

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2007.01.23	(73) Titular(es): SUCAMPO AG	
(30) Prioridade(s): 2006.01.24 US 761360 P	GRABEN 5 6300 ZUG	CH
(43) Data de publicação do pedido: 2008.10.15	R-TECH UENO, LTD.	JP
(45) Data e BPI da concessão: 2012.08.15 227/2012	(72) Inventor(es): RYUJI UENO	US
	YUKIKO HASHITERA	JP
	RYU HIRATA	JP
	YASUHIRO HARADA	JP
	(74) Mandatário: ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO	
	RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÃO EM CÁPSULA DE GELATINA MOLE**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO DIVULGA UMA FORMULAÇÃO EM CÁPSULA DE GELATINA MOLE DE UM COMPOSTO 15-CETO-PROSTAGLANDINA, A QUAL COMPREENDE: UM INVÓLUCRO DE CÁPSULA DE GELATINA MOLE COMPREENDENDO GELATINA E ÁLCOOL DE AÇÚCAR COMO UM PLASTICIZANTE, E UMA MISTURA COMPREENDENDO UM COMPOSTO 15-CETO-PROSTAGLANDINA E UM VEÍCULO FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL QUE É CHEIO NO INVÓLUCRO. AO ENCAPSULAR O COMPOSTO 15-CETO-PROSTAGLANDINA NO INVÓLUCRO DE CÁPSULA DE GELATINA MOLE ESPECIFICADO, A ESTABILIDADE DO COMPOSTO É SIGNIFICATIVAMENTE MELHORADA.

RESUMO

"FORMULAÇÃO EM CÁPSULA DE GELATINA MOLE"

A presente invenção divulga uma formulação em cápsula de gelatina mole de um composto 15-ceto-prostaglandina, a qual compreende: um invólucro de cápsula de gelatina mole compreendendo gelatina e álcool de açúcar como um plasticizante, e uma mistura compreendendo um composto 15-ceto-prostaglandina e um veículo farmacêuticamente aceitável que é cheio no invólucro. Ao encapsular o composto 15-ceto-prostaglandina no invólucro de cápsula de gelatina mole especificado, a estabilidade do composto é significativamente melhorada.

DESCRIÇÃO

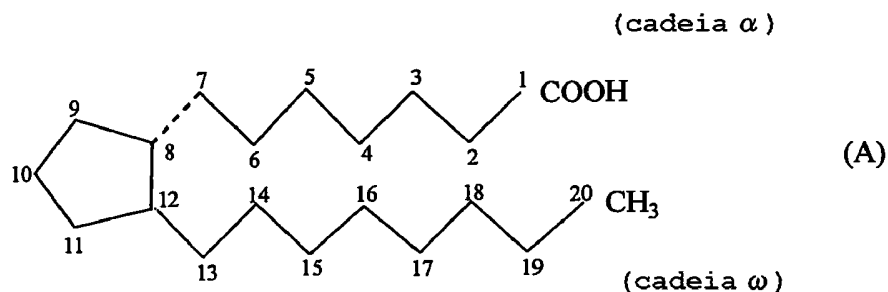
"FORMULAÇÃO EM CÁPSULA DE GELATINA MOLE"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a uma formulação em cápsula de gelatina mole de um composto 15-ceto-prostaglandina terapeuticamente eficaz.

ANTECEDENTES DA TÉCNICA

As prostaglandinas (aqui a seguir referidas como PG) são membros da classe dos ácidos carboxílicos orgânicos, que estão contidos em tecidos ou órgãos de humano e outros mamíferos, e apresentam uma vasta gama de actividades fisiológicas. As PG encontradas na natureza (PG primárias) têm, como uma propriedade estrutural geral das mesmas, um esqueleto de ácido prostanóico, como apresentado na fórmula (A):



Por outro lado, alguns análogos sintéticos têm esqueletos modificados. As PG primárias estão classificadas em PGA, PGB, PGC, PGD, PGE, PGF, PGG, PGH, PGI e PGJ, com base na propriedade estrutural da unidade anelar de cinco membros, e ainda classificadas nos três tipos seguintes pelo número e posição da ligação insaturada na unidade da cadeia carbonada.

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

Tipo 2 (subscrito 2): 5,6- e 13,14-di-insaturado-15-OH

Tipo 3 (subscrito 3): 5,6-, 13,14- e 17,18-tri-insaturado-15-OH.

Além disso, as PGF são classificadas com base na configuração do grupo hidroxilo na posição 9 em tipo α (em que o grupo hidroxilo é da configuração α) e tipo β (em que o grupo hidroxilo é da configuração β).

Além disso, algumas 15-ceto-PG (PG tendo um grupo oxo na posição 15 em vez do grupo hidroxilo) e as 13,14-di-hidro-15-ceto-PG têm sido conhecidas como substâncias naturalmente produzidas por ações enzimáticas durante o metabolismo das PG primárias e têm algum efeito terapêutico. As 15-ceto-PG foram divulgadas nos documentos USP N° 5073569, 5534547, 5225439, 5166174, 5428062, 5380709, 5886034, 6265440, 5106869, 5221763, 5591887, 5770759 e 5739161.

Por exemplo, os compostos 15-ceto-16-halogéneo de prostaglandina são úteis como catárticos (USP N° 5317032). Para tratar doenças gastro-intestinais, o agente é formulado, de um modo preferido, como uma forma de dosagem administrável por

via oral. Em geral, os compostos de PG são menos solúveis em água e tornam-se significativamente instáveis na presença de água. Uma formulação capsulada compreende um composto 15-ceto-16-halogéneo de PG e um solvente que pode manter a estabilidade do composto, tal como tinha sido proposto glicérido (documentos WO01/027099 (USP6583174)).

O invólucro elástico de uma cápsula de gelatina mole, em geral, inclui um plasticizante, além de gelatina. Exemplos de plasticizantes incluem glicerina, propilenoglicol, sorbitol, maltitol, solução alcoólica de açúcar derivada de amido de milho (Anidrisorb™, Polysorb™), *i. e.*, uma mistura de sorbitol, sorbitano, manitol e hidrolisado de amido hidrogenado, xarope de amido de maltose hidrogenado, *i. e.*, uma mistura de maltitol, sorbitol e álcool de oligossacárido.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Um objectivo da presente invenção é proporcionar uma forma de dosagem administrável por via oral de um composto 15-ceto-prostaglandina, que tem uma excelente estabilidade de armazenamento.

Consequentemente, o presente pedido proporciona uma formulação em cápsula de gelatina mole de um composto 15-ceto-prostaglandina, a qual compreende:

um invólucro de cápsula de gelatina mole compreendendo gelatina e um álcool de açúcar como um plasticizante, e

uma mistura compreendendo um composto 15-ceto-prostaglandina e um veículo farmacêuticamente aceitável, que é cheia dentro do invólucro.

