



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0708448-0 A2**



\* B R P I 0 7 0 8 4 4 8 A 2 \*

(22) Data de Depósito: 02/03/2007  
(43) Data da Publicação: 07/06/2011  
(RPI 2109)

(51) *Int.Cl.:*  
A61K 31/55 2006.01  
A61P 27/02 2006.01  
A61P 27/16 2006.01  
A61P 37/08 2006.01  
C07D 487/04 2006.01

(54) Título: **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA A PROFILAXIA OU TRATAMENTO DE DOENÇAS OFTÁLMICAS ALÉRGICAS OU DOENÇAS NASAIS ALÉRGICAS, E, USO DE UM COMPOSTO**

(30) Prioridade Unionista: 02/03/2006 JP 2006-055706,  
02/03/2006 JP 2006-055711

(73) Titular(es): Meiji Seika Kaisha, LTD.

(72) Inventor(es): Hiroto Akabane, Mitsuhiro Uchida, Takashi Shishikura, Funcionário da Meiji Seika Kaisha, LTD, Tsuneyoshi Inaba, Yukari Hoshina

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT JP2007054008 de 02/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/100079 de 07/09/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, METODO PARA A PROFILAXIA OU TRATAMENTO DE DOENÇAS OFTÁLMICAS ALÉRGICAS OU DOENÇAS NASAIS ALÉRGICAS, E, USO DE UM COMPOSTO. A presente invenção fornece uma composição farmacêutica para uso na profilaxia ou tratamento de doenças oftálmicas alérgicas ou doenças nasais alérgicas, que compreende 7,8-dimetóxi-4(5H), 10-dioxo-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c] [1]benzoazepina, 2-(1-isopropoxicarbonilóxi-2-metilpropil)-7,8-dimetóxi-4(5H),10-dioxo-2H-1,2,3-triazolo [4,5-c][1]benzazepina ou um seu sal farmacêuticamente aceitável. A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção tem poucos efeitos colaterais, exerce fortes efeitos profiláticos e terapêuticos na fase tardia, exibindo resistência farmacêutica a instalações convencionais e pode ser usada apropriadamente para aplicações tópicas.



PI0708448-0

“FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA A PROFILAXIA OU TRATAMENTO DE DOENÇAS OFTÁLMICAS ALÉRGICAS OU DOENÇAS NASAIS ALÉRGICAS, E, USO DE UM COMPOSTO”

REFERÊNCIA A PEDIDOS RELACIONADOS

5 Este pedido é baseado no e reivindica o benefício de prioridade dos Pedidos de Patente Japonesa No. 055706/2006 (data de depósito: 2 de março de 2006) e No. 055711/2006 (data de depósito 2 de março de 2006), cujo inteiro teor é incorporado aqui por referência.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

10 Campo da Invenção

A presente invenção fornece um agente profilático ou terapêutico para doenças oftálmicas alérgicas ou doenças nasais alérgicas, compreendendo um derivativo de triazolobenzoazepina tricíclico. Mais particularmente, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica para uso na profilaxia ou tratamento de doenças oftálmicas alérgicas ou doenças nasais alérgicas, compreendendo 7,8-dimetóxi-4(5H),10-dioxo-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c][1]benzoazepina, um sua pró-droga ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Fundamentos da Invenção

20 As doenças oftálmicas alérgicas são sintomas relacionados com os olhos e seus tecidos periféricos, baseados em uma reação alérgica induzida por vários estímulos, tais como uma imuno-reação. Seus exemplos específicos incluem conjuntivite alérgica sazonal, conjuntivite alérgica crônica, conjunvite vernal, ceratoconjuntivite atópica e conjuntivite papilar gigante. Entre elas, a condição patológica das conjuntivites alérgicas é principalmente uma doença inflamatória da conjuntiva/córnea baseada na reação alérgica tipo I. A reação alérgica tipo I é reação bifásica, compreendendo a fase prematura (reação tipo imediata) e fase tardia (reação tipo retardada).

A fase prematura aparece 15 a 30 min após a exposição do antígeno e desaparece 1 a 2 h após ela. A fase tardia aparece 6 a 12 h após o desaparecimento da fase prematura e continua por 24 a 48 h (vide Hansen I. e al.: Mediators of inflammation in the early and the late phase of rhinitis allergic. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 4 159 – 163, 2004). Na fase prematura, os sintomas tais como coceira, dacriorréia, hiperemia e edema da conjuntiva e palpebral aparecem através da ação de transmissores químicos, tais como histamina liberada pelos mastócitos. Por outro lado, a fase tardia é uma reação de inflamação persistentes, induzida pela invasão de células inflamatórias, tais como células T e eosinófilos, citocinas/quimiocinas produzidas por elas e proteínas tóxicas liberadas pelos eosinófilos. A fase tardia é considerada participar severidade aumentada e procrastinação da condição patológica (vide Azuma Kozue, Ohno Shigeaki: *Arerugisei Ketsumaku Shikkan Gaisetsu (Outline of allergic conjunctival diseases)* “NEW MOOK Ganka (Ophthalmology); *Arerugisei Gan Shikkan (Allergic ophthalmic diseases)* 6, “editado por Ohno Shigeaki e al., KANEHARA & Co. LTD., 1 – 5, 2003).

Para a fase precoce, cromoglicato, um inibidor de liberação de histamina, e anti-histaminas são eficazes (vide King H.C.: *Pharmacotherapy of allergic rhinitis.* em “*Allergy in ENT Practice The basic guide 2nd*” ed. by King H.C. e al. Thieme Medical Publisher, Inc. 178 – 204, 2005). Por outro lado, a fase tardia é induzida, por exemplo, por citocinas/quimiocinas e proteínas potentes, além de histamina (vide Kramer M.F. e al.: *Nasal IL-16 e MIP-1a in late-phase allergic response.* *Allergy and Asthma Proc.* 22; 127 – 132, 2001; Economides A e Kaliner M.A.: Capítulo 5 *Allergic rhinitis.* Em “*Currente Review of Rhinitis*” ed. por Kaliner M.A. Current Medicine, Inc. 35 – 51, 2002). Estes representam um papel principal na inflamação da fase tardia. Com relação a isto, há um relato de que mesmo a levocabastina, que é o agente anti-histamínico mais potente, não pode inibir a fase tardia (vide

Hingorani M. e Lightman S.: Ocular Allergy in “Allergy and Allergic Diseases” ed. por A. B. Kay Blackwell Science, Inc. 1645 – 1670, 1997).

