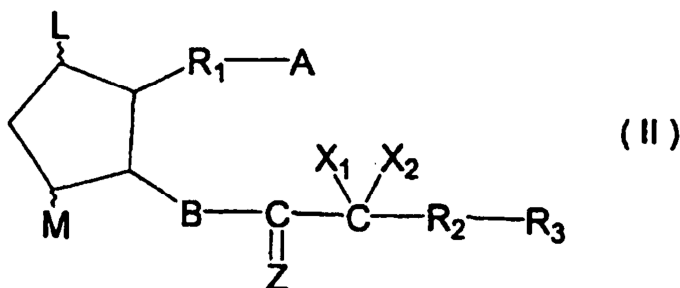
15

De acuerdo con el resultado, la solución de ensayo 4 que comprende manitol y glicerina, puede mantener una buena actividad antimicrobiana a través de la baja concentración de cloruro de benzalconio.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:

5 (a) un compuesto de prostaglandina de fórmula (II):



en la que L y M son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo(inferior) u oxo, en la que al menos uno de L y M es un grupo diferente de hidrógeno, y el anillo de cinco miembros puede presentar al menos un doble enlace;

10 A es -CH₃, -CH₂OH, -COCH₂OH, -COOH o uno de sus derivados funcionales;

B es un enlace sencillo, -CH₂-CH₂, -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-, -C=C-CH₂ ó -CH₂-C≡C-;

Z es



15

X₁ y X₂ son hidrógeno, alquilo inferior o halógeno;

R₁ es un residuo de hidrocarburo alifático, inferior o medio, bivalente, saturado o insaturado, que está sustituido o no sustituido con halógeno, alquilo inferior, hidroxilo, oxo, arilo o un grupo heterocíclico, y al menos un átomo de carbono del hidrocarburo alifático se encuentra sustituido de manera opcional por oxígeno, nitrógeno o azufre;

20 R₂ es un enlace sencillo o alqueno inferior; y

R₃ es un alquilo inferior, alcoxi inferior, cicloalquilo(inferior), cicloalquilo(inferior), arilo, ariloxi, grupo heterocíclico o grupo heterocíclico-oxi,

(b) un alcohol de azúcar, que está seleccionado entre el grupo que consiste en manitol, sorbitol, maltitol, solución de alcohol de azúcar procedente de almidón de maíz y jarabe de maíz de maltosa hidrogenada.

25 (c) un poliol, que está seleccionado entre el grupo que consiste en glicerina, polietilenglicol y propilenglicol y

(d) un vehículo aceptable farmacéuticamente

en la que la composición se almacena en un recipiente de polietileno.

30 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el compuesto de prostaglandina es isopropil unoprostona.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que además comprende un tensioactivo no iónico.

35 4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de glaucoma y/o hipertensión ocular o retinitis pigmentosa.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el alcohol de azúcar es manitol.

40 6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el poliol es glicerina.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que se encuentra en una forma de dosificación apropiada para administración tópica ocular.

45 8. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que se formula en forma de gotas para los ojos.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el recipiente de polietileno está hecho de polietileno de baja densidad.

50 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el vehículo aceptable farmacéuticamente es agua.