

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 026**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/215 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.07.2014 PCT/EP2014/064401**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.01.2015 WO15007552**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2014 E 14741229 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 3021870**

54 Título: **Composiciones oftálmicas que contienen un donante de óxido nítrico**

30 Prioridad:

15.07.2013 EP 13176521

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

10.04.2018

73 Titular/es:

**NICOX SCIENCE IRELAND LIMITED (100.0%)
Riverside One Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2, IE**

72 Inventor/es:

**ONGINI, ENNIO;
ALMIRANTE, NICOLETTA;
STORONI, LAURA y
BASTIA, ELENA**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 663 026 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

Composiciones oftálmicas que contienen un donante de óxido nítrico

5 La presente invención se refiere a composiciones que comprenden un éster de alquilo de 4-nitrooxibutan-1-ol como donador de óxido nítrico. Más específicamente, la invención se refiere a composiciones que comprenden éster de alquilo de 4-nitrooxibutan-1-ol como un donante de óxido nítrico y un fármaco oftálmico, útiles para controlar la presión intraocular elevada asociada con glaucoma o hipertensión ocular asociada con otras enfermedades o afecciones.

10 Numerosos trastornos del ojo conducen a un aumento de la presión intraocular (PIO). Por ejemplo, glaucoma, trabeculectomía postquirúrgica o postláser, episodios de hipertensión ocular, trauma, isquemia y terapia con medicamentos antiinflamatorios esteroideos, pueden dar como resultado un aumento de la PIO.

El glaucoma, incluido el glaucoma normotensivo e hipertensivo, es una enfermedad del ojo que se caracteriza por una pérdida progresiva del campo visual debido al daño irreversible del nervio óptico hasta el punto en que, si no se trata, puede dar lugar a una ceguera total. El glaucoma hipertensivo ocurre cuando un desequilibrio en la producción y el drenaje de líquido en el ojo (humor acuoso) aumenta la presión ocular a niveles no saludables.

15 Por el contrario, el glaucoma normotensivo ocurre a pesar de que la presión intraocular se mantiene a niveles razonablemente bajos.

La pérdida del campo visual, en una forma de glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), se asocia con un aumento sostenido de la presión intraocular del ojo enfermo. Además, se cree que la presión intraocular elevada sin pérdida de campo visual es indicativa de las primeras etapas de esta forma de GPAA.

20 El glaucoma normotensivo es una neuropatía óptica progresiva crónica que produce cambios típicos en la cabeza del nervio óptico, defectos en la capa de fibras nerviosas retinianas y defectos característicos en el campo visual. Además, el ángulo de la cámara está abierto y los valores de la PIO dentro de los límites normales estadísticos (inferiores a 22 mmHg) (Lee et al. 1998; para una revisión, véase Hoyng and Kitazawa 2002).

25 Existe evidencia de que el tratamiento del glaucoma normotensivo al reducir la PIO puede retrasar el proceso glaucomatoso. Se necesita una reducción de al menos 30% en la PIO para inducir una mejoría favorable en esta enfermedad.

El glaucoma de ángulo abierto secundario puede ser causado por cualquier variedad de sustancias que bloquean mecánicamente la salida del humor acuoso a través de la red trabecular, lo que resulta en una PIO elevada. Estas sustancias incluyen pigmento, material de exfoliación y glóbulos rojos.

30 Otras patologías pueden conducir a una elevación de la PIO; medicamentos antiinflamatorios esteroideos actualmente utilizados para tratar enfermedades de la mácula, como la degeneración macular relacionada con la edad y el edema macular diabético, y en el tratamiento de la inflamación ocular están asociados con la elevación de la presión intraocular.

35 La presión intraocular elevada también es una complicación postquirúrgica común después de la cirugía ocular como vitrectomía por pars plana, cirugía vitreoretiniana, cirugía de desprendimiento de retina, fotocoagulación panretinal.

40 El tratamiento de glaucoma en la técnica anterior consiste en disminuir la presión intraocular administrando fármacos que reducen la producción de humor acuoso dentro del ojo o aumentan el drenaje de fluidos, tales como betabloqueadores, α -agonistas, agentes colinérgicos, inhibidores de anhidrasa carbónica, análogos de prostaglandinas. Sin embargo, varios efectos secundarios están asociados con los medicamentos utilizados convencionalmente para tratar el glaucoma.

Los betabloqueadores muestran efectos secundarios pulmonares graves, depresión, fatiga, confusión, impotencia, pérdida de cabello, insuficiencia cardíaca y bradicardia.