Os esteróides têm uma potente atividade inibitória da produção da citocina/quimiocinas e um efeito muito potente contra a fase tardia (vide  
5 Ciprandi G.B e al.: Defrazacort protects against late-phase but early-phase reactions induced by the allergen-specific conjunctival provocation test. Allergy 48: 421-430, 1993). Os esteróides, entretanto, têm um risco de efeitos colaterais, tais como provocam aumentada pressão ocular e início de glaucoma. Portanto, seu uso de curto termo é recomendado. Além disso, um  
10 exame do efeito colateral por médicos especialistas oculares deve ser periodicamente realizado (vide Takamura Etsuko: Arerugisei Ketsumaku Shikkan No Memo Kayumi No Seiin To Chiryo (Cause and Treatment of ocular itching in allergic conjunctivitis. Allergology 19; 444 – 449, 2005; Barney N.P. e Graziano F.M.: Allergic and Immunological diseases of eye, em Middleton’s Allergy principles & practice 6a. edição ed. por Adkinson N.F. e al. Mosby, Inc. 1599 – 1617, 2003). Desta maneira, há muitas restrições no uso de esteróides em doenças oftálmicas alérgicas e, assim, o uso dos esteróides é problemático.

Assim, o desenvolvimento de preparações farmacêuticas para  
20 tratar e prevenir doenças oftálmicas alérgicas, que sejam também eficazes na fase tardia e não tenha efeito colateral, tem sido desejado.

As doenças nasais alérgicas são sintomas relacionados com o nariz e seus tecidos circundantes, com base em uma reação alérgica causada por vários estímulos tais como uma imuno-reação. Seus exemplos específicos  
25 incluem rinite sazonal, rinite alérgica perene e sinusite alérgica. A condição clínica da rinite alérgica é também baseada em uma reação alérgica tipo-I.

Na fase prematura da reação alérgica tipo I, por exemplo, espirros, coceira, rinorréia e edema da mucosa nasal aparecem devido aos mediadores químicos, tais como histamina liberada pelos mastócitos.

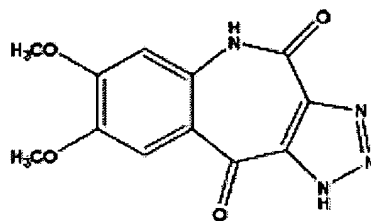
Também na fase prematura, como no caso de doenças oftálmicas, o cromoglicato, um inibidor da liberação da histamina, e anti-histamínicos são eficazes. Na fase tardia, entretanto, além da histamina, as citocinas/quimiocinas e proteínas tóxicas produzidas pelas células inflamatórias infiltradas, tais como células T e eosinófilos, induzem os sintomas acima. Desta maneira, é relatado que qualquer efeito satisfatório não ser obtido meramente bloqueando-se a ação da histamina (vide Bensch G. W. e al.: Evaluation of Cytokines in nasal secretions after nasal antigen challenge: lack of influence of antihistamines. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 88; 457 – 462, 2002). A fase tardia é considerada participar da aumentada severidade e procrastinação da condição patológica e, de fato, os remédios internos dos agentes anti-histamínicos são largamente usados como remédios prescritos básicos para rinite. É relatado que a administração adicional de uma gota nasal de um agente anti-histamínico a um paciente sofrendo de rinite, entretanto, não melhora o efeito (vide Bereger W. E. e al.: Efficacy of azelastine nasal spray in patients with an unsatisfactory respost to loratadine. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 91: 205 – 211, 2003; LaForce C.F. e al.: Efficacy of zelastine nasal spray in seasonal allergic rhinitis patients who remain symptomatic after treatment with fenofenadine. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 93: 154 – 159, 2004). Isto sustenta o fato de que o sintoma induzido pelas células inflamatórias invadidas na fase tardia não pode ser suprimido pelo agente anti-histamínico sem dificuldades.

Os esteróides têm uma potente atividade inibitória da produção de citocina/quimiocina e exibem um efeito altamente potente contra a fase tardia em uma reação alérgica de uma rinite alérgica (vide Drain K. L. e Li J.T.C.: capítulo 17 Corticosteroids and their use in rhinitis, em “Current Review of Rhinitis” ed. by Kaliner M. A. Current Medicine, Inc. 163 – 173, 2002). Com referência ao efeito clínico na rinite também, os esteróides foram confirmados superar os agentes anti-histamínicos (vide Schleimer R. P. e al.:

glucocorticoides in “Middleton’s Allergy Principles & Practice Sixth edition” ed. por Adkinson Jr. N.F. e al. Mosby, Inc. 870 – 913, 2003). Os esteróides, entretanto, às vezes induzem efeitos colaterais locais no nariz tais como sangramento nasal, estimulação local e secagem (vide o acima descrito Drain K.L. e Li J. T. C.: Capítulo 17 Corticosteroids and their use in rhinitis, em “Current Review of Rhinitis” ed. por Kaliner M. A. Current Medicine, Inc. 163 – 173, 2002). Em pacientes que sofrem de uma doença alérgica complicada por outras doenças alérgicas tais como asma e eczema atópico e já uso esteróides, em alguns casos, a adição de um esteróide nasal às vezes provoca excessiva exposição ao esteróide e aumenta o risco de efeito colateral sistêmico (inibição do sistema hipotálamo-hipófise-adrenal e inibição do crescimento na adolescência inicial). Por estas razões, há muitas restrições no uso de esteróides em doenças nasais alérgicas.

Portanto, o desenvolvimento de preparações farmacêuticas para tratar e evitar doenças nasais alérgicas, que sejam também eficazes na fase tardia, é menos provável provocar efeito colateral e tem ainda sido desejado na arte.

7,8-dimetóxi-4(5H),10-dioxo-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c][1] benzoazepina (a seguir referida como “composto A”) é um composto tendo a seguinte estrutura e é sabido ter atividade antialérgica (vide WO 95/18130 (Patente Japonesa No. 3290664 e Patente U.S. No. 5686442).