A invenção também proporciona um método para melhorar a estabilidade de um composto 15-ceto-prostaglandina que compreende, dissolver a 15-ceto-prostaglandina num solvente farmacêuticamente aceitável e incorporar a solução numa cápsula de gelatina mole, cujo invólucro compreende gelatina e um álcool de açúcar como um plasticizante.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DAS FORMAS DE REALIZAÇÃO PREFERIDAS

A nomenclatura dos compostos de PG aqui utilizados baseia-se no sistema de numeração do ácido prostanóico representado na fórmula (A) acima.

A fórmula (A) apresenta um esqueleto básico do composto C-20 PG, mas a presente invenção não está limitada aos que têm o mesmo número de átomos de carbono. Na fórmula (A), a numeração dos átomos de carbono que constituem o esqueleto básico dos compostos de PG, começa no ácido carboxílico (número 1) e os átomos de carbono na cadeia α são numerados de 2 a 7 relativamente ao anel de cinco membros, os do anel são de 8 a 12 e os da cadeia ω são de 13 a 20. Quando o número de átomos de carbono for diminuído na cadeia α , o número é apagado na ordem, começando a partir da posição 2; e quando o número de átomos de carbono é aumentado na cadeia α , os compostos são designados como compostos de substituição tendo substituintes respectivos na posição 2 em vez de grupo carboxilo (C-1). De um modo semelhante, quando o número de átomos de carbono for diminuído

na cadeia ω , o número é apagado na ordem, começando a partir da posição 20; e quando o número de átomos de carbono for aumentado na cadeia ω , os compostos são designados como compostos de substituição tendo os substituintes respectivos na posição 20. A estereoquímica dos compostos é a mesma que a da fórmula (A) acima, a não ser que de outro modo especificado.

Em geral, cada uma das PGD, PGE e PGF representa um composto de PG tendo grupos hidroxilo nas posições 9 e/ou 11, mas na presente descrição e reivindicações também incluem os que têm outros substituintes diferentes dos grupos hidroxilo nas posições 9 e/ou 11. Tais compostos são referidos como compostos 9-desidroxí-9-substituído-PG ou compostos 11-desidroxí-11-substituído-PG. Um composto de PG tendo hidrogénio em vez do grupo hidroxilo é simplesmente designado como composto 9- ou 11-desidroxilo.

Como referido acima, a nomenclatura dos compostos de PG baseia-se no esqueleto do ácido prostanóico. No entanto, no caso em que o composto tem uma construção parcial semelhante como uma prostaglandina, a abreviatura "PG" pode ser utilizada. Assim, um composto de PG cuja cadeia α é prolongada em dois átomos de carbono, ou seja, tendo 9 átomos de carbono na cadeia α , é designado como composto 2-descarboxi-2-(2-carboxietil)-PG. De um modo semelhante, um composto de PG tendo 11 átomos de carbono na cadeia α é designado como composto 2-descarboxi-2-(4-carboxibutil)-PG. Além disso, um composto de PG cuja cadeia ω é prolongada em dois átomos de carbono, ou seja, tendo 10 átomos de carbono na cadeia ω é designado como composto 20-etil-PG. Estes compostos, no entanto, também podem ser designados de acordo com as nomenclaturas IUPAC.

O composto 15-ceto-PG utilizado na presente invenção pode ser qualquer derivado de uma PG na medida em que tem um grupo oxo na posição 15 em vez do grupo hidroxilo, e pode ainda incluir um composto tendo uma ligação dupla entre as posições 13 e 14 (composto 15-ceto-PG do tipo 1), duas ligações duplas entre as posições 13 e 14 e as posições 5 e 6 (composto 15-ceto-PG do tipo 2), e três ligações duplas entre as posições 5 e 6, as posições 13 e 14 e as posições 17 e 18 (composto 15-ceto-PG do tipo 3), e um seu derivado em que a ligação entre as posições 13 e 14 é uma ligação simples em vez da ligação dupla (composto 13,14-di-hidro-15-ceto-PG).

Exemplos do análogo, incluindo compostos ou derivados de substituição, incluem um composto de PG em que o grupo carboxilo no fim da cadeia alfa está esterificado; seu sal fisiologicamente aceitável; um derivado insaturado tendo uma ligação dupla entre as posições 2 e 3 ou uma ligação tripla entre as posições 5 e 6; os compostos de PG tendo substituinte(s) no(s) átomo(s) de carbono na(s) posição(ões) 3, 5, 6, 16, 17, 18, 19 e/ou 20; e os compostos de PG tendo um grupo alquilo inferior ou hidroxialquilo (inferior) na posição 9 e/ou 11 em vez do grupo hidroxilo.

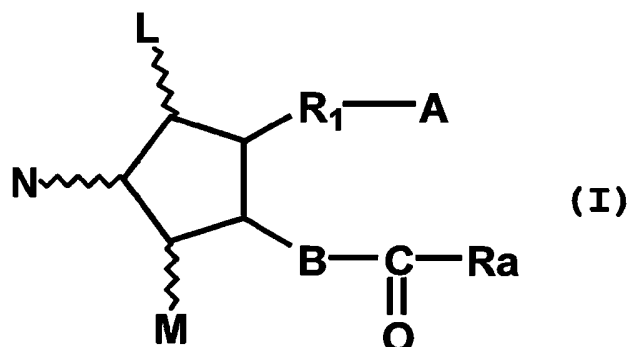
De acordo com a presente invenção, os substituintes preferidos no átomo de carbono na(s) posição(ões) 3, 17, 18 e/ou 19 incluem alquilo tendo 1 a 6 átomos de carbono, em especial, metilo e etilo. Os substituintes preferidos no átomo de carbono na posição 16 incluem alquilo inferior, tais como metilo e etilo, hidroxilo, átomo de halogéneo, tais como cloro e flúor, e ariloxilo, tal como trifluorometilfenoxilo. Os substituintes preferidos no átomo de carbono na posição 17 incluem átomo de halogéneo, tais como cloro e flúor. Os substituintes preferidos

no átomo de carbono na posição 20 incluem alquilo inferior, saturado ou insaturado, tal como alquiloC₁₋₄, alcoxilo inferior, tal como alcoxilo C₁₋₄ e alcoxialquilo inferior, tal como alcoxialquiloC₁₋₄. Os substituintes preferidos no átomo de carbono na posição 5 incluem átomos de halogéneo, tais como cloro e flúor. Os substituintes preferidos no átomo de carbono na posição 6 incluem um grupo oxo que forma um grupo carbonilo. A estereoquímica das PG tendo substituinte hidroxilo, alquilo inferior ou hidroxialquilo (inferior) no átomo de carbono nas posições 9 e 11 pode ser α , β ou uma sua mistura.

Além disso, os derivados acima descritos podem ter uma cadeia ω mais curta do que a das PG primárias e um substituinte, tais como alcoxilo, ciclo-hexilo, ciclo-hexiloxilo, fenoxilo e fenilo no fim da cadeia ω truncada.