Los α -agonistas tienen una incidencia bastante alta de reacciones alérgicas o tóxicas.

Los agentes colinérgicos (mióticos) pueden causar efectos secundarios visuales.

45 Los efectos secundarios asociados con los inhibidores de la anhidrasa carbónica incluyen fatiga, anorexia, depresión, parestesias y anormalidades electrolíticas en suero (The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, Seventeenth Edition, M. H. Beers and R. Berkow Editors, Sec. 8, Ch. 100).

50 Finalmente, los análogos de la prostaglandina (bimatoprost, latanoprost, travoprost, tafluprost y unoprostone isopropilo) utilizados en el tratamiento del glaucoma pueden producir efectos secundarios oculares, como aumento de la pigmentación del iris, irritación ocular, hiperemia conjuntival, iritis, uveítis y edema macular (Martindale, Thirty-third edition, por ejemplo, 1445).

Se sabe que en el ojo, el óxido nítrico (NO) tiene un papel importante en ciertos procesos fisiológicos, por ejemplo, regulación de la dinámica del humor acuoso, tono vascular, neurotransmisión retiniana, fototransducción y respuestas inmunológicas oculares. Por el contrario, el exceso de formación de NO está involucrado en los procesos de degeneración en el ojo.

5 La patente de Estados Unidos 4,590,207 describe una solución oftálmica que contiene mononitrato de isosorbida como ingrediente activo para tratar y/o prevenir la hipertensión intraocular y el glaucoma.

La solicitud de patente de Estados Unidos 2002/0168424 describe el uso de una mezcla de un donador de óxido nítrico (NO) tal como nitrovasodilatadores como minoxidil, nitroglicerina, L-arginina, dinitrato de isosorbida o nitroprusiato, y un inhibidor específico de la 3',5'-monofosfato de guanosina cíclica (cGMP) fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) como el citrato de sildenafil para tratar el glaucoma o la hipertensión ocular.

10 Las combinaciones descritas promueven la relajación vascular sistémica, mejoran el flujo sanguíneo al nervio óptico, la dilatación de la red trabecular, el canal de Schlemm y los canales del canal de salida uveoescleral, mejoran el drenaje del humor acuoso y reducen la presión intraocular (PIO) en el ojo de mamíferos.

15 Los nitratos orgánicos se han utilizado durante más de un siglo en el tratamiento de enfermedades cardíacas; sin embargo, se sabe que los nitratos orgánicos clásicos utilizados en terapia, como el trinitrato de glicerol, el dinitrato de isosorbida o el mononitrato de isosorbida, experimentan tolerancia y pierden su actividad al repetirse su administración. La tolerancia al nitrato se desarrolla a pesar de una elevación en la concentración plasmática del fármaco que refleja una disminución en la sensibilidad vascular a niveles previamente terapéuticos. También se informa que en modelos animales, la nitroglicerina mostró una disminución de la respuesta ocular después de la administración crónica. J Pharmacol Exp. Ther. 1992; 260: 956-65.

20 El documento WO2009/000723 describe ésteres de alquilo de 4-nitrooxibutan-1-ol como intermedios de la preparación industrial de 4-nitrooxibutan-1-ol que es un intermedio clave para la síntesis de un derivado de naproxeno que libera NO conocido que es éster 4-nitrooxibutílico del ácido 2-(S)-(6-metoxi-2-naftil)-propanoico. El documento US20100099729 describe varios usos terapéuticos de donantes de NO, siendo el glaucoma uno de estos. Aunque la técnica anterior ha proporcionado información sobre los efectos terapéuticos potenciales de NO y/o algunos compuestos donantes de NO, también sugiere que la producción excesiva de NO puede tener efectos adversos sobre los tejidos oculares.

En base a la técnica anterior, es difícil proporcionar compuestos donantes de óxido nítrico útiles para composiciones oftálmicas.

30 Por lo tanto, el problema técnico que subyace a la presente invención es proporcionar composiciones oftálmicas eficaces para tratar y/o prevenir la hipertensión ocular que tengan efectos secundarios reducidos y una mayor conformidad del paciente.