(Composto A)

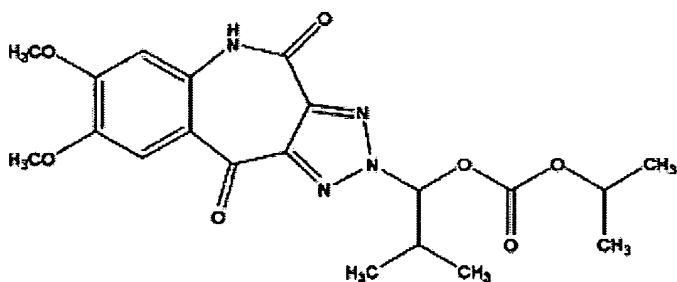
Este documento (o WO 95/18130 acima descrito), entretanto, refere-se a ingredientes eficazes de preparações orais (tabletes e cápsulas) para evitar doenças alérgicas. De fato, exemplos de testes farmacológicos mostram somente o efeito profilático sobre a inibição de uma reação alérgica

pela administração oral de derivativos de benzazepina tricíclicos contendo o composto A. Especificamente, o documento descreve o efeito profilático sobre a inibição de uma reação alérgica na pele do pé pela administração oral de um derivativo de benzazepina tricíclico antes do início da reação alérgica.

5 Além disso, o documento descreve que o início do efeito inibitório (relação de inibição) é de cerca de 50%.

Como mencionado acima, o cromoglicato, que inibe a liberação da histamina, é eficaz na fase prematura da reação alérgica. O seguinte fato, entretanto, deve ser observado. O cromoglicato, quando  
10 administrado antes da exposição a um antígeno, é eficaz, porém, por outro lado, após a indução da reação alérgica, o efeito desaparece. Portanto, o cromoglicato tem sido considerado como tendo tal propriedade de que o início da ação é lento e a ação é moderada. Por outro lado, o julgamento clínico é de modo que, uma vez o tratamento seja iniciado em um estado  
15 sintomático, um efeito clínico satisfatório não pode ser esperado por mero efeito profilático sem dificuldades. Assim, o desenvolvimento do efeito terapêutico, na administração de um medicamento após o início da reação alérgica, é muito importante.

2-(1-isopropoxycarbonilóxi-2-metilpropil)-7,8-dimetóxi-  
20 4(5H),10-dioxo-2H-1,2,3-triazolo[4,5-c][1]benzazepina (a seguir com frequência referida como “composto B”) é um pró-droga do composto A e tem a seguinte estrutura. Sabe-se que o composto B, após passagem através das membranas mucosas dos tratos digestivos, é convertido no composto A in vivo e desenvolve ação antialérgica como sua eficácia de medicamento. Foi  
25 demonstrado que o composto B, em comparação com o composto A, pode melhorar a absorção na administração oral por um fator de sete (vide WO 99/16770 (Patente Japonesa No. 3188482 e Patente U.S. No. 6372735).



(Composto B)

Este documento (o WO 99/16770 acima descrito), entretanto, também refere-se a ingredientes ativos de preparações orais para prevenir doenças alérgicas e somente preparações orais tais como tabletes e *subtilaes* são descritos como exemplos de formulações. Além disso, exemplos de teste farmacológicos descritos no documento também referem-se a preparações orais.

Em geral, não pode ser necessariamente dito que, mesmo quando um ingrediente ativo é absorvido dentro do corpo vivo através das membranas mucosas, por exemplo, nos tratos digestivos e exibe um excelente efeito, um efeito excelente favoravelmente comparável com a administração oral pode ser obtido na administração parenteral. Por exemplo, quando uma preparação parenteral é topicamente administrada às membranas mucosas de órgãos alvo de doenças alérgicas, o ingrediente ativo contemplado atua diretamente sobre a parte afetada. Portanto, muita consideração deve ser dada à dose e forma de dosagem. Além disso, a possibilidade de efeitos colaterais causados por ação direta também não é desprezível. Em geral, estes assuntos devem ser estudados separadamente do achado da administração oral.

### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Os presentes inventores fizeram agora uma pesquisa quanto a preparações farmacêuticas que são eficazes na prevenção e tratamento de doenças oftálmicas alérgicas ou doenças nasais alérgicas e não desenvolvem significativos efeitos colaterais. Como resultado, descobriu-se que a fase tardia poderia ser substancialmente inibida completamente administrando-se topicamente o composto A no olho ou nariz antes do início da reação alérgica

(isto é, para fins profiláticos). Descobriu-se também que a fase tardia pode também ser potencialmente inibida administrando-se topicamente o composto A no olho ou no nariz durante a progressão da inflamação alérgica (isto é, para fins terapêuticos). Além disso, descobriu-se que o composto B, que é convertido no composto A in vivo, tem o mesmo efeito que o composto A e, assim, é utilizável. A presente invenção é baseada neste achado.

Portanto, um objetivo da presente invenção é fornecer uma preparação farmacêutica que seja eficaz em evitar e tratar doenças oftálmicas alérgicas ou doenças nasais alérgicas e, ao mesmo tempo, desenvolva alguns efeitos colaterais e seja adequada para administração tópica.

De acordo com a presente invenção, é fornecida uma composição farmacêutica para uso na profilaxia ou tratamento de doenças oftálmicas alérgicas ou doenças nasais alérgicas, que compreenda 7,8-dimetóxi-4(5H),10-dioxo-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c][1] benzoazepina (composto A), um sua pró-droga ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

De acordo com a presente invenção, é também provida uma composição farmacêutica para uso na profilaxia ou tratamento de doenças oftálmicas alérgicas ou doenças nasais alérgicas, que compreenda 2-(1-isopropoxicarbonilóxi-2-metilpropil)-7,8-dimetóxi-4(5H),10-dioxo-2H-1,2,3-triazolo[4,5-c][1]benzazepina (composto B) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. O Composto B é um pró-droga do composto A.

Em uma forma de realização preferida da presente invenção, a composição farmacêutica profilática ou terapêutica é administrada como instilação ocular. Em outra forma de realização preferida da presente invenção, a composição farmacêutica profilática ou terapêutica é administrada como gotas nasais.

Em uma forma de realização mais preferida da presente invenção, a composição farmacêutica profilática ou terapêutica compreende ainda um veículo farmaceuticamente aceitável.

De acordo com a presente invenção, é ainda provido um método para a profilaxia ou tratamento de doenças oftálmicas alérgicas ou doenças nasais alérgicas, que compreende administrar uma quantidade profilática ou terapeuticamente eficaz de 7,8-dimetóxi-4(5H),10-dioxo-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c][1]benzoazepina, um sua pró-droga ou um seu sal farmacologicamente aceitável a um mamífero.

Em outra forma de realização da presente invenção, é fornecido um método para a profilaxia ou tratamento de doenças oftálmicas alérgicas ou doenças nasais alérgicas, que compreende administrar uma quantidade profilática ou terapeuticamente eficaz de 2-(1-isopropoxicarbonilóxi-2-metilpropil)-7,8-dimetóxi-4(5H),10-dioxo-2H-1,2,3-triazolo[4,5-c][1]benzazepina ou um seu sal farmacologicamente aceitável a um mamífero.

