

Resumo

"Utilização de derivados do ácido 3-benzoílfenilacético
para o tratamento de afecções da retina"

A presente invenção diz respeito à utilização de ácidos 3-benzoílfenilacéticos e dos seus derivados, incluindo o nepafenac, para tratar afecções neurodegenerativas da retina.

Descrição

"Utilização de derivados do ácido 3-benzoílfenilacético para o tratamento de afecções da retina"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito ao tratamento da retinopatia. Em particular, a presente invenção diz respeito à utilização de determinados ácidos 3-benzoílfenilacéticos e dos seus derivados para a preparação de um medicamento apropriado para tratar ou prevenir afecções da retina.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O ácido 3-benzoílfenilacético e alguns dos seus derivados são conhecidos como possuindo actividade anti-inflamatória. As patentes de invenção norte-americanas N.^{os} 4 254 146, 4 045 576, 4 126 635 e 4 503 073 e os pedidos de patente de invenção britânica N.^{os} 2 071 086A e 2 093 027A descrevem diversos ácidos 3-benzoílfenilacéticos e os seus sais, ésteres e hidratos, com actividade anti-inflamatória. A patente de invenção norte-americana N.^o 4 568 695 descreve álcoois 2-amino-3-benzoílfenil-etílicos com actividade anti-inflamatória. A patente de invenção norte-americana N.^o 4 313 949 descreve 2-amino-3-benzoílfenilacetamidas com actividade anti-inflamatória.

Alguns derivados do ácido 3-benzoílbzenoacético (amfenac) e do ácido 2-amino-3-(4-cloro-benzoílfenil)-benzenoacético foram avaliados por Walsh et al., J. Med Chem., 33:2296-2304 (1990), numa tentativa para descobrir pró-fármacos não esteróides anti-inflamatórios com efeitos secundários gastrointestinais mínimos ou nulos por administração por via oral.

A patente de invenção norte-americana N.^o 4 683 242 descreve a administração transdérmica de ácidos 2-amino-3-

-benzoílfenilacéticos, os seus sais, ésteres, hidratos e os seus álcoois para controlar a inflamação e aliviar a dor.

A patente de invenção norte-americana N.º 4 910 225 descreve determinados ácidos benzoílfenilacéticos para a administração local para controlar a inflamação oftálmica, nasal ou óptica. Apenas os ácidos acéticos são descritos na patente de invenção N.º '225; nenhuns ésteres ou amidas são mencionados ou descritos como agentes anti-inflamatórios para administração local aos olhos, ao nariz e aos ouvidos.

A patente de invenção norte-americana N.º 5 475 034 descreve composições administráveis por via tópica que contêm determinados derivados de amida e éster do ácido 3-benzoílfenilacético, incluindo nepafenac, úteis para o tratamento de afecções inflamatórias oftálmicas e dor ocular. De acordo com a patente de invenção N.º '035 na Coluna 15, linhas 35-39, "tal(is) afecções incluem, mas não ficam limitadas a estas, uvelite, esclerite, episclerite, queratite, inflamação induzida cirurgicamente e endoftalmite.

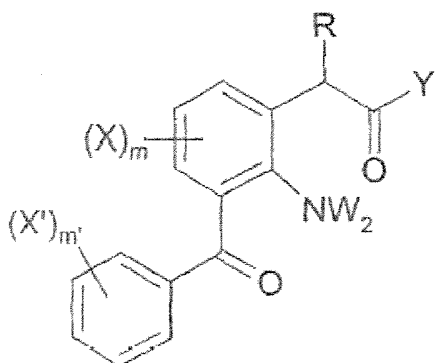
A patente de invenção norte-americana N.º 6 066 671 descreve a utilização tópica de certos derivados de amida e éster do ácido 3-benzoílfenilacético, incluindo nepafenac, para o tratamento do glaucoma GLC1A.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Verificou-se agora que determinados ácidos 3-benzoílfenilacéticos e os seus derivados, incluindo nepafenac (2-amino-3-benzoíl-fenilacetamida), são úteis no tratamento de afecções da retina.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

Os ácidos 3-benzoílfenilacéticos e os seus derivados úteis na presente invenção são os de fórmula geral (I) a seguir.



