

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 640**

51 Int. Cl.:

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 31/5575 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2004 E 04720157 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2013 EP 1661573**

54 Título: **Composición oftálmica que comprende éster isopropílico de unoprostona y un agente de viscosidad**

30 Prioridad:

21.08.2003 US 644870

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

27.11.2013

73 Titular/es:

SUCAMPO AG (50.0%)

Baarerstrasse 14

6300 Zug, CH y

R-TECH UENO, LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

UENO, RYUJI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 431 640 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

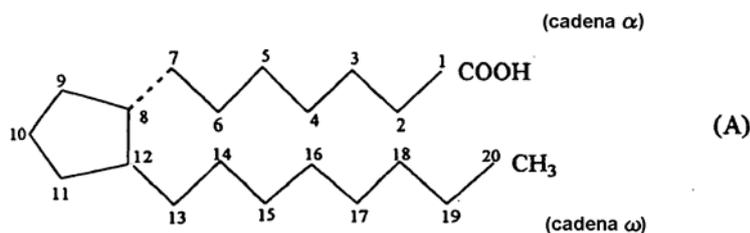
Composición oftálmica que comprende éster isopropílico de unoprostona y un agente de viscosidad

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición oftálmica que comprende un compuesto de prostaglandina como ingrediente activo.

10 **Antecedentes de la técnica**

Las prostaglandinas (en lo sucesivo, referidas como PG) son miembros de la clase de ácidos carboxílicos orgánicos, que están contenidos en tejidos u órganos de seres humanos y de otro mamíferos, y exhiben una amplia gama de actividades fisiológicas. Las PG que se encuentran en la naturaleza (PG primarias) tienen, como propiedad estructural general del mismo, un esqueleto de ácido prostanico como se muestra en la fórmula (A):



Por otra parte, algunos análogos sintéticos tienen esqueletos modificados. Las PG primarias se clasifican en PGA, PGB, PGC, PGD, PGE, PGF, PGG, PGH, PGI y PGJ sobre la base de la propiedad estructural del radical anular de cinco miembros, y se clasifican adicionalmente en los siguientes tres tipos por el número y la posición del enlace insaturado en el radical de la cadena carbonada.

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

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

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

Adicionalmente, las PGF se clasifican basándose en la configuración del grupo hidroxilo en la posición 9 en tipo α (en donde el grupo hidroxilo tiene la configuración α) y tipo β (en donde el grupo hidroxilo tiene la configuración β).

30 Además, algunas 15-ceto-PG (PG que tienen un grupo oxo en la posición 15 en lugar del grupo hidroxilo) y 13,14-dihidro (enlace sencillo entre las posiciones 13 y 14)-15-ceto-PG se han conocido como sustancias producidas naturalmente por acciones enzimáticas durante el metabolismo de las PG primarias. Las 15-ceto-PG se han descrito en USP Núms. 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.

35 Algunos compuestos de prostaglandina han sido conocidos por ser útiles como agentes farmacéuticos en el área oftálmica, es decir, como agente hipotensivo ocular o agente para el tratamiento del glaucoma. Por ejemplo, latanoprost, que es el éster isopropílico de 13,14-dihidro-17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2 α} , travoprost, que es el éster isopropílico de 16-(3-trifluorometilfenoxi)-17,18,19,20-tetranor-PGF_{2 α} y bimatoprost, que es la N-etilamida de 17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2 α} ya han sido comercializados con el nombre de gotas oculares Xalatan[™], Travatan[™] y Lumigan[™] para el tratamiento del glaucoma y la hipertensión ocular.

45 Adicionalmente, se ha conocido que los compuestos 15-ceto-prostaglandina son útiles como agentes farmacéuticos en el área oftálmica, es decir, como agente hipotensivo ocular o agente para el tratamiento del glaucoma, véanse las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5.001.153, 5.151.444, 5.166.178, 5.194.429 y 5.236.907, para el tratamiento de la catarata, véanse las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5.212.324 y 5.686.487, para aumentar el flujo de sangre coroidal, véase la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.221.690 y para el tratamiento de trastornos del nervio óptico, véase la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.773.471. Especialmente, el éster isopropílico de 13,14-dihidro-15-ceto-20-etil-PGF₂ ya ha sido comercializado con el nombre de Rescula[™] (Nombre general: isopropil unoprostona) composición oftálmica para el tratamiento del glaucoma y la hipertensión ocular. La composición oftálmica Rescula[™] proporciona suficiente efecto hipotensor ocular mediante la administración de dos veces al día.

50 Además el éster isopropílico de 13,14-dihidro-15-ceto-20-etil-prostaglandina F2a se describe en los documentos WO94/08585, US2002/0094981y JP2001081048 combinado con un segundo ingrediente activo y un agente de viscosidad seleccionado entre polímeros de celulosa y polisacáridos para uso en el tratamiento del glaucoma.