De acordo com a presente invenção, é também provido o uso de 7,8-dimetóxi-4(5H),10-dioxo-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c][1] benzoazepina, um sua pró-droga ou um seu sal farmacologicamente aceitável, para a preparação de um agente para uso na profilaxia de doenças oftálmicas alérgicas ou doenças nasais alérgicas.

De acordo com outro aspecto da presente invenção, é provido o uso de 2-(1-isopropoxicarbonilóxi-2-metilpropil)-7,8-dimetóxi-4(5H),10-dioxo-2H-1,2,3-triazolo[4,5-c][1]benzazepina ou um seu sal farmacologicamente aceitável, para a preparação de uma agente profilático ou terapêutico para doenças oftálmicas alérgicas ou doenças nasais alérgicas.

Outrossim, a presente invenção pode ser considerada como segue: (1) um agente profilático ou terapêutico para doenças oftálmicas alérgicas ou doenças nasais alérgicas, compreendendo 7,8-dimetóxi-4(5H),10-dioxo-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c][1]benzoazepina ou um seu sal farmacologicamente aceitável; (2) um agente profilático ou terapêutico para doenças oftálmicas alérgicas ou doenças nasais alérgicas, compreendendo 2-

(1-isopropoxicarbonilóxi-2-metilpropil)-7,8-dimetóxi-4(5H),10-dioxo-2H-1,2,3-triazolo[4,5-c][1]benzazepina ou um seu sal farmacêuticamente aceitável; (3) o agente profilático ou terapêutico para doenças oftálmicas alérgicas de acordo com o item acima (1) ou (2), que é administrado como instilação ocular; (4) o agente profilático ou terapêutico para doenças nasais alérgicas de acordo com o item acima (1) ou (2), que é administrado como gotas nasais.

A composição farmacêutica para uso na profilaxia ou tratamento de doenças oftálmicas alérgicas ou doenças nasais alérgicas de acordo com a presente invenção tem alguns efeitos colaterais e tem potente efeito profilático e efeito terapêutico na fase tardia, onde a resistência à terapia em relação a existentes colírios ou gotas nasais se desenvolve.

#### DETALHADA DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

##### Composto

O composto A (7,8-dimetóxi-4(5H),10-dioxo-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c][1]benzoazepina) como um ingrediente ativo na presente invenção é um composto convencional e pode ser produzido, por exemplo, pela descrição de um processo de produção do composto e descrição do Exemplo 43 do acima descrito WO 95/18130.

O ingrediente ativo da presente invenção pode ser um pró-droga do composto A ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto ou um sua pró-droga. A pró-droga do composto A é de um tal tipo que um grupo 1,2,3-triazol do composto A foi modificado e pode ser produzido de acordo com o WO 99/16770 cima descrito.

Um pró-droga que é preferido na presente invenção é o composto B (2-(1-isopropoxicarbonilóxi-2-metilpropil)-7,8-dimetóxi-4(5H),10-dioxo-2H-1,2,3-triazolo[4,5-c][1]benzazepina) e pode ser produzido, por exemplo, pela descrição descrita no Exemplo 20 do WO 99/16770 acima descrito.

Na presente invenção, o composto A ou composto B como o ingrediente ativo pode ser convertido em um seu sal farmacologicamente aceitável, que pode ser usado como ingrediente ativo. Sais farmacologicamente aceitáveis do composto A ou composto B incluem sais não-tóxicos medicamente aceitáveis. Sais não-tóxicos adequados incluem sais de metal alcalino ou metal alcalino terroso, tais como sais de sódio, potássio ou cálcio; sais de ácido hidroalógicos, tais como sais de fluoridreto, sais de cloridreto, sais de bromidreto ou sais de iodidretos; sais de ácido inorgânico, tais como sais de ácido nítrico, sais de ácido perclórico, sais de ácido sulfúrico ou sais de ácido fosfórico; sais de ácido alquilsulfônicos inferiores, tais como sais de ácido metanossulfônico, sais de ácido trifluorometanossulfônico ou sais de ácido etanossulfônico (“alquila inferior” é preferivelmente C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquila); sais de ácido arilsulfônico, tais como sais de ácido benzenossulfônico ou sais de ácido p-toluenossulfônico; sais de ácido orgânico, tais como sais de ácido fumárico, sais de ácido succínico, sais de ácido cítrico, sais de ácido tartárico, sais de ácido oxálico ou sais de ácido maleico; e sais de aminoácido, tais como sais de ácido glutâmico ou sais de ácido aspártico.

#### Composição Farmacêutica

Como demonstrado nos exemplos de trabalho, a administração tópica (instilação) do composto A como um ingrediente ativo na presente invenção em um animal experimental atualmente apresentou efeitos profiláticos e terapêuticos contra doenças oftálmicas alérgicas, particularmente conjuntivite alérgica. Este efeito é significativamente superior aos medicamentos existentes e pode também inibir a reação alérgica de fase tardia (Exemplos de Teste 1 e 2). Além disso, quando o composto A e composto B foram administrados como instalação ocular, a concentração do composto A e composto B pôde ser mantida topicamente por um período maior de tempo em uma concentração mais elevada do que aquele da administração oral (Exemplo de Teste 3). A administração tópica (rinenquise)

do composto A a um animal experimental realmente mostrou efeitos profiláticos e terapêuticos sobre as doenças nasais alérgicas, particularmente rinite alérgica. Este efeito foi significativamente superior aos medicamentos existentes (Exemplos de Teste 4-1, 4-2 e 5). Quando o composto A e composto B foram administrados como gotas nasais e administração oral, a rinenquise pôde realizar um efeito inibitório mais elevado em uma dose mais baixa (particularmente Exemplos de Teste 4-2 e 4-3).

O WO 99/16770 mostra que o composto B é um pró-droga do composto A.