35 La presente invención proporciona donantes de óxido nítrico de ésteres de alquilo de 4-nitrooxibutan-1-ol para uso en la reducción de la presión intraocular y adecuado para usar como parte de composiciones oftálmicas. En particular, la aplicación tópica de composiciones oftálmicas que comprenden estos donantes de óxido nítrico de ésteres de alquilo de 4-nitrooxibutan-1-ol da como resultado una reducción de PIO significativa. Dado que los donantes de óxido nítrico de ésteres de alquilo de 4-nitrooxibutan-1-ol tienen una actividad de disminución de la presión ocular en bajas dosis, la combinación de estos ésteres de alquilo de 4-nitrooxibutan-1-ol y fármacos oftálmicos conocidos, puede usarse para el tratamiento de diversas enfermedades y condiciones en las que se desea disminuir la presión ocular, por ejemplo, glaucoma, hipertensión ocular y otras afecciones que acompañan al aumento de la presión ocular. La composición oftálmica que incluye un donador de óxido nítrico de ésteres de alquilo de 4-nitrooxibutan-1-ol y un fármaco oftálmico tiene la ventaja de que tiene una acción hipotensora ocular sinérgica incrementada, por lo que el fármaco oftálmico puede usarse a una concentración reducida disminuyendo o eliminando problemas efectos secundarios, mientras que el efecto combinado sobre la reducción de la presión intraocular se mantiene en el rango terapéuticamente útil.

El uso de estas combinaciones tiene la ventaja adicional de reducir la presión intraocular a través de dos mecanismos diferentes.

La presente invención se refiere a composiciones que comprenden

(A) un donador de óxido nítrico de la siguiente fórmula (I) o un estereoisómeros del mismo:



en donde R es una cadena alquilo lineal o ramificada (C₃-C₅), y

(B) un fármaco oftálmico seleccionado de uno de los siguientes grupos: agonistas alfaadrenérgicos, betabloqueadores, inhibidores de anhidrasa carbónica, análogos de prostaglandinas, agonistas colinérgicos, antiinflamatorios no esteroideos y fármacos antiinflamatorios esteroideos.

La cadena de alquilo (C₃-C₅) lineal o ramificada puede ser, por ejemplo, propilo, iso-propilo, butilo, sec-butilo, tert-butilo, preferiblemente butilo.

Una realización preferida de la invención proporciona composiciones que comprenden:

(A) un donante de óxido nítrico de fórmula (I) que es



y

(B) un fármaco oftálmico seleccionado de uno de los siguientes grupos: agonistas alfaadrenérgicos, betabloqueadores, inhibidores de anhidrasa carbónica, análogos de prostaglandinas, agonistas colinérgicos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos y fármacos antiinflamatorios esteroideos.

10 Otra realización de la invención proporciona composiciones que comprenden:

(A) un donador de óxido nítrico de fórmula (I) como se definió anteriormente o estereoisómeros del mismo; y

(B) un inhibidor de la anhidrasa carbónica seleccionado de dorzolamida, brinzolamida.

Otra realización de la invención proporciona composiciones que comprenden:

15 (A) un donador de óxido nítrico de fórmula (I) como se definió anteriormente o estereoisómeros del mismo; y

(B) un betabloqueador seleccionado de timolol, carteolol, betaxolol, levobunolol o metipranolol, preferiblemente timolol o levobunolol.

Otra realización de la invención proporciona composiciones que comprenden:

(A) un donador de óxido nítrico de fórmula (I) como se definió anteriormente o estereoisómeros de los mismos; y

20 (B) un agonista alfaadrenérgico seleccionado entre brimonidina, apraclonidina, epinefrina o dipivefrina, preferiblemente brimonidina o apraclonidina.

Otra realización de la invención proporciona composiciones que comprenden:

(A) un donador de óxido nítrico de fórmula (I) como se definió anteriormente o estereoisómeros del mismo; y

25 (B) un análogo de prostaglandina seleccionado de bimatoprost, latanoprost, travoprost, unoprostona isopropilo y tafluprost.

Otra realización de la invención proporciona composiciones que comprenden:

(A) un donador de óxido nítrico de fórmula (I) como se definió anteriormente o estereoisómeros del mismo, y

(B) un agonista colinérgico seleccionado de pilocarpina, carbacol y ecotiofato.

Otra realización de la invención proporciona composiciones que comprenden:

30 (A) un donador de óxido nítrico de fórmula (I) como se definió anteriormente o estereoisómeros del mismo, y

(B) un fármaco antiinflamatorio no esteroideo seleccionado de bromfenaco, flurbiprofeno, naproxeno y ketoprofeno.

Otra realización de la invención proporciona composiciones que comprenden:

(A) un donador de óxido nítrico de fórmula (I) como se definió anteriormente o estereoisómeros del mismo y

35 (B) un fármaco antiinflamatorio esteroideo seleccionado entre dexametasona, acetónido fluocinolona, acetónido triamcinolona, budesonida y prednisolona.