Compendio de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición oftálmica, que tiene una estabilidad, una potencia o una duración de la actividad excelentes.

Este autor de la presente invención ha encontrado que una composición oftálmica que comprende un compuesto de PG y un compuesto que aumenta la viscosidad tiene una estabilidad excelente y proporciona efectos de larga duración y potenciados y por lo tanto, dicha composición oftálmica muestra grandes ventajas y completa la presente invención.

Por lo tanto, la presente invención proporciona una composición oftálmica para su uso en el tratamiento de glaucoma y/o la hipertensión oftálmica que comprende el éster isopropílico de 13,14-dihidro-15-ceto-20-etil-prostaglandina F2 α como único ingrediente activo y un compuesto que aumenta la viscosidad seleccionado del grupo que consiste de metil celulosa, goma de gelano y goma de xantano.

La nomenclatura de los compuestos PG utilizados en la presente memoria se basa en el sistema de numeración de ácido prostanico representado en la fórmula (A) anterior.

La fórmula (A) muestra un esqueleto alcalino del compuesto de PG C-20, pero la presente invención no se limita a los que tienen el mismo número de átomos de carbono. En la fórmula (A), la numeración de los átomos de carbono que constituyen el esqueleto alcalino de los compuestos de PG comienza en el ácido carboxílico (numerado 1), y los átomos de carbono en la cadena α se numeran de 2 a 7 hacia el anillo de cinco miembros, los del anillo son de 8 a 12, y los de la cadena ω son de 13 a 20. Cuando disminuye el número de átomos de carbono en la cadena α , se suprime el número en el orden de salida de 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 tienen los sustituyentes respectivos en la posición 2 en lugar del grupo carboxi (C-1). Del un modo similar, cuando disminuye el número de átomos de carbono en la cadena ω , se suprime el número en el orden de salida de la posición 20; y cuando aumenta el número de átomos de carbono en la cadena ω , los compuestos se nombran como compuestos de sustitución que tienen los sustituyentes respectivos en la posición 20. La estereoquímica de los compuestos es la misma que la de la anterior fórmula (A) a menos que se especifique lo contrario.

En general, cada una de PGD, PGE y PGF representa un compuesto de PG que tiene grupos hidroxilo en las posiciones 9 y/o 11, pero en la presente descripción también se incluyen aquellos que tienen sustituyentes distintos de los grupos hidroxilo en las posiciones 9 y/o 11. Tales compuestos se denominan compuestos de 9-deshidroxilo-9-sustituido-PG o compuestos de 11-deshidroxilo-11-sustituido-PG. Un compuesto de PG que tiene hidrógeno en lugar del grupo hidroxilo se denomina simplemente compuesto 9- u 11-deshidroxilo.

Como se indicó anteriormente, la nomenclatura de los compuestos de PG se basa en el esqueleto de ácido prostanico. Sin embargo, en caso de que el compuesto tenga una construcción parcial similar a la de una prostaglandina, se puede utilizar la abreviatura de "PG". Por lo tanto, un compuesto de PG del cual la cadena α se prolonga en dos átomos de carbono, es decir, que tiene 9 átomos de carbono en la cadena α se nombra como compuesto de 2-descarboxi-2-(2-carboxietil)-PG. Del un modo similar, un compuesto de PG que tiene 11 átomos de carbono en la cadena α se nombra como compuesto de 2-descarboxi-2-(4-carboxibutil)-PG. Adicionalmente, un compuesto de PG del cual la cadena ω se prolonga en dos átomos de carbono, es decir, que tiene 10 átomos de carbono en la cadena ω se nombra como compuesto de 20-etil-PG. Estos compuestos, sin embargo, también pueden ser nombrados de acuerdo con las nomenclaturas IUPAC.

El compuesto de 15-ceto-PG utilizado en la presente descripción puede ser cualquier derivado de una PG en tanto tenga un grupo oxo en la posición 15 en lugar del grupo hidroxilo, y puede incluir adicionalmente un compuesto que tiene un enlace doble entre las posiciones 13 y 14 (compuesto de 15-ceto-PG de tipo 1), dos enlaces dobles entre las posiciones 13 y 14, y las posiciones 5 y 6 (compuesto de 15-ceto-PG de tipo 2), y tres enlaces dobles entre las posiciones 5 y 6, las posiciones 13 y 14, y las posiciones 17 y 18 (compuesto de 15-ceto-PG de tipo 3), y un derivado del mismo en donde el enlace entre las posiciones 13 y 14 es un enlace sencillo, en lugar del enlace doble (compuesto de 13,14-dihidro-15-ceto-PG).