Os compostos especialmente preferidos incluem um composto 13,14-di-hidro-15-ceto-PG que tem uma ligação simples entre as posições 13 e 14; um composto 15-ceto-16-mono ou 16,16-di-halogéneo de PG que tem, pelo menos, um átomo de halogéneo, especialmente flúor, no átomo de carbono da posição 16; um composto 15-ceto-PGE que tem um grupo hidroxilo na posição 9 e um grupo oxo na posição 11 do anel de cinco membros.

Um composto de prostaglandina preferido utilizado na presente invenção é representado pela fórmula (I):



em que L, M e N são hidrogénio, hidroxilo, halogéneo, alquilo inferior, hidroxialquilo (inferior), alcanoiloxilo ou oxo inferior, em que, pelo menos, um de L e M é um grupo diferente de hidrogénio e o anel de cinco membros pode ter, pelo menos, uma ligação dupla;

A é -CH₃ ou -CH₂OH, -COCH₂OH, -COOH ou um seu derivado funcional;

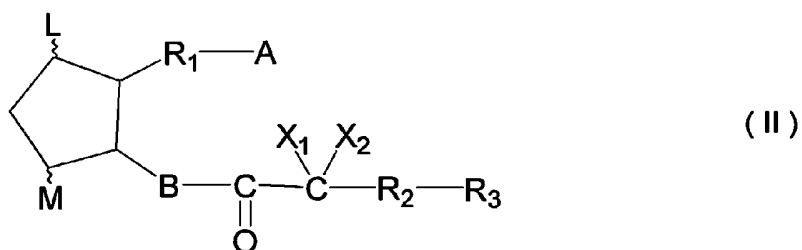
B é -CH₂-CH₂-, -CH=CH- ou -C≡C-;

R₁ é um resíduo hidrocarbonado alifático, inferior ou médio, bivalente, saturado ou insaturado, o qual está não substituído ou substituído com halogéneo, alquilo inferior, hidroxilo, oxo, arilo ou grupo heterocíclico e, pelo menos, um dos átomos de carbono no hidrocarboneto alifático está opcionalmente substituído com oxigénio, azoto ou enxofre; e

Ra é um resíduo hidrocarbonado alifático, inferior ou médio, saturado ou insaturado, o qual está não substituído ou substituído com halogéneo, oxo, hidroxilo, alquilo inferior, alcóxido inferior, alcanoiloxido inferior, cicloalquilo (inferior), cicloalquiloxido (inferior), arilo, ariloxido, grupo heterocíclico ou grupo heterociclicoxido; alcóxido inferior;

alcanoiloxilo inferior; cicloalquilo (inferior);
 cicloalquiloxilo (inferior); arilo; ariloxilo; grupo
 heterocíclico; grupo heterocíclicoxilo.

Um composto de prostaglandina mais preferido utilizado na
 presente invenção é representado pela fórmula (II):



em que L e M são hidrogénio, hidroxilo, halogéneo, alquilo inferior, hidroxialquilo (inferior), alcanoiloxilo ou oxo inferior, em que, pelo menos, um de L e M é um grupo diferente de hidrogénio e o anel de cinco membros pode ter uma ou mais ligações duplas;

A é $-\text{CH}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COCH}_2\text{OH}$, $-\text{COOH}$ ou um seu derivado funcional;

B é $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

X_1 e X_2 são hidrogénio, alquilo inferior ou halogéneo;

R_1 é um resíduo hidrocarbonado alifático, inferior ou médio, bivalente, saturado ou insaturado, o qual está não substituído ou substituído com halogéneo, alquilo inferior, hidroxilo, oxo, arilo ou grupo heterocíclico e, pelo menos, um dos átomos de carbono no hidrocarboneto alifático está opcionalmente substituído com oxigénio, azoto ou enxofre;

R₂ é uma ligação simples ou alquilenos inferior; e

R₃ é alquilo inferior, alcoilo inferior, alcanoiloxilo inferior, cicloalquilo (inferior), cicloalquilo (inferior), arilo, ariloxilo, grupo heterocíclico ou grupo heterocíclicoxilo.

Na fórmula acima, o termo "insaturado" nas definições de R₁ e R_a pretende incluir, pelo menos, uma ou mais ligações duplas e/ou ligações triplas que estão presentes isoladamente, separadamente ou em série entre os átomos de carbono das cadeias principal e/ou lateral. De acordo com a nomenclatura usual, uma ligação insaturada entre duas posições em série é representada designando o número menor das duas posições e uma ligação insaturada entre duas posições distais é representada designando ambas as posições.

O termo "hidrocarboneto alifático inferior ou médio" refere-se a um grupo hidrocarbonado de cadeia linear ou ramificada tendo 1 a 14 átomos de carbono (para uma cadeia lateral, 1 a 3 átomos de carbono são preferidos) e, de um modo preferido 1 a 10, especialmente 6 a 10 átomos de carbono para R₁ e 1 a 10, especialmente 1 a 8 átomos de carbono para R_a.

O termo "halogéneo" abrange flúor, cloro, bromo e iodo.

O termo "inferior" pretende incluir um grupo tendo 1 a 6 átomos de carbono, a não ser que de outro modo especificado.

O termo "alquilo inferior" refere-se a um grupo hidrocarbonado saturado de cadeia linear ou ramificada contendo

de 1 a 6 átomos de carbono e inclui, por exemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo e hexilo.

O termo "alcoxilo inferior" refere-se a um grupo de alquil-O- inferior, em que alquilo inferior é como definido acima.

O termo "hidroxialquilo (inferior)" refere-se a um grupo alquilo inferior, como definido acima, que está substituído com, pelo menos, um grupo hidroxilo, tais como hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo e 1-metil-1-hidroxietilo.

O termo "alcanoiloxilo inferior" refere-se a um grupo representado pela fórmula RCO-O-, em que RCO- é um grupo acilo formado por oxidação de um grupo alquilo inferior como definido acima, tal como acetilo.

O termo "cicloalquilo (inferior)" refere-se a um grupo cíclico formado por ciclização de um grupo alquilo inferior, como definido acima, mas contém três ou mais átomos de carbono, e inclui, por exemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo e ciclo-hexilo.

O termo "cicloalquiloxilo (inferior)" refere-se ao grupo de cicloalquilo-O- (inferior), em que o cicloalquilo (inferior) é como definido acima.

O termo "arilo" pode incluir anéis hidrocarbonados aromáticos não substituídos ou substituídos (de um modo preferido grupos monocíclicos), por exemplo, fenilo, tolilo, xililo. Exemplos dos substituintes são átomo de halogéneo e

haloalquilo (inferior), em que o átomo de halogéneo e o alquilo inferior são como definidos acima.

O termo "ariloxilo" refere-se a um grupo representado pela fórmula ArO- , em que Ar é arilo, como definido acima.