Otra realización preferida de la invención proporciona composiciones que comprenden:

(A) un donador de óxido nítrico de fórmula (Ia) como se definió anteriormente; y

(B) un inhibidor de la anhidrasa carbónica seleccionado de dorzolamida, brinzolamida.

40 Otra realización preferida de la invención proporciona composiciones que comprenden:

(A) un donador de óxido nítrico de fórmula (Ia) como se definió anteriormente; y

(B) un betabloqueador seleccionado de timolol, carteolol, betaxolol, levobunolol o metipranolol, preferiblemente timolol o levobunolol.

Otra realización preferida de la invención proporciona composiciones que comprenden:

5 (A) un donador de óxido nítrico de fórmula (Ia) como se definió anteriormente; y

(B) un agonista alfaadrenérgico seleccionado entre brimonidina, apraclonidina, epinefrina o dipivefrina, preferiblemente brimonidina o apraclonidina.

Otra realización preferida de la invención proporciona composiciones que comprenden:

(A) un donador de óxido nítrico de fórmula (Ia) como se definió anteriormente; y

10 (B) un análogo de prostaglandina seleccionado de bimatoprost, latanoprost, travoprost, unoprostona isopropilo o tafluprost.

Otra realización preferida de la invención proporciona composiciones que comprenden:

(A) un donador de óxido nítrico de fórmula (Ia) como se definió anteriormente; y

(B) un agonista colinérgico seleccionado entre pilocarpina, carbacol o ecotiofato.

15 Otra realización preferida de la invención proporciona composiciones que comprenden:

(A) un donador de óxido nítrico de fórmula (Ia) como se definió anteriormente; y

(B) un fármaco antiinflamatorio no esteroideo seleccionado de bromfenaco, flurbiprofeno, naproxeno y ketoprofeno.

Otra realización preferida de la invención proporciona composiciones que comprenden:

20 (A) un donador de óxido nítrico de fórmula (Ia) como se definió anteriormente; y

(B) un fármaco antiinflamatorio esteroideo seleccionado entre dexametasona, fluocinolona acetónida, triamcinolona acetónida, budesonida y prednisolona.

Una realización más preferida de la invención proporciona composiciones que comprenden:

(A) un donador de óxido nítrico de fórmula (Ia) como se definió anteriormente; y

25 (B) un fármaco oftálmico seleccionado entre bimatoprost, latanoprost, travoprost, tafluprost, unoprostona isopropilo, apraclonidina, bromonidina, timolol, levobunolol, dorzolamida o brinzolamida.

Otra realización de la invención proporciona composiciones que comprenden

(A) un donador de óxido nítrico de fórmula (I) como se definió anteriormente o estereoisómeros del mismo; y

30 (B) un fármaco oftálmico seleccionado de uno de los siguientes grupos: agonistas alfaadrenérgicos, betabloqueadores, inhibidores de anhidrasa carbónica, análogos de prostaglandinas, agonistas colinérgicos, antiinflamatorios no esteroideos o antiinflamatorios esteroideos, para su uso en el control presión intraocular elevada asociada con glaucoma e hipertensión ocular asociada con otras enfermedades o afecciones.

Otra realización de la invención proporciona composiciones que comprenden:

35 (A) un donador de óxido nítrico de fórmula (I) como se definió anteriormente o estereoisómeros del mismo; y

(B) un fármaco oftálmico seleccionado de uno de los siguientes grupos: agonistas alfaadrenérgicos, betabloqueadores, inhibidores de anhidrasa carbónica, análogos de prostaglandinas, agonistas colinérgicos, antiinflamatorios no esteroideos o antiinflamatorios esteroideos para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de glaucoma hipertensivo, glaucoma normotensivo, glaucoma secundario, glaucoma neovascular e hipertensión ocular.

40 Otra realización de la invención proporciona composiciones que comprenden:

(A) un donador de óxido nítrico de fórmula (I) como se definió anteriormente o estereoisómeros del mismo; y