Além disso, do ponto de vista da segurança, em comparação com a administração oral, na administração tópica (instilação/rinenquise), a exposição ao inteiro corpo é mais baixa e uma potente ação é desenvolvida em uma dose muito mais baixa, sugerindo que o efeito colateral sistêmico poderia ser significativamente reduzido. Além disso, os resultados dos testes de irritação tópica mostram que a segurança do composto A e composto B é elevada. Especificamente, a toxicidade contra células epiteliais da córnea em olhos humanos foi estudada. Como resultado, quanto a taxa de sobrevivência de células de 24 h, qualquer toxicidade não foi observada na faixa de concentração de 100 nM a 0,3 mM. Esta concentração não é menor do que 60 vezes mais elevada do que a concentração máxima no tecido do olho 1,29 µg/g (4,7 µM) no caso de instilação de um líquido 0,1% em que o composto A desenvolve um efeito satisfatório. Mesmo quando é realizado um teste de irritação de olho severa, usando-se coelhos em que a instilação é realizada seis vezes por dia a intervalos de 30 minutos por dois dias, os resultados são de modo que, para 3% composto A e 1% composto B, somente ligeira vermelhidão da conjuntiva foi observada e, para 0,5% composto A, não foi observada irritação de forma alguma, indicando que estes compostos são medicamentos altamente seguros.

Portanto, o ingrediente ativo da presente invenção desenvolve

um excelente efeito profilático e terapêutico sobre as doenças oftálmicas alérgicas ou doenças nasais alérgicas, preferivelmente na aplicação tópica. Como descrito acima, de acordo com a presente invenção, é fornecida uma composição farmacêutica para uso na profilaxia ou tratamento de doenças oftálmicas alérgicas ou doenças nasais alérgicas, compreendendo o composto A, um sua pró-droga, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, ou composto B, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

As doenças oftálmicas alérgicas incluem, por exemplo, conjuntivite alérgica sazonal, conjuntivite alérgica crônica, conjuntivite vernal, ceratoconjuntivite atópica e conjuntivite papilar gigante.

As doenças nasais alérgicas incluem, por exemplo, rinite alérgica sazonal, rinite alérgica crônica, sinusite alérgica e polinose.

A composição farmacêutica para uso na profilaxia ou tratamento de doenças oftálmicas alérgicas de acordo com a presente invenção pode ser qualquer composição farmacêutica, contanto que possa ser topicamente administrada, por exemplo, em membranas mucosas oculares. A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção é preferivelmente administrada como instalação ocular. A administração tópica, particularmente instilação, pode vantajosamente inibir altamente uma reação inflamatória em uma conjuntiva que seja um órgão alvo em doenças oftálmicas alérgicas. Portanto, a composição farmacêutica de acordo com a presente invenção é preferivelmente usada em uma forma de colírio.

Quando a composição farmacêutica para uso na profilaxia ou tratamento de doenças oftálmicas alérgicas é administrada com instilação ocular, a composição farmacêutica pode ser formulada em um colírio, de acordo com um método convencional, misturando-se a composição farmacêutica com veículos, excipientes e diluentes farmaceuticamente aceitáveis, que já são por si conhecidos.

Na presente invenção, o veículo, excipiente e diluente

farmaceuticamente aceitáveis são às vezes coletivamente referidos como um veículo farmaceuticamente aceitável.

Quando a composição para uso na profilaxia ou tratamento de doenças oftálmicas alérgicas de acordo com a presente invenção é usada  
5 como um colírio, a composição farmacêutica pode ser provida em qualquer forma que seja comumente usada como colírio. Por exemplo, o colírio pode ser fornecido na forma de colírio aquoso, tal como líquidos de colírio aquosos, líquidos de colírio em suspensão aquosa, líquidos de colírio viscosos e líquidos de colírio solubilizados e colírios não-aquosos, tais como líquidos  
10 de colírio não-aquosos e líquidos em suspensão não-aquosos. Na presente invenção, os líquidos de colírio aquosos são mais preferidos.

Quando a composição farmacêutica para uso na profilaxia ou tratamento de doenças oftálmicas alérgicas é formulada, por exemplo em líquidos de colírio aquosos, vários aditivos comumente usados nos líquidos de  
15 colírio aquosos podem ser apropriadamente incorporados nos líquidos de colírio aquosos. Aditivos incluem agentes tamponantes, agentes de ajuste da tonicidade, antissépticos, conservantes, solubilizantes (estabilizadores), ajustadores do pH, espessantes e agentes quelantes.

A composição farmacêutica para uso na profilaxia ou  
20 tratamento das doenças nasais alérgicas de acordo com a presente invenção pode ser qualquer composição farmacêutica, contanto que possa ser topicamente administrada, por exemplo, na mucosa nasal. A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção é preferivelmente administrada como gotas nasais. A administração tópica, particularmente  
25 rinenquise, pode vantajosamente inibir altamente uma reação inflamatória em uma mucosa nasal, que é um órgão alvo nas doenças nasais alérgicas. Portanto, a composição farmacêutica de acordo com a presente invenção é preferivelmente usada em uma forma de gota nasal.

Quando a composição farmacêutica para uso na profilaxia ou

tratamento de doenças nasais alérgicas é administrada como gotas nasais, a composição farmacêutica pode ser formulada em uma gota nasal de acordo com um método convencional, misturando-se a composição farmacêutica com veículos, excipientes e diluentes farmacêuticamente aceitáveis, que já são por si conhecidos.

Quando a composição para uso na profilaxia ou tratamento de doenças nasais alérgicas de acordo com a presente invenção é usada como uma gota nasal, a composição farmacêutica pode ser provida em qualquer forma que seja comumente usada como gota nasal. Por exemplo, a gota nasal pode ser provida na forma de gotas nasais, tais como líquidos de gota nasal aquosos, líquidos nasais de suspensão aquosos ou líquidos de gota nasal em gel.

Quando a composição farmacêutica para uso na profilaxia ou tratamento de doenças nasais alérgicas é formulada, por exemplo, em gotas nasais, vários aditivos comumente usados em gotas nasais podem ser apropriadamente incorporados na gota nasal. Os aditivos incluem agentes tamponantes, agentes de ajuste de tonicidade, conservantes, solubilizantes (estabilizantes), ajustadores de pH, espessantes e agentes quelantes.

Os agentes tamponantes utilizáveis na presente invenção incluem, por exemplo, agentes tamponantes de borato, agentes tamponantes de fosfato, agentes tamponantes de citrato, agentes tamponantes de tartarato e agentes tamponantes de acetato.

Os agentes de ajustamento da tonicidade incluem, por exemplo, sais tais como cloreto de sódio, sacarídeos tais como sorbitol, manitol e glicose, álcoois poliídricos tais como glicerina, polietilenoglicol e propileno glicol.

Os antissépticos incluem, por exemplo, cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio e ésteres de ácido paraoxibenzoico, tais como metil p-oxibenzoato e etil p-oxibenzoato.

Os conservantes incluem ésteres p-hidroxibenzóicos e cloreto de benzalcônio.