O termo "grupo heterocíclico" pode incluir um grupo heterocíclico mono- a tri-cíclico, de um modo preferido, grupo monocíclico, que é um anel de 5 a 14, de um modo preferido, de 5 a 10 membros tendo, opcionalmente, átomo de carbono substituído e 1 a 4, de um modo preferido 1 a 3, de 1 ou 2 tipos de heteroátomos seleccionados de azoto, oxigénio e enxofre. Exemplos do grupo heterocíclico incluem 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, benzimidazolilo, benzimidazolinilo, benzotiazolilo, fenotiazinilo. Exemplos do substituinte neste caso incluem halogéneo e grupo alquilo inferior substituído com halogéneo, em que o átomo de halogéneo e o grupo alquilo inferior são como descritos acima.

O termo "grupo heterociclicoxilo" significa um grupo representado pela fórmula HcO- , em que Hc é um grupo heterocíclico como descrito acima.

O termo "derivado funcional" de A inclui sais, de um modo preferido, sais, éteres, ésteres e amidas farmacologicamente aceitáveis.

“Sais farmacêuticamente aceitáveis” adequados incluem sais formados com bases não tóxicas convencionalmente utilizados na área farmacêutica, por exemplo, um sal com uma base inorgânica, tais como um sal de metal alcalino (tais como sal de sódio e sal de potássio), um sal de metal alcalino-terroso (tais como sal de cálcio e sal de magnésio), um sal de amônio; ou um sal com uma base orgânica, por exemplo, um sal de amina incluindo, tais como sal de metilamina, sal de dimetilamina, sal de ciclo-hexilamina, sal de benzilamina, sal de piperidina, sal de etilenodiamina, sal de etanolamina, sal de dietanolamina, sal de trietanolamina, sal de tris(hidroximetilamino)etano, sal de monometil-monoetanolamina, sal de procaína e sal de cafeína), um sal de aminoácido básico (tais como sal de arginina e sal de lisina), sal de tetra-alquilamônio e semelhantes. Estes sais podem ser preparados por um processo convencional, por exemplo, a partir do ácido e base correspondente, ou por troca de sal.

Exemplos dos éteres incluem éteres alquílicos, por exemplo, éteres alquílicos inferiores, tais como éter metílico, éter etílico, éter propílico, éter isopropílico, éter butílico, éter isobutílico, éter t-butílico, éter pentílico e éter 1-ciclopropiletílico; e éteres alquílicos médios ou superiores, tais como éter octílico, éter dietil-hexílico, éter laurílico e éter cetílico; éteres insaturados, tais como éter oleílico e éter linolenílico; éteres alcenílicos inferiores, tais como éter vinílico, éter alílico; éteres alcinílicos inferiores, tais como éter etinílico e éter propinílico; éteres hidroxialquílicos (inferiores), tais como éter hidroxietílico e éter hidroxisopropílico; éteres alcoxialquílicos (inferiores), tais como éter metoximetílico e éter 1-metoxietílico; éteres arílicos opcionalmente substituídos, tais como éter fenílico, éter

tosílico, éter t-butilfenílico, éter salicílico, éter 3,4-di-metoxifenílico e éter benzamidofenílico; e éteres arilalquílicos (inferiores), tais como éter benzílico, éter tritílico e éter benzidrílico.

Exemplos dos ésteres incluem ésteres alifáticos, por exemplo, ésteres alquílicos inferiores, tais como éster metílico, éster etílico, éster propílico, éster isopropílico, éster butílico, éster isobutílico, éster t-butílico, éster pentílico e éster 1-ciclopropiletílico; ésteres alcenílicos inferiores, tais como éster vinílico e éster alílico; ésteres alcinílicos inferiores, tais como éster etinílico e éster propinílico; éster hidroxialquílico (inferior), tal como éster hidroxietílico; ésteres alcoxialquílicos (inferiores), tais como éster metoximetílico e éster 1-metoxietílico; e ésteres arílicos opcionalmente substituídos, tais como, por exemplo, éster fenílico, éster tolílico, éter t-butilfenílico, éter salicílico, éster 3,4-di-metoxifenílico e éster benzamidofenílico; e éster arilalquílico (inferior), tais como éster benzílico, éster tritílico e éster benzidrílico.

A amida de A significa um grupo representado pela fórmula $-\text{CONR}'\text{R}''$, em que cada um de R' e R'' é hidrogénio, alquilo inferior, arilo, alquil- ou aril-sulfonilo, alcenilo inferior e alcinilo inferior e incluem, por exemplo, amidas alquílicas inferiores, tais como metilamida, etilamida, dimetilamida e dietilamida; arilamidas, tais como anilida e toluidida; e alquil- ou aril-sulfonilamidas, tais com metilsulfonilamida, etilsulfonil-amida e tolilsulfonilamida.

Os exemplos preferidos de L e M incluem hidroxilo e oxo e, especialmente, M é hidroxilo e L é oxo, o qual tem uma estrutura anelar de 5 membros do, assim designado, tipo PGE.

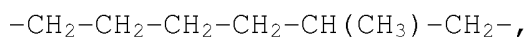
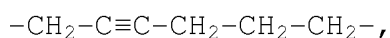
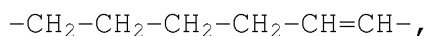
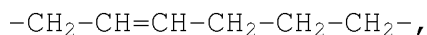
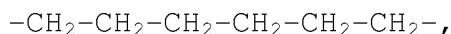
O exemplo preferido de A é -COOH , seu sal, éster ou amida farmaceuticamente aceitável.

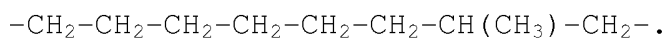
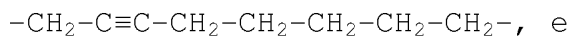
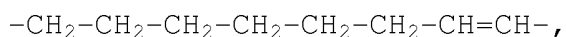
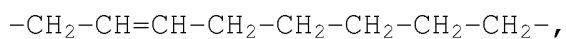
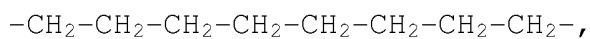
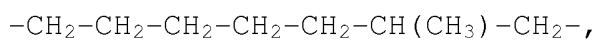
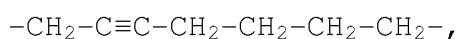
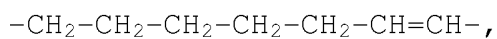
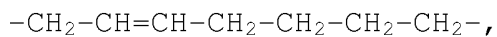
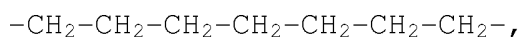
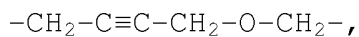
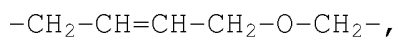
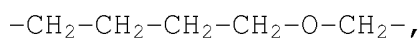
O exemplo preferido de B é $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, que proporciona a estrutura do assim designado, tipo 13,14-di-hidro.

O exemplo preferido de X_1 e X_2 é que, pelo menos, um deles é halogéneo, de um modo mais preferido, ambos são halogéneo, especialmente flúor que proporciona uma estrutura do, assim designado, tipo 16,16-difluoro.