Los ejemplos de los compuestos o derivados de sustitución incluyen un compuesto de PG de el que el grupo carboxi del extremo de la cadena alfa es esterificado; sus sales fisiológicamente aceptables; un derivado insaturado que tiene un enlace doble entre las posiciones 2 y 3 o un enlace triple entre las posiciones 5 y 6; los compuestos de PG que tienen uno o varios sustituyentes en el átomo o los átomos de carbono en una o varias de las posiciones 3, 5, 6, 16, 17, 18, 19 y/o 20, y los compuestos de PG que tienen un grupo alquilo inferior o hidroxialquilo inferior en la posición 9 y/o 11 en lugar del grupo hidroxilo.

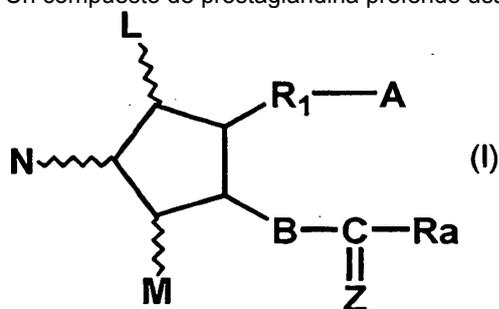
De acuerdo con la presente descripción, los sustituyentes preferidos en el átomo de carbono en la posición o posiciones 3, 17, 18 y/o 19 incluyen alquilo que tiene 1-6 átomos de carbono, especialmente metilo y etilo. Los sustituyentes preferidos en el átomo de carbono en la posición 16 incluyen alquilo inferior tales como metilo y etilo,

hidroxi, un átomo de halógeno tal como cloro y flúor, y ariloxi tal como trifluorometilfenoxi. Los sustituyentes preferidos en el átomo de carbono en la posición 17 incluyen un átomo de halógeno tal como cloro y flúor. Los sustituyentes preferidos en el átomo de carbono en la posición 20 incluyen alquilo inferior saturado o insaturado tal como alquilo C₁-C₄, alcoxi inferior tal como alcoxi C₁-C₄ y alcoxilquilo inferior tal como alcoxilquilo C₁-C₄. Los sustituyentes preferidos en el átomo de carbono en la posición 5 incluyen átomos de halógeno tales como cloro y flúor. Los sustituyentes preferidos en el átomo de carbono en la posición 6 incluyen un grupo oxo que forma un grupo carbonilo. La estereoquímica de las PG que tienen un sustituyente hidroxi, alquilo inferior o hidroxilquilo inferior en el átomo de carbono en las posiciones 9 y 11 puede ser α, β o una mezcla de los mismos.

Adicionalmente, los derivados anteriormente descritos pueden tener una cadena ω más corta que la de las PG primarias y un sustituyente tal como alcoxi, ciclohexilo, ciclohexiloxi, fenoxi y fenilo en el extremo de la cadena ω truncada.

Los compuestos especialmente preferidos incluyen un compuesto de 13,14-dihidro-15-ceto-PG que tiene un enlace sencillo entre las posiciones 13 y 14; un compuesto de 15-ceto-20-alquil inferior (especialmente etil)-PG que tiene un grupo alquilo inferior, especialmente etilo, en el átomo de carbono de la posición 20; un compuesto de 15-ceto-PGF que tiene grupos hidroxi en las posiciones 9 y 11 del anillo de cinco miembros.

Un compuesto de prostaglandina preferido usado en la presente invención está representado por la fórmula (I):



en donde L, M y N son hidrógeno, hidroxi, halógeno, alquilo inferior, hidroxilquilo (inferior), alcanoil(inferior)oxi u oxo, en donde al menos uno de L y M es un grupo distinto de hidrógeno, y el anillo de cinco miembros puede tener al menos un enlace doble;

A es -CH₃, o -CH₂OH, -COCH₂OH -COOH o un derivado funcional del mismo;

B es -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-, -C≡C-CH₂- o CH₂-C≡C-;

Z es

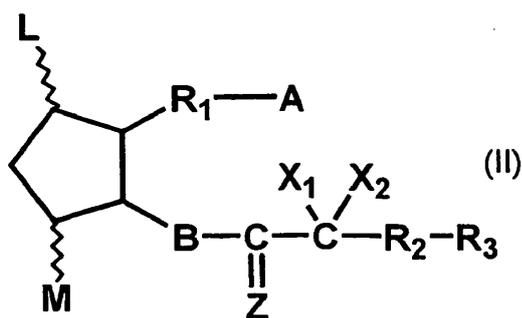


en donde R₄ y R₅ son hidrógeno, hidroxi, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o hidroxi(alquilo inferior), en donde R₄ y R₅ no son hidroxi y alcoxi inferior, al mismo tiempo;

R₁ es un residuo hidrocarbonado alifático inferior o medio bivalente, saturado o insaturado, que no está sustituido o está sustituido con un halógeno, alquilo, hidroxi, oxo, arilo o un grupo heterocíclico, y al menos un átomo de carbono en el hidrocarburo alifático está sustituido opcionalmente con oxígeno, nitrógeno o azufre; y

Ra es un residuo hidrocarbonado alifático inferior o medio, saturado o insaturado, que no está sustituido o está sustituido con un halógeno, oxo, hidroxi, alcoxi inferior, alcanoil(inferior)oxi, cicloalquilo inferior, cicloalquil(inferior)oxi, arilo, ariloxi, un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico-oxi, y al menos un átomo de carbono en el hidrocarburo alifático está sustituido opcionalmente con oxígeno, nitrógeno o azufre; cicloalquilo inferior; cicloalquil(inferior)oxi; arilo; ariloxi; un grupo heterocíclico; un grupo heterocíclico-oxi.