- 5 (B) un fármaco oftálmico seleccionado de uno de los siguientes grupos: agonistas alfaadrenérgicos, betabloqueadores, inhibidores de anhidrasa carbónica, análogos de prostaglandinas, agonistas colinérgicos, antiinflamatorios no esteroideos o antiinflamatorios esteroideos para su uso en el tratamiento de alta presión intraocular como resultado de edema orbitario, isquemia, lesiones traumáticas, complicaciones postquirúrgicas, inflamación intraocular, bloqueo pupilar o causas idiopáticas.
- Otra realización de la invención proporciona composiciones que comprenden
- (A) un donador de óxido nítrico de fórmula (I) como se definió anteriormente o estereoisómeros del mismo; y
- 10 (B) un fármaco oftálmico seleccionado de antiinflamatorios no esteroideos o fármacos antiinflamatorios esteroideos para uso en el tratamiento o profilaxis de degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, oclusión de la vena retiniana, degeneración macular, enfermedad retiniana inflamatoria y uveitis.
- Otra realización preferida de la invención proporciona las composiciones que comprenden:
- (A) un donador de óxido nítrico de fórmula (Ia) como se definió anteriormente o estereoisómeros del mismo; y
- 15 (B) un fármaco oftálmico seleccionado de uno de los siguientes grupos: agonistas alfaadrenérgicos, betabloqueadores, inhibidores de anhidrasa carbónica, análogos de prostaglandinas, agonistas colinérgicos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos y fármacos antiinflamatorios esteroideos, para su uso en controlar la presión intraocular elevada asociada con el glaucoma y la hipertensión ocular asociada con otras enfermedades o afecciones.
- Otra realización preferida de la invención proporciona las composiciones que comprenden:
- (A) un donador de óxido nítrico de fórmula (Ia) como se definió anteriormente; y
- 20 (B) un fármaco oftálmico seleccionado de uno de los siguientes grupos: agonistas alfaadrenérgicos, betabloqueadores, inhibidores de la anhidrasa carbónica, análogos de prostaglandinas, agonistas colinérgicos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o fármacos antiinflamatorios esteroideos, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis del glaucoma hipertensivo, el glaucoma normotensivo, el glaucoma secundario, el glaucoma neovascular e hipertensión ocular.
- 25 Otra realización preferida de la invención proporciona las composiciones que comprenden:
- (A) un donador de óxido nítrico de fórmula (Ia) como se definió anteriormente; y
- (B) un fármaco oftálmico seleccionado de uno de los siguientes grupos: agonistas alfaadrenérgicos, betabloqueadores, inhibidores de anhidrasa carbónica, análogos de prostaglandinas, agonistas colinérgicos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos y fármacos antiinflamatorios esteroideos, para su uso en el tratamiento de
- 30 la presión intraocular alta resultante de edema orbitario, isquemia, lesiones traumáticas, complicaciones postquirúrgicas, inflamación intraocular, bloqueo pupilar o causas idiopáticas.
- Otra realización preferida de la invención proporciona las composiciones que comprenden:
- (A) un donador de óxido nítrico de fórmula (Ia) como se definió anteriormente; y
- 35 (B) un fármaco oftálmico seleccionado entre fármacos antiinflamatorios no esteroideos o antiinflamatorios esteroideos, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, oclusión venosa retiniana, degeneración macular, enfermedad retiniana inflamatoria y uveitis.
- Otra realización de la invención proporciona un donador de óxido nítrico de fórmula (I) como se definió anteriormente o estereoisómeros del mismo para su uso en el control de la presión intraocular elevada asociada con el glaucoma y la hipertensión ocular asociada con otras enfermedades o afecciones.
- 40 Otra realización preferida de la invención proporciona un donador de óxido nítrico de fórmula (Ia) como se definió anteriormente para su uso en el control de la presión intraocular elevada asociada con el glaucoma y la hipertensión ocular asociada con otras enfermedades o afecciones.
- Otra realización preferida de la invención proporciona un donador de óxido nítrico de fórmula (Ia) como se definió anteriormente para uso en el tratamiento de glaucoma hipertensivo, glaucoma normotensivo, glaucoma secundario,
- 45 glaucoma neovascular e hipertensión ocular.
- Otra realización preferida de la invención proporciona un donador de óxido nítrico de fórmula (Ia) como se definió anteriormente para usar en el tratamiento o profilaxis de la degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, oclusión de vena retiniana, degeneración macular, enfermedad retiniana inflamatoria y uveitis.

Otra realización preferida de la invención proporciona un donador de óxido nítrico de fórmula (Ia) como se definió anteriormente para su uso en el tratamiento de la presión intraocular alta resultante de edema orbital, isquemia, lesiones traumáticas, complicaciones postquirúrgicas, inflamación intraocular, bloqueo pupilar o causas idiopáticas.

5 Otra realización de la presente invención proporciona una formulación farmacéutica para administración tópica, periocular o intraocular que comprende al menos un donante de óxido nítrico de fórmula (I) y al menos un excipiente oftálmicamente aceptable y/o un vehículo oftálmicamente aceptable.