O R_1 preferido é um resíduo hidrocarbonado contendo 1-10 átomos de carbono, de um modo preferido, 6 a 10 átomos de carbono. Além disso, pelo menos um átomo de carbono no hidrocarboneto alifático está opcionalmente substituído com oxigénio, azoto ou enxofre.

Exemplos de R_1 incluem, por exemplo, os seguintes grupos:





O Ra preferido é um hidrocarboneto contendo 1 a 10 átomos de carbono, de um modo mais preferido, 1 a 8 átomos de carbono. Ra pode ter uma ou duas cadeias laterais tendo um átomo de carbono.

A configuração do anel e das cadeias α e/ou ω na fórmula acima (I) e (II) pode ser a mesma ou diferente da das PG primárias. No entanto, a presente invenção também inclui uma mistura de um composto tendo uma configuração do tipo primário e um composto de uma configuração do tipo não primário.

O exemplo típico dos presentes compostos é composto 13,14-di-hidro-15-ceto-16-mono- ou 16,16-di-fluoro de PGE e seu derivado ou análogo.

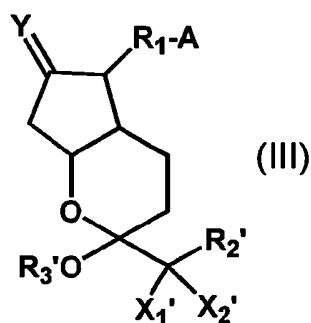
Na presente invenção, o composto 15-ceto-PG pode estar no equilíbrio ceto-acetal por formação de um hemiacetal entre hidroxilo na posição 11 e ceto na posição 15.

Por exemplo, tem sido revelado que quando ambos X_1 e X_2 são átomos de halogéneo, especialmente, átomos de flúor, o composto contém um isómero tautomérico, composto bicíclico.

Se tais isómeros tautoméricos, como acima, estão presentes, a proporção de ambos os isómeros tautoméricos varia com a estrutura do resto da molécula ou do tipo do substituinte presente. Por vezes, um isómero pode estar predominantemente presente em comparação com o outro. No entanto, entender-se-á que a presente invenção inclui ambos os isómeros.

Além disso, os compostos 15-ceto-PG utilizados na presente invenção incluem o composto bicíclico e seus análogos ou derivados.

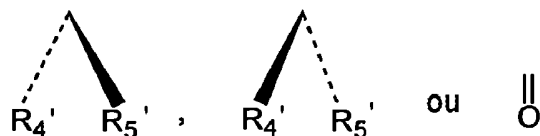
O composto bicíclico é representado pela fórmula (III):



em que A é $-\text{CH}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COCH}_2\text{OH}$, $-\text{COOH}$ ou um seu derivado funcional;

X_1' e X_2' são hidrogénio, alquilo inferior ou halogéneo;

Y é



em que R_4' e R_5' são hidrogénio, hidroxilo, halogéneo, alquilo inferior, alcoxilo inferior ou hidroxialquilo (inferior), em que R_4' e R_5' não são hidroxilo e alcoxilo inferior ao mesmo tempo;

R_1 é um resíduo hidrocarbonado alifático, inferior ou médio, bivalente, saturado ou insaturado, o qual está não substituído ou substituído com halogéneo, alquilo inferior, hidroxilo, oxo, arilo ou grupo heterocíclico e, pelo menos, um dos átomos de carbono no hidrocarboneto alifático está opcionalmente substituído com oxigénio, azoto ou enxofre;

R_2' é um resíduo hidrocarbonado alifático, inferior ou médio, saturado ou insaturado, o qual está não substituído ou substituído com halogéneo, oxo, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alcanoiloxilo inferior, cicloalquilo (inferior), cicloalquiloxilo (inferior), arilo, ariloxilo, grupo heterocíclico ou grupo heterociclicoxilo; alquilo inferior; alcoxilo inferior; alcanoiloxilo inferior; cicloalquilo (inferior); cicloalquiloxilo (inferior); arilo; ariloxilo; grupo heterocíclico; grupo heterociclicoxilo; e

R_3' é hidrogénio, alquilo inferior, cicloalquilo (inferior), arilo ou grupo heterocíclico.

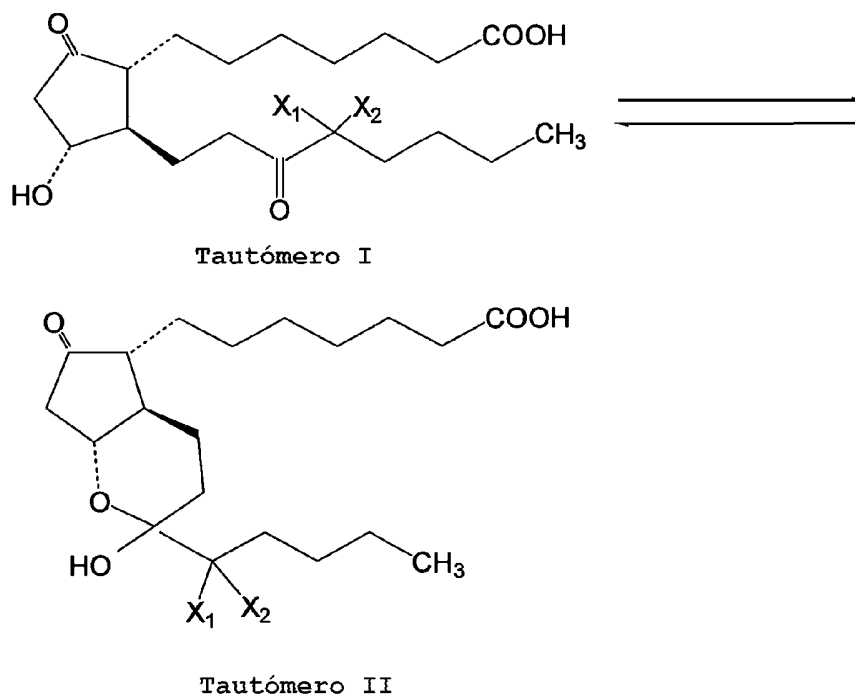
Além disso, enquanto os compostos utilizados na invenção podem ser representados por uma fórmula ou nome com base no tipo ceto- independentemente da presença ou ausência dos isómeros, entende-se-á que tal estrutura ou nome não tem a intenção de excluir o composto do tipo acetal.

Na presente invenção, qualquer um dos isómeros, tais como os isómeros tautoméricos individuais, a sua mistura, ou isómeros ópticos, a sua mistura, uma mistura racémica e outros isómeros estéricos podem ser utilizados no mesmo propósito.

Alguns dos compostos utilizados na presente invenção podem ser preparados pelo método divulgado nos documentos USP N° 5073569, 5166174, 5221763, 5212324, 5739161 e 6242485.