(I)

na qual

o símbolo R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo (não)ramificado em C_{1-4} ou CF_3 ou um grupo de fórmula geral SR_4 ;

o símbolo Y representa um grupo de fórmula geral OR' ou $NR''R'$;

o símbolo R' representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo (não)ramificado em C_{1-10} , arilo (não)substituído (substituição tal como definida para o símbolo X a seguir), heterociclo (não)substituído (substituição tal como definida para o símbolo X a seguir), $-(CH_2)_nZ(CH_2)_nA$;

o símbolo n representa um número compreendido entre 2 e 6;

o símbolo n' representa um número compreendido entre 1 e 6;

o símbolo Z não tem qualquer significado ou representa um átomo de oxigénio ou um grupo $C=O$, $OC(=O)$, $C(=O)O$, $C(=O)NR^3$, $NR^3C(=O)$, $S(O)_{n^2}$, $CHOR^3$, NR^3 ;

o símbolo n^2 representa um número compreendido entre 0 e 2;

o símbolo R^3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo (não)ramificado em C_{1-6} , arilo (não)substituído (substituição tal como definida para o símbolo X a seguir), heterociclo (não)substituído (substituição tal como definida para o símbolo X a seguir);

o símbolo A representa um átomo de hidrogénio ou um grupo OH, arilo (não)substituído (substituição tal como definida para o símbolo X a seguir), heterociclo (não)substituído

(substituição tal como definida para o símbolo X a seguir)
 ou um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_nOR^5$;
 o símbolo R'' representa um átomo de hidrogénio, um grupo OH
 ou um grupo de fórmula geral OR' ;
 os símbolos X e X' representam, cada um, independentemente
 H, F, Cl, Br, I, OR' , CN, OH, $S(O)_nR^4$, CF_3 , R_4 , NO_2 ;
 o símbolo R^4 representa um grupo alquilo (não)ramificado em
 C_{1-6} ;
 o símbolo m representa um número compreendido entre 0 e 3;
 o símbolo m' representa um número compreendido entre 0 e 5;
 e
 o símbolo W representa um átomo de oxigénio ou de
 hidrogénio.

Tal como utilizado na presente memória descritiva, o
 ácido ($Y=OH$) inclui igualmente sais aceitáveis sob o ponto
 de vista farmacêutico.

Os compostos preferidos para a utilização de acordo
 com a presente invenção são os compostos de fórmula geral
 (I) na qual:

o símbolo R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo
 alquilo C_{1-2} ;
 o símbolo Y representa um grupo de fórmula geral $NR'R''$;
 o símbolo R' representa um átomo de hidrogénio, um grupo
 alquilo (não)ramificado em C_{1-6} ou um grupo de fórmula geral
 $-(CH_2)_nZ(CH_2)_nA$;
 o símbolo Z não tem qualquer significado ou representa um
 átomo de oxigénio ou um grupo de fórmula geral $CHOR^3$, NR^3 ;
 o símbolo R_3 representa um átomo de hidrogénio;
 o símbolo A representa um átomo de hidrogénio ou um grupo
 OH, arilo (não)substituído (substituição tal como definida
 para o símbolo X a seguir);
 os símbolos X e X' representam, cada um, independentemente
 H, F, Cl, Br, CN, CF_3 , OR' , SR^4 , R^4 ;

o símbolo R'' representa um átomo de hidrogénio;
o símbolo R^4 representa um grupo alquilo (não)ramificado em C_{1-4} ;
o símbolo m representa um número compreendido entre 0 e 2;
o símbolo m' representa um número compreendido entre 0 e 2;
o símbolo W representa um átomo de hidrogénio;
o símbolo n representa um número inteiro compreendido entre 2 e 4; e
o símbolo n' representa um número compreendido entre 0 e 3.

Os compostos mais vantajosos para utilização nas composições de acordo com a presente invenção são 2-amino-3-(4-fluorobenzoíl)-fenilacetamida; 2-amino-3-benzoíl-fenilacetamida (nepafenac); e 2-amino-3-(4-clorobenzoíl)-fenilacetamida.

De acordo com a presente invenção, administra-se por via tópica, local ou sistémica uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula geral (I) para tratar ou prevenir afecções da retina.

Tais afecções incluem, degeneração macular atrófica; retinite pigmentosa; retinopatia iatrogénica; lágrimas e furos da retina; retinopatia diabética; retinopatia das células falciformes; oclusão da veia e da artéria da retina.

Algumas afecções oftálmicas, tais como a retinopatia de células falciformes e a oclusão da veia ou da artéria da retina, podem ser caracterizadas tanto por angiogenese como por componentes neurodegenerativos. Por consequência, administra-se um composto de fórmula geral (I) para tratar ou prevenir afecções caracterizadas, pelo menos em parte, por neurodegeneração.

Os compostos de fórmula geral (I) podem ser administrados por uma variedade de vias, incluindo todas as formas de libertação local ao olho, tal como injecções ou

implantes de subconjuntivais, injeções ou implantes intravítreos, injeções ou implantes sub-Tenon, incorporação em soluções de irrigação cirúrgica, etc.. Adicionalmente, os compostos de fórmula geral (I) podem ser administrados por via sistêmica, tal como por via oral ou intravenosa. Conhecem-se veículos ou formas de dosagem farmacêuticas apropriadas para composições injectáveis, implantes e administração sistêmica. Os compostos de fórmula geral (I) e em especial em que o símbolo Y representa um grupo de fórmula geral $NR'R''$, no entanto, são administrados de preferência por via tópica ao olho e podem ser formulados numa variedade de composições oftálmicas susceptíveis de serem administradas por via tópica, tais como soluções, suspensões, geles ou pomadas.