Un compuesto de prostaglandina más preferido utilizado en la presente invención está representado por la fórmula (II):



en donde L y M son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcanoil(inferior)oxi u oxo, en donde al menos uno de L y M es un grupo distinto de hidrógeno, y el anillo de cinco miembros puede tener uno o más enlaces dobles;

A es $-\text{CH}_3$, o $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COCH}_2\text{OH}$, $-\text{COOH}$ o uno de sus derivados funcionales;

B es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$;

Z es



en donde R_4 y R_5 son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o hidroxialquilo inferior, en donde R_4 y R_5 no son hidroxilo y alcoxi inferior al mismo tiempo;

X_1 y X_2 son hidrógeno, alquilo inferior, o halógeno;

R_1 es un residuo hidrocarbonado alifático inferior o medio bivalente saturado o insaturado, que no está sustituido o está sustituido con halógeno, alquilo, hidroxilo, oxo, arilo o un grupo heterocíclico, y al menos un átomo de carbono en el hidrocarburo alifático está sustituido opcionalmente con oxígeno, nitrógeno o azufre;

R_2 es un enlace sencillo o alquileo inferior, y al menos un átomo de carbono en el alquileo inferior que está sustituido opcionalmente con oxígeno, nitrógeno o azufre; y

R_3 es cicloalquilo inferior, cicloalquil(inferior)oxi, arilo, ariloxi, un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico-oxi.

En la fórmula anterior, se pretende que el término "insaturado" en las definiciones de R_1 y R_2 incluya al menos uno o más enlaces dobles y/o enlaces triples que se encuentran aisladamente, separadamente o en serie presentes entre los átomos de carbono de las cadenas principal y/o laterales. De acuerdo con la nomenclatura habitual, un enlace insaturado entre dos posiciones en serie se representa indicando el número inferior de las dos posiciones, y un enlace insaturado entre dos posiciones distales se representa indicando ambas posiciones.

El término "hidrocarburo alifático inferior o medio" se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 14 átomos de carbono (para una cadena lateral, son preferibles de 1 a 3 átomos de carbono). En el caso de R_1 , es preferible el grupo hidrocarbonado que tiene de 1 a 10, especialmente de 6 a 10 átomos de carbono, y en el caso de R_2 , es preferible el grupo que tiene de 1 a 10, especialmente de 1 a 8 átomos de carbono.

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

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

El término "alquilo inferior" se refiere a un grupo hidrocarbonado 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, t-butilo, pentilo y hexilo.

El término "alcoxi inferior" se refiere a un grupo de alquilo inferior-O-, en donde alquilo inferior se define como antes.

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

El término "alcanoil(inferior)oxi" se refiere a un grupo representado por la fórmula RCO-O- , en donde RCO- es un grupo acilo formado por 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 ciclación de un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente, pero que contiene tres o más átomos de carbono, e incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y ciclohexilo.

El término "cicloalquil(inferior)oxi" se refiere al grupo de cicloalquilo(inferior)-O-, en donde el cicloalquilo inferior se define como antes.

5 El término "arilo" puede incluir anillos hidrocarbonados aromáticos insustituídos o sustituidos (preferiblemente grupos monocíclicos), por ejemplo, fenilo, toliilo, xililo. Los ejemplos de los sustituyentes son un átomo de halógeno y haloalquilo inferior, en donde el átomo de halógeno y el alquilo inferior se definen como antes.

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

15 El término "grupo heterocíclico" puede incluir un grupo heterocíclico mono- a tri-cíclico, preferiblemente monocíclico que tiene de 5 a 14, preferiblemente de 5 a 10 miembros que tiene un átomo de carbono opcionalmente sustituido y del tipo de 1 a 4, preferiblemente 1 a 3 o de 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre. Los ejemplos del 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, fenotiazinilo. Los ejemplos del sustituyente en este caso incluyen halógeno, y grupo alquilo inferior sustituido con halógeno, en donde el átomo de halógeno y el grupo alquilo inferior son los descritos anteriormente.

20 El término "grupo heterocíclico-oxi" significa un grupo representado por la fórmula HcO-, donde Hc es un grupo heterocíclico como se ha descrito anteriormente.