É sabido que o composto 13,14-di-hidro-15-ceto-prostaglandina tendo a fórmula como apresentada a seguir (Tautómero I) pode estar em equilíbrio com o seu isómero

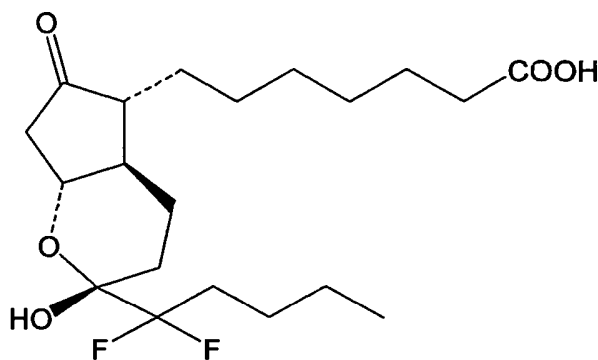
tautomérico (tautômero II) (Ver documentos USP5166174, USP5225439, USP5284858, USP5380709, USP5428062 e US5886034.)



Considera-se que o(s) átomo(s) de halogéneo em X₁ e/ou X₂ promove(m) a formação de anel bicíclico, tal como o composto 1 ou 2 a seguir. Além disso, na ausência de água, os compostos tautoméricos, como acima, existem predominantemente na forma do composto bicíclico. Em meio aquoso, supõe-se que a ligação de hidrogénio ocorre entre a molécula de água e, por exemplo, o grupo ceto na cadeia hidrocarbonada, impedindo assim a formação de anel bicíclico. As estruturas bicíclica/monocíclica, por exemplo, podem estar presentes numa proporção de 6:1 em D₂O; 10:1 em CD₃OD-D₂O e 96:4 em CDCl₃. Na presente descrição e reivindicações, a mistura tautomérica contendo o composto bicíclico numa proporção ainda maior até substancialmente 100% de composto bicíclico está no âmbito desta invenção.

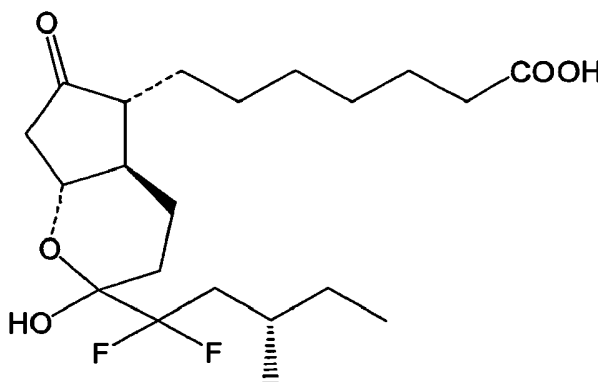
A forma de realização do composto bicíclico da presente invenção inclui os Compostos 1 e 2 apresentados a seguir.

Composto 1:



ácido 7-[(2*R*,4*aR*,5*R*,7*aR*)-2-(1,1-difluoropentil)-2-hidroxi-6-oxo-octa-hidrociclopenta[*b*]piran-5-il]-heptanóico

Composto 2:



ácido 7-{(4*aR*,5*R*,7*aR*)-2-[(3*S*)-1,1-difluoro-3-metilpentil]-2-hidroxi-6-oxo-octa-hidrociclopenta[*b*]piran-5-il}heptanóico

De acordo com a presente invenção, o veículo farmacologicamente aceitável não está especificamente limitado

desde que o veículo possa dispersar a 15-ceto-PG no mesmo e não deteriore significativamente a estabilidade do composto. Tendo em vista o fabrico de formulação em cápsula de gelatina mole, um solvente que é líquido à temperatura ambiente. Uma solução, dispersão ou mistura da 15-ceto-PG no solvente pode ser cheia na cápsula.

Exemplos dos veículos farmacêuticamente aceitáveis utilizados, de um modo preferido, na presente invenção podem ser ésteres de ácido gordo, *i. e.*, um éster de ácido gordo e um álcool e polióis.

O ácido gordo preferido que consiste no éster de ácido gordo é um ácido gordo de cadeia média ou superior tendo, pelo menos, C6, de um modo preferido C6-24 átomos de carbono, por exemplo, ácido capróico (C6), ácido caprílico (C8), ácido cáprico (C10), ácido láurico (C12) e ácido mirístico (C14), ácido palmítico (C16), ácido palmitoleico (C16), ácido esteárico (C18), ácido oleico (C18), ácido linoleico (C18), ácido linolénico (C18), ácido ricinólico (C18) e ácido araquídico (C20). Os álcoois preferidos que consistem de éster de ácido gordo podem compreender álcool monovalente C1-6 e polióis, tais como glicerina, polietilenoglicol e propilenoglicol.

Os ésteres de ácido gordo preferidos podem incluir um glicérido de um ácido gordo saturado ou insaturado, que pode ter uma cadeia ramificada e um éster de ácido gordo de propilenoglicol. Dois ou mais glicéridos podem ser utilizados como uma mistura. Exemplos da mistura de glicéridos são mistura de triglicérido de ácido caprílico e de triglicérido de ácido cáprico, óleos vegetais, tais como óleo de rícino, óleo de milho, azeite, óleo de sésamo, óleo de colza, óleo de salada,

óleo de semente de algodão, óleo de camélia, óleo de amendoim, óleo de palma e óleo de girassol.

Um éster de ácido gordo derivado de um ácido gordo e de um álcool monovalente também é utilizado, de um modo preferido, como um veículo farmacêuticamente aceitável. O éster de ácido gordo pode ser, de um modo preferido, um éster de ácido gordo C8-20 e de um álcool monovalente C2-3, tais como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, linoleato de etilo e oleato de etilo.

Exemplos de polióis podem incluir, de um modo preferido, álcoois tendo dois ou três grupos hidroxilo, tais como glicerina, polietilenoglicol e propilenoglicol.

De acordo com a presente invenção, a mistura que é cheia no invólucro da cápsula de gelatina mole pode ser obtida por dissolução ou dispersão do composto 15-ceto-prostaglandina descrito acima no veículo farmacêuticamente aceitável descrito acima, o qual é líquido à temperatura ambiente. Quando é difícil dissolver o composto 15-ceto-PG directamente no veículo, cada uma deles pode ser dissolvido num solvente em que ambos são solúveis, respectivamente, e em seguida, as soluções podem ser combinadas.

A quantidade do solvente na mistura em relação à quantidade do composto 15-ceto-PG não é limitada desde que a 15-ceto-PG seja estável na formulação final. Em geral, a quantidade do veículo por uma parte do composto 15-ceto-PG pode ser 1-5000000, de um modo preferido, 5-1000000 e, de um modo muito preferido, 10-500000 partes em peso.

A mistura utilizada na invenção pode ainda compreender um solvente oleoso, tais como óleo mineral, parafina líquida e tocoferol. A mistura da presente invenção pode ainda compreender outro ingrediente farmacêuticamente activo.

Numa forma de realização preferida, a composição da presente invenção está substancialmente isenta de água. O termo "substancialmente isenta de água" significa que a composição não contém água que é adicionada intencionalmente. Entende-se que muitos materiais contêm água que é absorvida da atmosfera ou está presente como um complexo de coordenação no seu estado normal. A água absorvida por materiais higroscópicos ou presente como um hidrato está permissivelmente presente nas composições desta forma de realização. De acordo com a forma de realização, qualquer água que esteja presente na composição não deve estar presente em quantidades tais que a água tenha um efeito prejudicial para a composição da presente invenção.