Os ajustadores do pH incluem, por exemplo, hidróxido de sódio, hidróxido de amônio, ácido clorídrico, ácido acético e ácido fosfórico.

5 Os espessantes incluem, por exemplo, metilcelulose, carboximetilcelulose, hidroxipropil metilcelulose, polivinil álcool, polivinilpirrolidona e ácido poliacrílico e seu sal.

Eles podem ser usados em uma combinação de dois ou mais.

10 Quando a composição farmacêutica para uso na profilaxia ou tratamento de doenças oftálmicas alérgicas é usada como uma pomada oftálmica, lanolina purificada, vaselina, plastibase e parafina líquida podem ser apropriadamente usadas para a pomada oftálmica.

15 Na composição farmacêutica para uso na profilaxia ou tratamento de doenças oftálmicas alérgicas ou doenças nasais alérgicas, o ingrediente ativo de acordo com a presente invenção pode se apropriadamente usado em combinação com outros agentes químicos oftalmológicos, por exemplo, maleato de clorfeniramina, cloridreto de nafazolina, sulfonato de azuleno sódico, cloreto de lisozima e ácido glicirretínico ou agentes químicos para tratar doenças nasais, até o objetivo contemplado ser alcançado.

20 A dose da composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode ser apropriadamente variada, dependendo da quantidade do ingrediente ativo contido na composição farmacêutica. Para evitar ou tratar doenças oftálmicas alérgicas ou doenças nasais alérgicas como a doença alvo, uma quantidade profilática ou terapêuticamente eficaz do ingrediente ativo é  
25 administrada a um paciente.

A expressão “quantidade profilática ou terapêuticamente eficaz” significa tal como uma quantidade que pode obter um efeito profilático ou terapêutico em um paciente sofrendo da doença oftálmica alérgica ou doença nasal alérgica. Em geral, a quantidade eficaz pode ser

apropriadamente determinada em consideração das condições particulares, por exemplo, a idade, peso, sexo, tipo de doença e severidade ou condição dos pacientes.

Na presente invenção, quando o composto A é usado, a  
5 quantidade de composto A usada pode ser qualquer quantidade, contanto que o efeito contemplado possa ser obtido, e pode variar dependendo, por exemplo, do sintoma e idade. A quantidade do composto A é preferivelmente de 0,001 a 3 % em peso, mais preferivelmente 0,01 a 1 % em peso. Para administração oftálmica (instilação), o composto A pode ser administrado,  
10 por exemplo, por gotejamento no olho duas vezes a quatro vezes por dia com uma a algumas gotas de cada vez. Quando o nível de severidade é mais elevado, o composto A pode ser administrado, por exemplo, como instalação ocular algumas vezes por dia. A dose de instilação é tipicamente de cerca de 30 µl. Para rinenquise, o composto A pode ser administrado, por exemplo, por  
15 gotejamento nasal ou por pulverização por uma recipiente de spray enchido com o composto A em uma dose de 10 a 200 µl de cada vez, uma vez a quatro vezes por dia.

Na presente invenção, quando o composto B é usado, a  
quantidade do composto B usada pode ser qualquer quantidade, contanto que  
20 o efeito contemplado possa ser obtido e possa variar, dependendo, por exemplo, do sintoma e idade. A quantidade do composto B é preferivelmente de 0,001 a 3 % em peso, mais preferivelmente de 0,01 a 1 % em peso. Para instilação, o composto B pode ser administrado, por exemplo, por gotejamento no olho duas vezes a quatro vezes por dia com uma a algumas  
25 gotas de cada vez. Quando o nível de severidade for mais elevado, o composto B pode ser administrado, por exemplo, como instalação ocular algumas vezes por dia. A dose de instilação é tipicamente de cerca de 30 µl. Para rinenquise, o composto B pode ser administrado, por exemplo, por gotejamento nasal ou por pulverização por um recipiente de spray enchido

com o composto B em uma dose de 10 a 200 ml de cada vez, uma a quatro vezes por dia.

5 A composição farmacêutica para uso na profilaxia ou tratamento de doenças oftálmicas alérgicas ou doenças nasais alérgicas pode situar-se dentro de uma faixa de pH que seja comumente usada como colírio ou gotas nasais e é preferivelmente na faixa de 4,0 a 8,0.

### EXEMPLOS

A presente invenção é ainda ilustrada pelos seguintes Exemplos, que não são pretendidos como uma limitação da invenção.

10 Exemplo de Teste 1: Efeito profilático sobre a conjuntivite alérgica

Exemplo de Teste 1 – 1: Efeito profilático do composto A em conjuntivite alérgica

15 Ratos SD machos foram preparados. Bordetella pertussis ( $4 \times 10^{10}$ ) e 1 mg de ovalbumina dinitrofenilada (a seguir com frequência abreviada “DNP-OA”) foram subcutaneamente administrados dentro da almofada do pé dos ratos. Após 8 a 10 dias da administração, uma solução de 3% DNP-OA foi administrada no olho direito dos ratos para induzir uma reação alérgica. Em alguns experimentos, a fim de confirmar o vazamento de corante e localização do edema, um corante foi injetado e, na anatomia, a coincidência de vazamento de corante com a localização do edema foi confirmada. Evans Blue (um corante) (25 mg/kg) foi intravenosamente administrado seis h após a indução da reação alérgica.

25 Após 9 h da indução da reação alérgica, os globos oculares dos ratos foram colhidos. Ainda lentes, hidatóides e o conteúdo do corpo vítreo foram removidos dos globos oculares e o peso dos tecidos foi medido. Além disso, a quantidade de vazamento de corante no tecido de olho colhido foi medida. Para medição de corante, o tecido do olho foi imerso em 0,15 ml de 1N KOH e foi lisado a 37 °C por dois ou três dias. Um líquido misturado com ácido fosfórico/ácido acético (0,9 ml) foi adicionado ao tecido lisado e a

mistura foi centrifugada a 1750 g por 15 min. A absorvência (630 nm) de Evans Blue no sobrenadante foi medida com Multiskan JX (manufaturado por Labsystem Ltd.). A quantidade do corante foi considerada como uma quantidade de vazamento de corante.

5 O composto A foi dissolvido em hidrogeno carbonato de sódio 0,15 M e a solução foi ajustada a pH 7,2. Para o grupo de controle, hidrogeno carbonato de sódio 0,15 M, ajustado a pH 7,2, foi administrado. Para um grupo de controle negativo (um grupo de não-sensibilização), uma solução de 3% DNP-OA foi administrada ao olho direito dos ratos não-sensibilizados e o  
10 solvente foi usado da mesma maneira que no grupo de controle.