25 El término "derivado funcional" de A incluye sales, preferiblemente sales, ésteres, éteres y amidas farmacéuticamente aceptables.

30 Las "sales farmacéuticamente aceptables" adecuadas incluyen sales formadas con bases no tóxicas utilizadas convencionalmente en el campo farmacéutico, por ejemplo una sal con una base inorgánica tal como una sal de metal alcalino (tal como sal de sodio y sal de potasio), una sal de metal alcalinotérreo (tal como sal de calcio y sal de magnesio), una sal de amonio; o una sal con una base orgánica, por ejemplo, una sal de amina incluyendo 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 tris(hidroxi metil)etano, sal de monometilmonoetanolamina, sal de procaína y sal de cafeína), una sal de amino ácido alcalino (por ejemplo, sal de arginina y sal de lisina), sal de tetraalquilamonio y similares. Estas sales se pueden preparar mediante un procedimiento convencional, por ejemplo a partir del ácido y la base correspondientes o mediante intercambio salino.

40 Los ejemplos de los éteres se incluyen éteres de alquilo, por ejemplo, éteres de alquilo inferior, tales como éter metílico, éter etílico, éter propílico, éter isopropílico, éter butílico, éter isobutílico, éter t-butílico, éter pentílico y éter 1-ciclopropiletílico; 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 alquénlicos inferiores tales como el éter vinílico, éter alílico; éteres alquínlicos inferiores tales como éter etínlico y éter propínlico; éteres hidroxialquénlicos inferiores tales como éter hidroxietílico y éter hidroxisopropílico; éteres alcoxi(inferior)alquénlicos inferiores tales como éter metoximetílico y éter 1-metoxietílico; éteres arílicos opcionalmente sustituidos tales como éter fenílico, éter tosílico, éter t-butilfenílico, éter salicílico, éter 3,4-di-metoxifenílico y éter benzamidofenílico; y éteres arilalquénlicos inferiores, tales como éter bencílico, éter tritilo y éter benzhidrílico.

50 Los ejemplos de los ésteres incluyen ésteres alifáticos, por ejemplo, ésteres alquénlicos inferiores tales como éster metílico, éster etílico, éster propílico, éster isopropílico, éster butílico, éster isobutílico, éster t-butílico, éster pentílico y éster 1-ciclopropiletílico; ésteres alquénlicos inferiores tales como éster vinílico y éster alílico; ésteres alquínlicos inferiores, tales como éster etínlico y éster propínlico; ésteres hidroxialquénlicos inferiores tales como éster hidroxietílico; ésteres alcoxi(inferior)alquénlicos inferiores tales como éster metoximetílico y éster 1-metoxietílico, y ésteres arílicos opcionalmente sustituidos tales como, por ejemplo, éster fenílico, éster tosílico, éster t-butilfenílico, éster salicílico, éster 3,4-di-metoxifenílico y éster benzamidofenílico; y éster de arilalquénlico inferior tal como éster bencílico, éster tritílico y éster benzhidrílico.

60 La amida de A significa un grupo representado por la fórmula -CONR'R", en donde cada uno de R' y R" es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, alquil- o aril-sulfonilo, alquénilo inferior y alquínilo inferior, e incluyen por ejemplo alquilamidas 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.

El ejemplo preferido de L y M es hidroxilo, denominado, tipo PGF.

El ejemplo preferido de A es -COOH, su sal, éster o amida farmacéuticamente aceptable.

El ejemplo preferido de B es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, que proporciona un compuesto denominado tipo 13,14-dihidro PG.

5 Los ejemplos preferidos de X_1 y X_2 comprenden hidrógeno y halógeno y preferiblemente, son ambos un átomo de hidrógeno o al menos uno de ellos es un halógeno. También es preferible el compuesto en el que X_1 y X_2 son flúor, que proporciona un compuesto denominado tipo 16,16-difluoro PG.

10 El R_1 preferido es un residuo hidrocarbonado que contiene 1-10 átomos de carbono, preferiblemente 6-10 átomos de carbono. Adicionalmente, al menos un átomo de carbono en el hidrocarburo alifático está sustituido opcionalmente con oxígeno, nitrógeno o azufre.

Los ejemplos de R_1 incluyen, por ejemplo, los siguientes grupos:

15 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$,

20 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$,

25 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$,

30 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$,

35 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$,

40 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$,

45 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, y

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$.

50 El R_a preferido es un hidrocarburo que contiene de 1-10 átomos de carbono, más preferiblemente 1-8 átomos de carbono y que tienen un sustituyente arilo o ariloxi en el extremo. Al menos un átomo de carbono que construye R_a puede estar opcionalmente sustituido con un átomo oxígeno, nitrógeno o de azufre.

55 La configuración del anillo y las cadenas α y/u ω en la fórmula anterior (I) y (II) puede ser la misma que o diferente de la de las PG primarias. Sin embargo, la presente invención también incluye una mezcla de un compuesto que tiene una configuración de tipo primaria y un compuesto de una configuración de tipo no primaria.