Otra realización de la presente invención proporciona una formulación farmacéutica para administración tópica, periocular o intraocular que comprende el donador de óxido nítrico de fórmula (Ia) como se definió anteriormente y al menos un excipiente oftálmicamente aceptable y/o vehículo oftálmicamente aceptable.

10 Otra realización de la presente invención proporciona una formulación farmacéutica para administración tópica, periocular o intraocular que comprende las composiciones de la invención y al menos un componente oftálmicamente aceptable y/o vehículo oftálmicamente aceptable.

15 La vía de administración preferida de las composiciones de la invención es tópica o intravítrea. Los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden administrar como soluciones, suspensiones, emulsiones o dispersiones para uso tópico o como gotas oculares tópicas, lágrimas en gel.

20 Las composiciones para uso en la presente invención también se pueden administrar mediante administración periocular, y se pueden formular en soluciones o suspensiones para administración periocular. Las formulaciones útiles para la administración periocular generalmente serán formulaciones para inyección periocular o soluciones para irrigación quirúrgica. La administración periocular se refiere a la administración a tejidos cercanos al ojo, como la administración a los tejidos o espacios que rodean el globo ocular y dentro de la órbita. La administración periocular puede realizarse por inyección, depósito o cualquier otro modo de colocación.

Los compuestos y las composiciones de las composiciones de la presente invención se pueden formular en soluciones o suspensiones para administración intraocular. Las composiciones útiles para la administración intraocular generalmente serán composiciones de inyección intraocular o soluciones de irrigación quirúrgicas.

25 Un componente "oftálmicamente aceptable" se refiere a un componente que no causará ningún daño ocular significativo o incomodidad ocular a la concentración deseada y durante el tiempo de uso previsto. Los solubilizantes y estabilizantes no deben ser reactivos. Un "vehículo oftálmicamente aceptable" se refiere a cualquier sustancia o combinación de sustancias que no son reactivas con los compuestos y adecuadas para la administración a un paciente.

30 Los donantes de óxido nítrico de la presente invención generalmente estarán contenidos en las composiciones tópicas, perioculares o intraoculares y las formulaciones farmacéuticas contempladas aquí en una cantidad de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 10.0% en peso/volumen. Las concentraciones preferidas variarán de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 5.0% p/v.

35 El fármaco oftálmico generalmente estará contenido en las composiciones tópicas, perioculares o intraoculares y las formulaciones farmacéuticas contempladas aquí en una cantidad de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 10.0% en peso/volumen. Las concentraciones preferidas variarán de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 5.0% p v.

Síntesis general

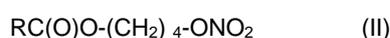
Los donantes de NO de fórmula (I) pueden prepararse mediante

40 etapa a) hacer reaccionar un exceso de 1,4-butanodiol con un ácido de fórmula R-C(O)OH en donde R es una cadena alquilo lineal o ramificada (C₃-C₅), preferiblemente R es una cadena alquilo lineal C₃, en presencia de un catalizador ácido y en un disolvente apolar alifático, seguido de separación selectiva de 1,4-butanodiol monoéster de fórmula (I)



45 donde R es como se definió anteriormente, a partir de la mezcla de reacción;

etapa b) nitración de 1,4-butanodiol monoéster con una mezcla de H₂SO₄ conc. y HNO₃ conc., o una mezcla de ácido nítrico y ácido acético o anhídrido acético, seguido del aislamiento del monoéster de 4-nitrooxibutan-1-ol de fórmula (II),



50 donde R es como se definió anteriormente;

Ejemplo de Referencia 1

Preparación de butirato de 4-nitrooxibutan-1-ol (compuesto (Ia))

Etapa a) Preparación del monobutirato de 1,4-butanodiol

5 Se mezclaron monohidrato de ácido toluenosulfónico (2.12 g, 11.1 mmol), ácido butírico (368 mL, 4.00 mol) 1,4-butanodiol (1067 mL, 12.00 mol) y *n*-octano (750 mL) en un recipiente de reacción de 2.5 L y la emulsión resultante se agitó vigorosamente a reflujo durante 1 hora, durante lo cual el agua formada se eliminó mediante destilación azeotrópica del azeótropo de *n*-octano-agua. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y la capa de octano se separó de la capa de butanodiol que contenía el producto y la última fase se extrajo cuatro veces con éter de petróleo 80/110 (300 mL para cada extracción). La capa de butanodiol así obtenida se extrajo tres veces con diclorometano (500 mL para cada extracción) y después de la separación de fases, las capas de diclorometano se combinaron y se lavaron cuatro veces con agua (200 mL para cada extracción). La eliminación del diclorometano por destilación y secado del residuo utilizando una temperatura de camisa de 70°C proporcionó 499 g (78%) del compuesto del título con una pureza cromatográfica de 99.1% (cromatografía de gases) y un contenido de agua de 0.27%. Este se usó sin tratamiento adicional en la síntesis de butirato de 4-nitrooxibutan-1-ol.