O medicamento ou o solvente foi administrado ao olho direito (5 µl/olho) 15 min antes da indução da reação alérgica. O composto A foi administrado em concentrações de 0,01 %, 0,1 % e 1 % para estudos de dose resposta.

15 Os resultados são mostrados como na Tabela 1.

Na tabela, a relação de inibição foi calculada pela seguinte equação.

$$\text{Inibição (\%)} = 100 \times \{(B-A) - (C-A)\} \div (B - A)$$

em que A representa um grupo de controle negativo (um grupo não-sensibilizado); B representa um grupo de controle; e C representa um grupo  
20 que recebeu medicamento.

Tabela 1: Efeito profilático do composto A sobre a conjuntivite alérgica (Estudos sobre a dose resposta)

Medicamento	Dose/rato	Concentração de medicamento	Relação de inibição (%)	
			Aumento do peso do tecido	Aumento da quantidade de vazamento de corante
Composto A	0,05 µg/rato	0,01%	67,0% **	74,4% **
Composto A	0,5 µg/rato	0,1%	89,0% **	83,9% **
Composto A	5 µg/rato	1%	83,7% **	87,6% **

\*\* p < 0,02 comparado com o grupo de controle (teste de múltipla comparação de Dunnett)

(peso do tecido para grupo não-sensibilizado:  $76,4 \pm 2,5$  mg, peso do tecido para grupo de controle:  $114,2 \pm 4,7$  mg,  $n = 8$ )

(quantidade de vazamento de corante para grupo não-sensibilizado:  $2,96 \pm 0,17$ mg, quantidade de vazamento de corante para grupo de controle:  $6,91 \pm 0,47$  mg,  $n = 8$ )

Como mostrado nos resultados, foi confirmado que a quantidade de vazamento de corante substancialmente correlacionava-se com o peso do tecido, o local do vazamento de corante e o edema puderam ser visualmente observados serem concentrados na conjuntiva. Na anatomia, o vazamento do corante foi concentrado na conjuntiva e, com base neste fato, foi determinado que a reação alérgica é principalmente induzida na conjuntiva. O peso do tecido do olho, que induziu a reação alérgica, aumenta pelo edema, principalmente desenvolvido na conjuntiva. Portanto, nos seguintes testes, o efeito do medicamento será examinado usando-se um aumento do peso do tecido do olho como um índice da fase tardia.

Exemplo de Teste 1-2: Comparação do efeito profilático sobre a conjuntivite alérgica entre o composto A e os medicamentos existentes

Um teste de comparação para efeito profilático sobre a conjuntivite alérgica foi realizado entre o composto A e os medicamentos existentes. Para comparação, os seguintes medicamentos existentes para conjuntivite alérgica (colírios comercialmente disponíveis) foram usados.

1) Estabilizador de mastócitos (inibidor de liberação de histamina): Cromoglicato (cromoglicato sódio, manufaturado pela Astellas Phara Inc.)

2) Agente anti-histamínico: Cetotifen (fumarato de cetotifen, manufaturado pela Novartis) e Levocabastina (cloridreto de levocabastina, manufaturado pela Santen Pharmaceutical co., Ltda.)

3) Esteróide: Betametasona (betametasona fosfato de sódio, manufaturado por Shionogi & Co. Ltda.) e Fluorometolona (fluorometolona,

manufaturado pela Santen Pharmaceutical Co., Ltd.).

O composto A e os medicamentos existentes foram administrados em concentrações mostradas na Tabela 2 e o efeito profilático sobre a conjuntivite alérgica foi confirmada da mesma maneira que no Exemplo de Teste 1 – 1.

Os resultados foram mostrados na Tabela 2.

Tabela 2: Comparação do efeito profilático sobre a conjuntivite alérgica entre o composto A e os medicamentos existentes

Medicamento	Concentração do medicamento	Relação de inibição
		Aumento do peso do tecido
Composto A	0,1%	99,1% **
Levocabastina	0,025%	11,1%
Cetotifen	0,05%	13,4%
Cromoglicato	2%	14,7%
Betametasona	0,1%	79,6% **
Fluorometolona	0,1%	59,4% *

\*, \*\*; comparado com o grupo de controle  $p < 0,05$ ,  $0,01$  (teste de múltipla comparação de Dunnet)

Como mostrado nos resultados, os medicamentos existentes para conjuntivite alérgica (colírios comercialmente disponíveis), exceto quanto a esteróide, não inibiram a reação alérgica de fase tardia.

Exemplo de Teste 2: Efeito terapêutico do composto A sobre a conjuntivite alérgica (estudos sobre a dose resposta)

Na prática clínica, na maioria dos casos, um medicamento é geralmente administrado após o início de um sintoma. Portanto, um teste foi realizado sobre o efeito terapêutico do composto A na conjuntivite alérgica.

Como pode ser visto pelos resultados do Exemplo de Teste 1 – 2, os colírios existentes para conjuntivite alérgica, exceto quanto a esteróide, não inibiram a reação alérgica de fase tardia. Portanto, pra o efeito terapêutico (efeito na administração do medicamento após o início), os resultados somente para Betametasona, que tinham exibido efeito profilático no Exemplo de Teste 1 – 2, foram avaliados para comparação.

O composto A, betametasona, grupo de controle e o grupo de controle negativo foram administrados na mesma concentração que no Exemplo de Teste 1-1 e a concentração da betametasona foi como mostrado na Tabela 3.

5 O teste foi realizado da mesma maneira que no Exemplo de Teste 1 – 1, exceto que, três h após a indução da reação alérgica, para o composto A, Betametasona, grupo de controle e grupo de controle negativo foram administrados, a solução de teste foi administrada em uma dose de 5 µl/olho no olho direito.

10 Os resultados foram como mostrados na Tabela 3.

**Tabela 3: Efeito terapêutico do composto A sobre a conjuntivite alérgica**

<b>Medicamento</b>		<b>Aumento peso tecido</b>
Composto A	0,01%	70,3% **
Composto A	0,1%	99,9% **
Composto A	1%	103,7% **
Betametasona	0,1%	74,8% **

\*\* :  $p < 0,01$  comparado com o grupo de controle (teste de múltipla comparação de Dunnett)

15 Como mostrado na Tabela 3, o composto A e Betametasona tinham um potente efeito terapêutico sobre a conjuntivite alérgica.