60 Los ejemplos típicos de los presentes compuestos son el compuesto de 13,14-dihidro-15-ceto-20-etil-PGF o el compuesto de 13,14-dihidro-15-ceto-17-fenil-18,19,20-trinor-prostaglandina F y su derivado o análogo, o el éster isopropílico de 13,14-dihidro-17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2 α} , el éster isopropílico de 16-(3-trifluorometilfenoxi)-17,18,19,20-tetranor PGF_{2 α} o la N-etilamida de 17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2 α} .

En la presente descripción, el compuesto de PG que es dihidro entre 13 y 14, t ceto(=O) en la posición 15 puede

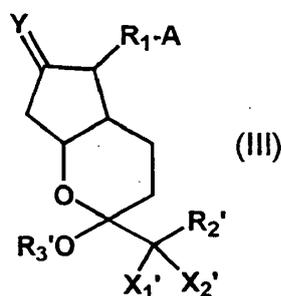
estar en equilibrio ceto-acetal mediante la formación de un hemiacetal entre el hidroxilo de la posición 11 y el ceto de la posición 15.

5 Por ejemplo, se ha revelado que cuando tanto X_1 como X_2 son átomos de halógeno, especialmente átomos de flúor, el compuesto contiene un isómero tautomérico, compuesto bicíclico.

10 Si tales isómeros tautoméricos anteriores están presentes, la proporción de ambos isómeros tautoméricos varía con la estructura de la molécula o la clase de sustituyente presente. Algunas veces, puede estar presente un isómero predominantemente en comparación con el otro. Sin embargo, se debe apreciar que la presente descripción incluye ambos isómeros.

Adicionalmente, los compuestos 15-ceto-PG utilizados en la descripción incluyen el compuesto bicíclico y los análogos o derivados del mismo.

15 El compuesto bicíclico está representado por la fórmula (III)



20 en donde, A es $-CH_2OH$, $-COCH_2OH$, $-COOH$ o un derivado funcional de los mismos;
 X_1' y X_2' son hidrógeno, alquilo inferior, o halógeno;
 Y es



25 en donde R_4' y R_5' son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o hidroxialquilo inferior, en donde R_4' y R_5' no son hidroxilo ni alcoxi inferior al mismo tiempo.

R_1 es un residuo hidrocarbonado alifático inferior o medio bivalente saturado o insaturado, que no está sustituido o está sustituido con halógeno, alquilo, hidroxilo, oxo, arilo o un grupo heterocíclico, y al menos un átomo de carbono del hidrocarburo alifático está opcionalmente sustituido con oxígeno, nitrógeno o azufre; y

30 R_a' es un residuo hidrocarbonado alifático inferior o medio saturado o insaturado, que no está sustituido o está sustituido con halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxi inferior, alcaniloxi inferior, cicloalquilo inferior, cicloalquil-(inferior)oxi, arilo, ariloxi, un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico-oxi; cicloalquilo inferior; cicloalquil-(inferior)oxi; arilo; ariloxi; un grupo heterocíclico; un grupo heterocíclico-oxi. En el residuo hidrocarbonado, al menos un átomo de carbono puede ser sustituido por un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre.

35 R_3' es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, arilo o un grupo heterocíclico.

Mientras los compuestos utilizados en la descripción pueden estar representados por una fórmula o un nombre basados en el tipo ceto con independencia de la presencia o ausencia de isómeros, se debe observar que no se pretende que semejante estructura o nombre excluya el compuesto de tipo acetal.

40 En la presente descripción, se puede utilizar cualquiera de los isómeros, tales como los isómeros individuales, las mezclas de los mismos, o los isómeros ópticos, una mezcla racémica, y otros isómeros estéricos con el mismo fin.

45 Algunos de los compuestos utilizados en la presente descripción se pueden preparar mediante el método descrito en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5.073.569, 5.166.174, 5.221.763, 5.212.324, 5.739.161 y 6.242.485.

Los compuestos PG descritos anteriormente son útiles como agente para el tratamiento de diferentes síntomas en el área oftálmica. Especialmente, son útiles para el tratamiento del glaucoma y/o la hipertensión ocular.

50 El término "composición oftálmica" utilizado en la presente memoria hace referencia a cualquier forma de composición líquida adecuada para la administración tópica en el ojo y la composición líquida puede estar en forma

de una solución, emulsión o suspensión.

El término "tratamiento" o "tratar" utilizados en la presente memoria hacen referencia a cualquier método de control de una afección que incluye la prevención, cura, alivio de la afección, y la detención o alivio del desarrollo de la afección.

En la composición oftálmica de la presente descripción, el compuesto de PG, el ingrediente activo, puede ser cualquiera de los compuestos descritos anteriormente.