Etapa b) Preparación de butirato de 4-nitrooxibutan-1-ol (compuesto (Ia)).

15 Se mezclaron ácido sulfúrico (96%, 285 mL, 5.13 mol) y diclorometano (100 mL) y la mezcla se enfrió con agitación a -15°C. Se añadió ácido nítrico (98-99%, 2.9 mL, 0.069 mol) a la mezcla con agitación. Luego se añadió otra porción de ácido nítrico (98-99%, 26.0 mL, 0.618 mol) en paralelo con el monobutirato de 1,4-butanodiol obtenido anteriormente (103 mL, 0.624 mol) a una velocidad tal que la temperatura interna se mantuvo por debajo -5°C lo que tomó 90 minutos. No debe excederse una temperatura interna de +5°C por razones de estabilidad. Inmediatamente después de finalizar la adición, la mezcla cruda completa se vertió en una mezcla de hielo y agua (2.25 kg) con agitación eficiente manteniendo la temperatura interna por debajo de + 5°C. Se suspendió la agitación y las fases se dejaron separar. La capa de diclorometano se guardó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (400 mL). La separación de fases fue seguida por el lavado de las capas de diclorometano combinadas con solución de bicarbonato de sodio acuoso al 8% (150 mL) y agua (porciones de 150 mL) a pH 7-8. La eliminación del diclorometano por destilación al vacío a una temperatura de camisa por debajo de +40°C (importante por razones de seguridad térmica) dio 98.5 g (73% de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido. La pureza según GC fue del 95%.

¹H RMN (CDCl₃) δ 4.50 (t, J = 6 Hz, 2 H), 4.13 (t, J = 6 Hz, 2 H), 2.30 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 1.72-1.92 (m, 4 H), 1.67 (ciclo, J = 7.4 Hz, 2 H), 4.50 (t, J = 7.4 Hz, 3 H);

30 ¹³C RMN (CDCl₃) δ 173.9, 73.1, 63.6, 36.4, 25.3, 24.0, 18.8, 14.0;

IR 1732 (C = O), 1623, 1278 cm⁻¹.

Ejemplo 2: Actividad de disminución de la presión intraocular (PIO) en aumento de PIO inducido por solución salina hipertónica en conejos

35 La actividad de disminución de la presión intraocular (PIO) del compuesto (Ia) (Ejemplo 1) se evaluó en un modelo animal de PIO elevada.

En los experimentos se usaron conejos blancos adultos de Nueva Zelandia que pesaban 1.8-2.0 kg.

40 La PIO se midió utilizando un Tono-Pen XL antes de la inyección de solución salina hipertónica (basal) y a los 30, 60, 120 y 240 minutos a partir de entonces. Se instiló vehículo (5% de cremophor-EL; DMSO al 0.3%; 0.2mg/mL de bac en PBS pH 6.0) o compuesto (Ia) disuelto en el vehículo en diferentes concentraciones (0.1%, 0.3% y 1%) en forma de gotas para los ojos inmediatamente después de la inyección de solución salina hipertónica. Los ojos fueron asignados aleatoriamente a diferentes grupos de tratamiento. Se instiló vehículo o compuesto (Ia) directamente en la bolsa de la conjuntiva a las dosis deseadas. Se instiló una gota de hidrocloreuro de oxibuprocaina al 0.4% (Novesine, Sandoz) en cada ojo inmediatamente antes de cada conjunto de mediciones de presión.

45 Los resultados se presentan en la Tabla, en la que la actividad hipotensora ocular del compuesto (Ia) a diferente se expresa como cambio de la PIO (a los 60 y 120 minutos después de la administración tópica) versus vehículo y frente a la PIO en la inyección basal antes de la solución salina hipertónica.