De acordo com a presente invenção, o invólucro da cápsula de gelatina mole é fabricado a partir de gelatina e de um álcool de açúcar como um plasticizante.

O álcool de açúcar utilizado na presente invenção é um álcool obtido por redução com hidrogénio do grupo aldeído de um sacárido. Por exemplo, sorbitol, manitol, maltitol, lactitol, palatinite, xilitol, eritritol, solução de álcool de açúcar derivado de amido de milho, *i. e.*, uma mistura de sorbitol, sorbitano, manitol e hidrolisado de amido hydrogenado, xarope de amido de maltose hydrogenado, *i. e.*, uma mistura de maltitol, sorbitol e álcool de oligossacárido. Os álcoois de açúcar preferidos podem incluir sorbitol, maltitol, solução de álcool de açúcar derivado de amido de milho e xarope de amido de

maltose hidrogenado. Especialmente, a solução de álcool de açúcar derivado de amido de milho e disponível no mercado sob o nome "Anidrisorb™" ou "Polysorb™" é utilizada, de um modo preferido.

De acordo com a invenção, a quantidade do álcool de açúcar utilizada para preparar o invólucro da cápsula de gelatina mole não está especificamente limitada desde que as propriedades físicas da cápsula resultante não sejam deterioradas. Em geral, a quantidade de plasticizante de álcool de açúcar é de 20 a 60 partes em peso, de um modo preferido, 30 a 50 partes em peso por 100 partes em peso de gelatina.

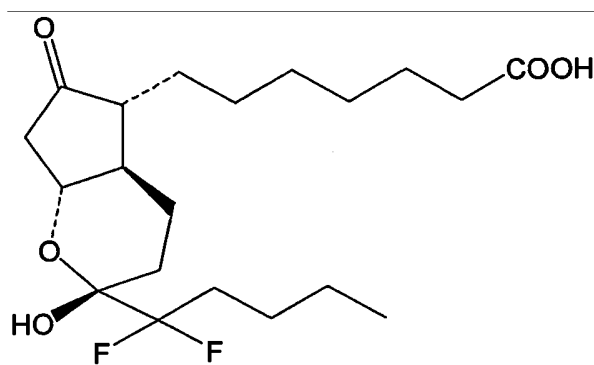
A formulação em cápsula de gelatina mole do composto 15-ceto-PG pode ser fabricada de acordo com um modo convencional, utilizando a mistura líquida descrita acima e uma mistura de gelatina e do plasticizante.

A presente invenção será explicada em mais pormenor por meio dos seguintes exemplos, os quais são ilustrados a título de exemplo apenas e nunca pretendendo limitar o âmbito da presente invenção.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 1

O composto 1 foi dissolvido num veículo apresentado na tabela 1 a seguir para dar 240 µg/g de solução (amostra). A concentração exacta de composto 1 na amostra foi determinada por meio de HPLC (dia 0). Em seguida, a amostra foi colocada num recipiente do tipo "hard grass" e mantida a 55 °C durante

10 dias e, em seguida, a concentração exacta do composto 1 na amostra foi determinada por meio de HPLC (dia 10).



Composto 1

A determinação da concentração do composto na amostra foi realizada como se segue. Cerca de 0,2 g da amostra foi misturada com exactamente 2 mL de solução de padrão interno e, em seguida, com um agente de dissolução apresentado na Tabela 1 para dar 5 mL de solução de amostra. Cerca de 12 mg do composto padrão de referência 1 foi pesado com precisão e adicionado com acetonitrilo para dar uma solução de exactamente 100 mL. Foi obtido exactamente 0,8 mL da solução e adicionada com exactamente 4 mL da solução de padrão interno e, em seguida, adicionada com o agente de dissolução para dar 10 mL de solução padrão.

O agente de marcação fluorescente foi adicionado à solução respectiva, agitado e colocado à temperatura ambiente. Em seguida, a solução respectiva numa quantidade que proporciona teoricamente 3,6 ng de composto 1 foi aplicada na coluna e analisada sob a condição como se segue:

Condição de análise para HPLC:

Coluna: coluna de 5 mm x 25 cm de aço inoxidável empacotada com sílica gel tratada com octadecilsilano para HPLC (5 µm)

Fase móvel: mistura de acetonitrilo de grau HPLC: metanol de grau HPLC: acetato de amônio (0,05 mol/L)

Temperatura: 35 °C

Detector: espectrofotofluorômetro

Os resultados são apresentados na Tabela 1:

Tabela 1. Resultados de ensaio do composto 1 após armazenamento a 55 °C

	veículo	agente de dissolução	concentração de composto 1 ¹⁾	
			dia 0	dia 10
1	xarope de amido de maltose hidrogenado	acetonitrilo/água (1:1)	–	24,4%
2	Solução de açúcar de álcool derivado de amido de milho ²⁾	metanol	–	26,2%
3	glicerina	metanol	92,0%	78,0%
4	propilenoglicol	acetonitrilo	97,8%	88,6%
5	polietilenoglicol 400	acetonitrilo	98,2%	90,1%

¹⁾ Percentagem com base na quantidade teórica (240 µg/g)

²⁾ Polysorb 85/70/00™, ROQUETTE AMERICA, Inc.

Exemplo 1

Cem (100) partes em peso de gelatina (tipo A, elevada gelificação, SKW Biosystems N° 195F) e 35 partes em peso de um plasticizante apresentado na Tabela 2 foram misturadas em água e secas para dar o pedaço de gelatina. O composto 1 foi dissolvido em triglicérido de ácido gordo de cadeia média (grau USP/NF) para dar uma mistura líquida compreendendo 60 µg/g do composto. 0,5 g da mistura líquida e 0,5 g de cada pedaço de gelatina foram colocados em conjunto num recipiente selado e mantido a 40 °C durante 21 dias. Em seguida, a concentração do composto 1 contido na mistura líquida foi determinada do mesmo modo como no Exemplo de Referência 1. Os resultados são apresentados na Tabela 2:

Tabela 2. Dados de estabilidade de composto 1/solução de triglicerídeos de ácido gordo de cadeia média (MCT) (60 µg/g)

pedaço de gelatina		concentração de composto 1 após armazenamento ¹⁾
plasticizante	teor em água (após secagem)	
glicerina	23%	86,8%
solução de açúcar de álcool derivado de amido de milho ²⁾	25%	92,0%

¹⁾ Percentagem com base numa quantidade teórica (60 µg/g)

²⁾ Polysorb 85/70/00™, ROQUETTE AMERICA, Inc.