La cantidad de compuesto de PG en la composición oftálmica no está limitada con tal que sea suficiente para proporcionar los efectos terapéuticos esperados. Típicamente, la cantidad de compuesto de PG en la composición puede ser de aproximadamente 0,0001-10% p/v, preferiblemente, aproximadamente 0,0001-5% p/v, más preferiblemente aproximadamente 0,001-1% p/v de la composición.

De acuerdo con la presente descripción, "compuesto que aumenta la viscosidad" representa un compuesto polimérico que puede incrementar la viscosidad de un medio acuoso cuando se disuelve o dispersa en el medio. La combinación del compuesto que aumenta la viscosidad y el compuesto de PG tiene una estabilidad excelente y proporciona efectos mayores y de larga duración. El compuesto que aumenta la viscosidad se puede seleccionar preferiblemente del grupo que consiste en polímeros de acrilato, polioles, polímeros de celulosa, polisacáridos y polilactamas. Los ejemplos de los compuestos que aumentan la viscosidad incluyen polímeros de acrilato, o también denominados polímeros de carboxivinilo, tales como carbómeros, por ejemplo CARBOPOL™ 941, 934, 940, 971, 974, 980 y 981, y policarbófilos, por ejemplo NOVEON™ AA-1, CA-1 y CA-2; polioles tales como poli(alcoholes vinílicos), glicerina, polietilenglicoles; polímeros de celulosa tales como metilcelulosa, metiletilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, y carboximetilcelulosa; polisacáridos tales como carragenano, goma de gelano, goma de xantano y goma de algarrobo; poli-lactamas tales como polivinilpirrolidona. Son especialmente preferibles los polímeros de celulosa y los polisacáridos.

Basándose en la necesidad o el propósito del tratamiento, el compuesto que aumenta la viscosidad puede ser opcionalmente una combinación de dos o más de los compuestos descritos anteriormente. Adicionalmente, si se requiere, se pueden mezclar otros compuestos que aumentan la viscosidad con los compuestos que aumentan la viscosidad anteriormente descritos de la presente descripción.

La cantidad del compuesto que aumenta la viscosidad en la presente composición oftálmica puede variar dependiendo de la cantidad de compuesto de PG, o de la clase o el peso molecular del compuesto que aumenta la viscosidad empleado. Generalmente, es suficiente una cantidad de aproximadamente 0,001-30% p/v, preferiblemente aproximadamente 0,01-10% p/v de la composición total para proporcionar el efecto esperado.

La composición oftálmica de la presente invención puede ser manufacturada de una manera convencional, por ejemplo, disolviendo un ingrediente activo en una solución acuosa estéril tal como solución salina fisiológica o solución tamponadora o combinando la composición en polvo con la solución acuosa anterior o agua antes de su uso.

La composición oftálmica de la presente invención puede contener adicionalmente aditivos que se han empleado en composiciones oftálmicas convencionales. Por ejemplo, tampones o agentes isotónicos tales como boratos, monohidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio, cloruro de sodio o manitol; agentes disolventes tales como polisorbato 80 o aceite de ricino polioxietilénhidrogenado 60; conservantes tales como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio o clorobutanol.

La presente composición se puede formular en forma de un producto de tipo dosificación unitaria estéril que no comprende conservantes.

La composición oftálmica de la presente descripción puede comprender solo ingrediente activo o una combinación de dos o más ingredientes activos. Cuando ingredientes plurales están contenidos en la composición, la cantidad de los respectivos ingredientes se puede aumentar o disminuir basándose en su efecto terapéutico o estabilidad.

La composición oftálmica de la presente invención puede comprender un ingrediente farmacéuticamente activo distinto de los anteriores con tal que el ingrediente confiera el objeto de la invención.

La composición de la presente invención, en virtud de la adición del compuesto que aumenta la viscosidad, consigue ejercer una actividad y un efecto más estables del compuesto de prostaglandina, aumenta la continuidad de la actividad y el efecto y logra una intensa ejecución de la actividad y el efecto. Por consiguiente, se espera que la composición oftálmica de la presente invención proporcione un efecto terapéutico mejorado.

Adicionalmente, la composición oftálmica de la presente invención puede proporcionar una mayor conformidad por

parte de los pacientes debido a la frecuencia de administración reducida (p. ej. una vez al día) del compuesto de PG, que puede tener unos efectos secundarios reducidos tales como trastornos de la córnea.

5 La presente invención se explicará con más detalle por medio de los siguientes ejemplos, que se ilustran a modo de ejemplo solamente y no se pretende que limiten nunca el alcance de la presente invención.

Ejemplo de Ensayo

10 Se prepararon composiciones oftálmicas de ensayo que comprendían 0,12% p/v de éster isopropílico de 13,14-dihidro-15-ceto-20-etil-PGF₂α (compuesto de ensayo 1).