As composições farmacêuticas que compreendem um composto de fórmula geral (I) em solução ou suspensão aquosa, contendo eventualmente um conservante para uso multidoso e outros adjuvantes oftálmicos convencionalmente utilizados, podem ser administradas por via tópica ao olho. A forma mais vantajosa de libertação é através de gotas aquosas oculares, mas podem também utilizar-se geles ou pomadas. Podem formular-se as gotas oculares aquosas, os geles e as pomadas de acordo com a tecnologia convencional e poderão incluir um ou mais excipientes. Por exemplo, as composições susceptíveis de ser administráveis por via tópica podem conter agentes de ajustamento da tonicidade, tais como o manitol ou cloreto de sódio; conservantes, tais como clorobutanol, cloreto de benzalcónio, poliquatérnio-1 ou cloro-hexidina; agentes tampão, tais como fosfatos, boratos, carbonatos e citratos; e agentes espessantes, tais como polímeros de carboxi-vinilo de elevado peso molecular, incluindo os conhecidos como carbómeros, hidroxietil-celulose ou álcool polivinílico.

As doses dos compostos de fórmula geral (I) utilizadas no tratamento ou prevenção de afecções da retina dependerão do tipo de afecção a ser prevenida ou tratada, da idade e do peso do corpo do paciente, e da forma da preparação/via de administração. As composições destinadas à administração tópica oftálmica conterão tipicamente um composto de fórmula geral (I) em uma quantidade compreendida entre cerca de 0,001 e cerca de 4,0% (p/v), de preferência entre cerca de 0,01 e cerca de 0,5% (p/v), com 1-2 gotas uma a várias vezes ao dia. De igual modo, doses representativas para outras formas de preparações são aproximadamente 1 - 100 mg/dia/adulto para injeções e aproximadamente 10 - 100 mg/adulto para preparações orais, cada uma delas administrada uma a várias vezes ao dia.

Podem adicionar-se agentes terapêuticos adicionais para complementar os compostos de fórmula geral (I).

Apresentam-se os exemplos seguintes para ilustrar diversos aspectos da presente invenção. As percentagens são expressas numa base em peso/volume.

Exemplo 1: As formulações seguintes são representativas das composições tópicas úteis na presente invenção.

Formulação 1

Composto de fórmula geral (I)	0,01 - 0,5%
Polisorbato 80	0,01%
Cloreto de Benzalcónio	0,01% + 10% excesso
EDTA Dissódico	0,1%
Fosfato de Sódio Monobásico	0,03%
Fosfato de Sódio Dibásico	0,1%
Cloreto de Sódio	q.b. 290-300 mOsm/kg
Ajustamento do pH com NaOH e/ou HCl	pH 4,2 - 7,4
Água	q.b. 100%

Formulação 2

Composto de fórmula geral (I)	0,01 - 0,5%
Hidroxipropil Metilcelulose	0,5%
Polisorbato 80	0,01%
Cloreto de Benzalcónio	0,01% + 5% excesso
EDTA Dissódico	0,01%
Fosfato de Sódio Dibásico	0,2%
Cloreto de Sódio	q.b. 290-300 mOsm/kg
Ajustamento do pH com NaOH e/ou HCl	pH 4,2 - 7,4
Água	q.b. 100%

Formulação 3

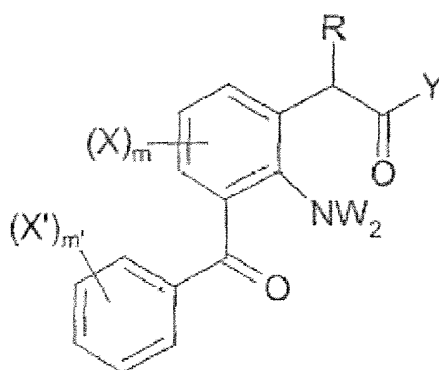
Nepafenac	0,1 + 6% excesso
Carbopol 974P	0,08%
Tiloxapol	0,01%
Glicerina	2,4%
EDTA Dissódico	0,03%
Cloreto de Benzalcónio	0,01%
Ajustamento do pH com NaOH e/ou HCl	pH 7,5 ± 0,2
Água	q.b. 100%

A presente invenção foi descrita com referência a determinadas formas de realização preferidas. As formas de realização descritas anteriormente são consideradas como ilustrativas.