De acordo com o exemplo de referência 1, no caso em que o composto 15-ceto-prostaglandina da invenção e o álcool de açúcar

foram directamente contactados, a estabilidade do composto foi significativamente reduzida. Em contraste, no caso em que o composto 15-ceto-PG foi directamente contacto com um poliol, tal como glicerina, a estabilidade do composto foi mantida. É surpreendentemente revelado no Exemplo 1, que a estabilidade da 15-ceto-prostaglandina, em contacto com um pedaço de gelatina preparado utilizando álcool de açúcar como um plasticizante, foi melhor do que em contacto com pedaço de gelatina com glicerina como plasticizante.

Exemplo 2

A solução de açúcar de álcool derivado de amido de milho, numa quantidade apresentada na Tabela 3, foi adicionada numa quantidade apropriada de água, agitada e aquecida. Em seguida, foi adicionada gelatina, 100 partes em peso, para dar a solução de gelatina. O composto 1 foi dissolvido em triglicérido de ácido gordo de cadeia média (grau USP/NF) para dar uma solução de enchimento contendo 240 µg/g de composto 1. A solução de gelatina e a mistura líquida foram aplicadas na máquina de formação e enchimento de cápsula para dar a cápsula contendo na mesma a solução de enchimento e a cápsula foi seca para dar a cápsula de gelatina mole.

A cápsula foi colocada num recipiente selado e mantida a 40 °C durante 3 meses. A concentração do composto 1 na solução de enchimento contida na cápsula foi determinada após 1, 2 e 3 meses de armazenamento do mesmo modo que no Exemplo de Referência 1.

Tabela 3. Estabilidade de cápsula de gelatina mole de composto 1

cápsula de gelatina mole (partes em peso)				conc. (% de Inicial)		
				40 °C		
				1 mês	2 meses	3 meses
gelatina	100	solução de álcool de açúcar ¹⁾	35	99,9%	100,3%	99,2%
			45	–	100,5%	100,0%
			55	–	99,3%	100,0%

¹⁾ Polysorb 85/70/00™, ROQUETTE AMERICA, Inc., derivado de amido de milho

Lisboa, 9 de Novembro de 2012

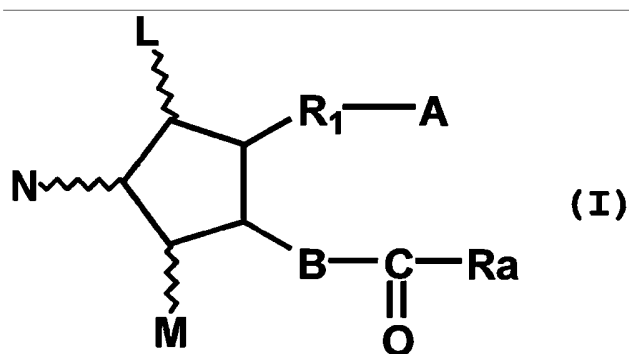
REIVINDICAÇÕES

1. Formulação em cápsula de gelatina mole de um composto 15-ceto-prostaglandina, a qual compreende:

um invólucro de cápsula de gelatina mole compreendendo gelatina e um álcool de açúcar como um plasticizante, e

uma mistura compreendendo um composto 15-ceto-prostaglandina e um veículo farmacêuticamente aceitável, que é cheia no invólucro.

2. Formulação da reivindicação 1, em que o composto 15-ceto-prostaglandina é um composto da fórmula (I):



em que L, M e N são hidrogénio, hidroxilo, halogéneo, alquilo inferior, hidroxialquilo (inferior), alcanoiloxilo ou oxo inferior, em que, pelo menos, um de L e M é um grupo diferente de hidrogénio, e o anel de cinco membros pode ter, pelo menos, uma ligação dupla;

A é $-\text{CH}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COCH}_2\text{OH}$, $-\text{COOH}$ ou um seu derivado funcional;

B é $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

R_1 é um resíduo hidrocarbonado alifático, inferior ou médio, bivalente, saturado ou insaturado, o qual está não substituído ou substituído com halogéneo, alquilo inferior, hidroxilo, oxo, arilo ou grupo heterocíclico e, pelo menos, um dos átomos de carbono no hidrocarboneto alifático está opcionalmente substituído com oxigénio, azoto ou enxofre; e

R_a é um resíduo hidrocarbonado alifático, inferior ou médio, saturado ou insaturado, o qual está não substituído ou substituído com halogéneo, oxo, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alcanoiloxilo inferior, cicloalquilo (inferior), cicloalquiloxilo (inferior), arilo, ariloxilo, grupo heterocíclico ou grupo heterociclicoxilo; alcoxilo inferior; alcanoiloxilo inferior; cicloalquilo (inferior); cicloalquiloxilo (inferior); arilo; ariloxilo; grupo heterocíclico; grupo heterociclicoxilo.

3. Formulação da reivindicação 1, em que o composto 15-ceto-prostaglandina é um composto 13,14-di-hidro-15-ceto-prostaglandina.
4. Formulação da reivindicação 1, em que o composto 15-ceto-prostaglandina é um composto 15-ceto-16-mono ou 16,16-di-halogéneo- prostaglandina.
5. Formulação da reivindicação 1, em que o composto 15-ceto-prostaglandina é um composto 13,14-di-hidro-15-ceto-16-mono- ou 16,16-di-halogéneo-prostaglandina.

6. Formulação da reivindicação 1, em que o composto 15-ceto-prostaglandina é um composto 15-ceto-16-mono- ou 16,16-difluoro-prostaglandina.
7. Formulação da reivindicação 1, em que o composto 15-ceto-prostaglandina é um composto 13,14-di-hidro-15-ceto-16-mono- ou 16,16-di-fluoro-prostaglandina.
8. Formulação da reivindicação 1, em que o composto 15-ceto-prostaglandina é um composto 15-ceto-prostaglandina E.
9. Formulação da reivindicação 1, em que o composto 15-ceto-prostaglandina é uma 13,14-di-hidro-15-ceto-16,16-difluoro-prostaglandina E₁.
10. Formulação da reivindicação 1, em que o composto 15-ceto-prostaglandina é uma 13,14-di-hidro-15-ceto-16,16-difluoro-18S-metil-prostaglandina E₁.
11. Formulação da Reivindicação 1, em que o veículo farmacêuticamente aceitável é um éster de ácido gordo ou um poliol.
12. Formulação da Reivindicação 1, em que o éster de ácido gordo é um glicérido.
13. Formulação da Reivindicação 1, em que o álcool de açúcar é seleccionado do grupo consistindo de sorbitol, maltitol solução de álcool de açúcar derivado de amido de milho, xarope de maltose hidrogenado e uma sua mistura.

14. Formulação da Reivindicação 1, em que o álcool de açúcar compreende sorbitol e sorbitano, como o seu componente principal.
15. Método para estabilizar um composto 15-ceto-prostaglandina, o qual compreende: dissolver, dispersar ou misturar a 15-ceto-prostaglandina num veículo farmaceuticamente aceitável para dar uma mistura líquida e incorporar a mistura líquida numa cápsula de gelatina mole que compreende gelatina e um álcool de açúcar como um plasticizante.

Lisboa, 9 de Novembro de 2012