Solución de ensayo 1: Rescula™ composición oftálmica (Japón)

Solución de ensayo 2: preparada añadiendo metilcelulosa 400 cP al 1% p/v a la solución de ensayo 1.

15 Solución de ensayo 3: preparada reemplazando el cloruro de sodio contenido en la solución de ensayo 1 como agente isotónico por manitol al 3,5% p/v y añadiendo goma de gelano al 0,3% p/v a la solución.

20 Se utilizaron conejos blancos normales. Se administró la solución de ensayo (30 µL/ojo) a un ojo y se administró vehículo de la solución de ensayo, esto es, la misma solución que la solución de ensayo excepto el compuesto de ensayo 1 al otro ojo del conejo (30 µL/ojo). Se midió la presión intraocular (PIO) de los animales con un tonómetro de aplanación inmediatamente antes y 2, 4 y 6 horas después de la administración. Se calculó el cambio de PIO (ΔPIO) en cada momento de medición con respecto a la medida justo antes de la administración (tiempo 0).

25 Los resultados se muestran en las tablas 1, 2 y 3. Las soluciones de ensayo 2 y 3, que comprendían cierto compuesto de aumento de la viscosidad, mostraron un efecto de disminución de la PIO significativamente más duradero e incrementado que la solución de ensayo 1 que no contenía compuesto de aumento de la viscosidad.

Tabla 1 Cambio en la PIO en conejos blancos normales después de la administración de solución de ensayo 1

		Cambio en la PIO (media ± ET, mmHg)			
Solución de ensayo	n	Tiempo después de la administración (hr)			
		0	2	4	6
Vehículo	8	0,0±0,0	2,8±0,7	1,4±0,9	1,1±0,6
Solución de ensayo 1	8	0,0±0,0	-2,9±0,7**	-2,0±1,0*	-0,1±1,4

**P<0,01, *p<0,05 Comparado con el otro ojo que recibió vehículo (Test t de Student apareado)

30 Tabla 2 Cambio de la PIO en conejos blancos normales después de la administración de solución de ensayo 2

		Cambio de la PIO (media ± ET, mmHg)			
Solución de ensayo	n	Tiempo después de la administración (hr)			
		0	2	4	6
Vehículo	8	0,0±0,0	2,3±0,5	2,0±0,7	2,0±0,8
Solución de ensayo 2	8	0,0±0,0	-3,9±0,7**	-3,3±1,3**	-1,0±1,1*

**P<0,01, *p<0,05 Comparado con el otro ojo que recibió el vehículo (Test t de Student apareado)

Tabla 3 Cambio de la PIO en conejos blancos normales después de la administración de solución de ensayo 3

		Cambio de la PIO (media ± ET, mmHg)			
--	--	--	--	--	--

ES 2 431 640 T3

Solución de ensayo	n	Tiempo después de la administración (hr)			
		0	2	4	6
Vehículo	8	0,0±0,0	1,1±1,0	0,1±0,8	1,3±0,8
Solución de ensayo 3	8	0,0±0,0	-3,4±0,5**	-3,6±0,5**	-2,0±1,0**

**P<0,01, Comparado con el otro ojo que recibió el vehículo (Test t de Student apareado)

Ejemplo de formulación de referencia 1

5 Se mezclaron doce (12) mg de isopropilunoprostona, 50 mg de CARBOPOL™ 940 y 90 mg de polisorbato 80 con 50 ml de agua purificada, se añadió más agua purificada hasta hacer un volumen total de 100 ml, y se disolvió la mezcla para proporcionar la Composición oftálmica 1.

Ejemplo de formulación de referencia 2

10 Se preparó la composición oftálmica 2 de la misma manera que en el Ejemplo de formulación 1 excepto que se añadieron 200 mg de poli(alcohol vinílico) en lugar de CARBOPOL 940.

Ejemplo de formulación de referencia 3

15 Se preparó la composición oftálmica 3 de la misma manera que en el Ejemplo de formulación 1 excepto que se añadieron 150 mg de glicerina en lugar de CARBOPOL 940.

Ejemplo de formulación de referencia 4

20 Se preparó la composición oftálmica 4 de la misma manera que en el Ejemplo de formulación 1 excepto que se añadieron 20 mg de hidroximetilcelulosa en lugar de CARBOPOL 940.

Ejemplo de formulación de referencia 5

25 Se preparó la composición oftálmica 5 de la misma manera que en el Ejemplo de formulación 1 excepto que se añadieron 100 mg de polivinilpirrolidona en lugar de CARBOPOL 940.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición oftálmica para su uso en el tratamiento del glaucoma y/o la hipertensión oftálmica que comprende éster isopropílico de 13,14-dihidro-15-ceto-20-etil-prostaglandina F2 α como único ingrediente activo y un compuesto para aumentar la viscosidad seleccionado del grupo que consiste en metilcelulosa, goma de gelano y goma de xantano.