Cambio de PIO		
Tratamiento	60 minutos	120 minutos
Compuesto (Ia) 1%		

ES 2 663 026 T3

Cambio de PIO		
Tratamiento	60 minutos	120 minutos
	-21.1±4.5	-15.1±2.3
Compuesto (Ia) 0.3%	-16.5±3.8	-9±2.1
Compuesto (Ia) 0.1%	-10.3±0.3	-5±1.8

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende

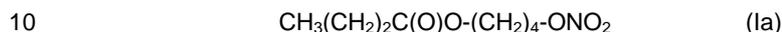
(A) un donador de óxido nítrico de fórmula (I) o estereoisómeros del mismo:



5 en donde R es una cadena alquilo lineal o ramificada (C₃-C₅), y

(B) un fármaco oftálmico seleccionado de uno de los siguientes grupos: agonistas alfaadrenérgicos, betabloqueadores, inhibidores de anhidrasa carbónica, análogos de prostaglandinas, agonistas colinérgicos, antiinflamatorios no esteroideos y fármacos antiinflamatorios esteroideos.

2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el donador de óxido nítrico de fórmula (I) es



3. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que el inhibidor de anhidrasa carbónica se selecciona de dorzolamida, brinzolamida.

15 4. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que el betabloqueador se selecciona de timolol, carteolol, betaxolol, levobunolol o metipranolol.

5. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que el agonista alfaadrenérgico se selecciona de brimonidina, apraclonidina, epinefrina o dipivefrina.

6. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que el análogo de prostaglandina se selecciona de bimatoprost, latanoprost, travoprost, unoprostone isopropilo o tafluprost.

20 7. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que el agonista colinérgico se selecciona de pilocarpina, carbacol o ecotiofato.

8. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que el fármaco antiinflamatorio no esteroideo se selecciona de bromfenaco, flurbiprofeno, naproxeno o ketoprofeno.

25 9. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que el fármaco antiinflamatorio esteroideo se selecciona entre dexametasona, acetónido fluocinolona, acetónido triamcinolona, budesonida o prednisolona.

10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el fármaco oftálmico se selecciona de bimatoprost, latanoprost, travoprost, tafluprost, unoprostone isopropilo, apraclonidina, bromonidina, timolol, levobunolol, dorzolamida o brinzolamida.

11. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso como medicamento.

30 12. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en el tratamiento de presión intraocular elevada asociada con glaucoma e hipertensión ocular asociada con otras enfermedades oculares.

13. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en el tratamiento de glaucoma hipertensivo, glaucoma normotensivo, glaucoma secundario, glaucoma neovascular e hipertensión ocular.

35 14. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en el tratamiento de alta presión intraocular que resulta de edema orbital, isquemia, lesiones traumáticas, complicaciones postquirúrgicas, inflamación intraocular, bloqueo pupilar y causas idiopáticas.

40 15. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9 para uso en el tratamiento o la profilaxis de la degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, oclusión de la vena retiniana, degeneración macular, enfermedad retiniana inflamatoria y uveítis.

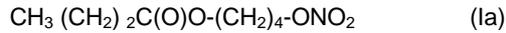
16. Formulación farmacéutica que comprende una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10 y al menos un excipiente oftálmicamente aceptable.

17. Un donador de óxido nítrico de fórmula (I) o estereoisómeros del mismo:



45 en donde R es una cadena alquilo lineal o ramificada (C₃-C₅), para uso como medicamento.

18. El donador de óxido nítrico de fórmula (Ia)



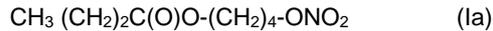
para usar como un medicamento.

19. El donador de óxido nítrico de fórmula (Ia)

5 $\text{CH}_3 (\text{CH}_2)_2 \text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{CH}_2)_4-\text{ONO}_2 \quad (\text{Ia})$

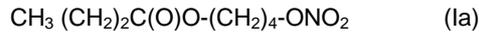
para uso en el tratamiento de glaucoma hipertensivo, glaucoma normotensivo, glaucoma secundario, glaucoma neovascular e hipertensión ocular.

20. El donador de óxido nítrico de fórmula (Ia)



10 para uso en el tratamiento de la presión intraocular alta resultante de edema orbital, isquemia, lesiones traumáticas, complicaciones postquirúrgicas, inflamación intraocular, bloqueo pupilar y causas idiopáticas.

21. El donador de óxido nítrico de fórmula (Ia)



15 para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, oclusión de la vena retiniana, degeneración macular, enfermedad retiniana inflamatoria y uveítis.

22. Formulación farmacéutica que comprende el donador de óxido nítrico de fórmula (Ia) y al menos un vehículo oftálmicamente aceptable y/o excipiente oftálmicamente aceptable.