Lisboa, 14 de Setembro de 2006

Reivindicações

1. Utilização de um ácido 3-benzoílfenilacético ou de um seu derivado de fórmula geral seguinte, na preparação de um medicamento para tratar ou prevenir uma qualquer das afecções seguintes tais como degeneração macular atrófica; retinite pigmentosa; retinopatia iatrogénica; lágrimas e furos da retina; retinopatia diabética; retinopatia das células falciformes; oclusão da veia e da artéria da retina;



na qual

o símbolo R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo (não)ramificado em C_{1-4} ou CF_3 ou um grupo de fórmula geral SR_4 ;

o símbolo Y representa um grupo de fórmula geral OR' ou $NR''R'$;

o símbolo R' representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo (não)ramificado em C_{1-10} , arilo (não)substituído (substituição tal como definida para o símbolo X a seguir), heterociclo (não)substituído (substituição tal como definida para o símbolo X a seguir), $-(CH_2)_nZ(CH_2)_nA$;

o símbolo n representa um número compreendido entre 2 e 6;

o símbolo n' representa um número compreendido entre 1 e 6;

o símbolo Z não tem qualquer significado ou representa um átomo de oxigénio ou um grupo $C=O$, $OC(=O)$, $C(=O)O$, $C(=O)NR^3$, $NR^3C(=O)$, $S(O)_{n^2}$, $CHOR^3$, NR^3 ;

o símbolo n^2 representa um número compreendido entre 0 e 2;

o símbolo R^3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo (não)ramificado em C_{1-6} , arilo (não)substituído (substituição tal como definida para o símbolo X a seguir), heterociclo (não)substituído (substituição tal como definida para o símbolo X a seguir);

o símbolo A representa um átomo de hidrogénio ou um grupo OH, arilo (não)substituído (substituição tal como definida para o símbolo X a seguir), heterociclo (não)substituído (substituição tal como definida para o símbolo X a seguir) ou um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_nOR^5$;

o símbolo R'' representa um átomo de hidrogénio, um grupo OH ou um grupo de fórmula geral OR' ;

os símbolos X e X' representam, cada um, independentemente H, F, Cl, Br, I, OR' , CN, OH, $S(O)_nR^4$, CF_3 , R_4 , NO_2 ;

o símbolo R^4 representa um grupo alquilo (não)ramificado em C_{1-6} ;

o símbolo m representa um número compreendido entre 0 e 3;

o símbolo m' representa um número compreendido entre 0 e 5;
e

o símbolo W representa um átomo de oxigénio ou de hidrogénio.

2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que

o símbolo R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-2} ;

o símbolo Y representa um grupo de fórmula geral $NR'R''$;

o símbolo R' representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo (não)ramificado em C_{1-6} ou um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_nZ(CH_2)_nA$;

o símbolo Z não tem qualquer significado ou representa um átomo de oxigénio ou um grupo de fórmula geral $CHOR^3$, NR^3 ;

o símbolo R_3 representa um átomo de hidrogénio;

o símbolo A representa um átomo de hidrogénio ou um grupo OH, arilo (não)substituído (substituição tal como definida para o símbolo X a seguir);

os símbolos X e X' representam, cada um, independentemente H, F, Cl, Br, CN, CF₃, OR', SR⁴, R⁴;

o símbolo R'' representa um átomo de hidrogénio;

o símbolo R⁴ representa um grupo alquilo (não)ramificado em C₁₋₄;

o símbolo m representa um número compreendido entre 0 e 2;

o símbolo m' representa um número compreendido entre 0 e 2;

o símbolo W representa um átomo de hidrogénio;

o símbolo n representa um número inteiro compreendido entre 2 e 4; e

o símbolo n' representa um número compreendido entre 0 e 3.

3. Utilização de acordo com a reivindicação 2, em que o ácido 3-benzoílfenilacético ou o seu derivado é escolhido de entre o grupo que consiste em 2-amino-3-(4-fluorobenzoíl)-fenilacetamida; 2-amino-3-benzoíl-fenilacetamida; e 2-amino-3-(4-clorobenzoíl)-fenilacetamida.

4. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o ácido 3-benzoílfenilacético ou o seu derivado é administrado por via tópica ao olho.

5. Utilização de acordo com a reivindicação 4, em que a quantidade terapeuticamente eficaz do ácido 3-benzoílfenilacético ou do seu derivado se encontra compreendida entre cerca de 0,001 e cerca de 4,0% (p/v).

6. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o ácido 3-benzoílfenilacético ou o seu derivado é administrado por via oral, intravenosa ou num implante ou injeção subconjuntival, numa injeção ou implante sub-Tenon, num implante ou injeção intravítrea ou numa solução de irrigação cirúrgica.