Exemplo de Teste 3: Mudança na concentração do composto A e composto B administrados no tecido do olho

Exemplo de Teste 3-1: Mudança na concentração do composto A e composto B administrados oftalmicamente no tecido do olho.

20 Uma solução de teste (0,1 % ou 1%) do composto A em uma solução tampão de borato isotônica ajustada a pH 7,4 e uma solução de teste (0,1%) do composto B em uma solução tampão de borato isotônica foram providas e 50 µl de cada solução de teste foram administrados como instilação ocular em coelhos machos.

25 A concentração do composto A no tecido do olho após instilação foi medida como segue. No início, o tecido foi removido dos

animais de teste e foi criopreservado. Água purificada (0,1 ml) foi adicionada em uma quantidade suficiente do tecido criopreservado e similares, seguido por homogeneização. Em seguida, 0,5 ml de 0,1% de ácido fosfórico, 0,05 ml de uma solução padrão interna (uma substância padrão interna predeterminada (10,1 µl/ml) descrita em WO 95/18130), 0,05 ml de acetonitrila e 0,05 ml de água purificada foram adicionados. Um solvente de extração (25% clorofórmio/dietil éter) (8 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada e centrifugada. Em seguida, 7 ml da camada orgânica foram evaporados à secura sob pressão negativa e o resíduo foi dissolvido em 0,3 ml de uma fase móvel para fornecer um analisado. Um líquido preparado misturando-se e dissolvendo-se 0,55 g de brometo de tetraoxil amônio em 450 ml de acetonitrila, 450 ml de solução de tampão de fosfato e 100 ml de metanol foi usado como a fase móvel. A concentração do composto A foi medida injetando-se 0,025 ml do analisado dentro da cromatografia líquida de elevado desempenho (HPLC) (condições de medição: excitação de fluorescência 270 nm, emissão 466 nm).

A concentração de somente o composto A no tecido ocular foi medido porque o composto B é um pró-droga do composto A.

Os resultados foram como mostrados na Tabela 4.

20 Tabela 4: Mudança da concentração do composto A no tecido ocular

	Medicamento administrado e sua concentração		Tempo após instilação (h)					
	Medicamento	Concentr. (%)	0,25	1	2	4	8	24
Concentração no tecido ocular (µg/g)	Composto A	0,1%	1,29± 0,71	0,05± 0,01	0,15± 0,11	0,04± 0,07	0,07± 0,08	0
	Composto A	1%	6,0± 2,20	1,15± 0,83	1,26± 0,94	1,38± 0,54	0,66± 0,42	0,06± 0,06
	Composto B	0,1%	0,82± 0,31	0,11± 0,04	0,30± 0,93	0,04± 0,01	0,07± 0,07	0,01± 0,01

Na tabela, os numerais são erro padrão ± média. 0,01± 0,01

Exemplo de Teste 3-2: Mudança da concentração do composto B administrado oralmente no plasma e no tecido ocular

O composto B foi suspenso em 1% de hidroximetilcelulose

para regular a concentração do composto a 0,2 mg/ml. A solução de teste foi oralmente administrada em ratos machos em uma dose de 5 ml/kg (dose: 1 mg/kg (200 µg/rato). O perfil de concentração do composto A, após a administração oral no plasma e no tecido ocular, foi medido.

5 Os resultados foram como mostrados na Tabela 5.

Tabela 5: Mudança da concentração do composto A no plasma e no tecido ocular após administração oral do composto B

Concentração no tecido	Tempo após administração oral (h)			
	0,5	2	8	24
Concentração no plasma (µg/ml)	0,027	0,018	0,001	0
Concentração no tecido ocular (µg/g)	0,002	0,0015	N.D.	N.D.

Na tabela, os numerais são média. N.D.: Não detectada

10 Como pode ser visto pelos resultados mostrados nas Tabelas 4 e 5, em comparação com o caso em que o composto B foi oralmente administrado, a administração oftálmica do composto A e composto B pôde manter a concentração do composto A no tecido ocular em uma concentração muito mais elevada por um período de tempo muito mais longo (8 h ou mais).

15 Exemplo de Formulação: agente profilático ou terapêutico para doenças oftálmicas alérgicas

Métodos gerais para produzir preparações farmacêuticas como agentes profiláticos ou terapêuticos de doenças oftálmicas alérgicas e exemplo de produção das preparações farmacêuticas de acordo com a presente invenção serão descritos.

20 O composto A ou composto B e um agente de ajuste de tonicidade foram adicionados a água purificada esterilizada. Se necessário, por exemplo, um conservante, um agente de tamponamento, um estabilizante e um espessante foram adicionados e dissolvidos no solvente. Exemplos de formulação específicos são mostrados abaixo.

25 Exemplo de Produção 1: Formulação de solução para administração oftalmológica tópica

Tabela 6:

<u>Ingredientes</u>	<u>Concentração (p/v %)</u>
Composto A	0,1
Ácido bórico	0,0006
5 Cloreto de sódio (agente de ajuste de tonicidade)	q.s.
Cloreto de Benzalcônio	0,005
Ácido clorídrico (ajustador pH)	q.s. pH 7,0
Água purificada	q.s.
10 <u>Exemplo de Produção 2: Formulação de suspensão para administração oftalmológica tópica</u>	

Tabela 7:

<u>Ingredientes</u>	<u>Concentração (p/v %)</u>
Composto B	0,1
15 Hidroxipropilmetilcelulose	q.s.
Ácido bórico	0,0006
Polissorbato 80	0,01
Cloreto de benzalcônio	0,005
Ácido clorídrico (ajustador pH)	q. s. pH 7,0
20 Água purificada	q.s.

Exemplo de Teste 4: Efeito profilático sobre rinite alérgicaExemplo de Teste 4 – 1: Efeito profilático do composto A na rinite alérgica (estudos sobre dose resposta)

Ratos Sprague Dawley machos (n = 6) foram preparados. Bordella pertussis ( $4 \times 10^{10}$ ) e 1 mg de ovalbumina dinitrofenilada (a seguir referida como “DNP-OA”) foram subcutaneamente administrados dentro da almofada do pé dos ratos. Após nove dias da administração, 15 µl de uma solução de 13,3% de DNP-OA foram administrados dentro de ambas as cavidades nasais, para induzir uma reação alérgica. Após seis h da

administração do antígeno, Evans Blue (um corante) (50 mg/kg) foi intravenosamente administrado).

Após nove h da indução da reação alérgica, a mucosa septal nasal dos ratos foi colhida e o peso do tecido foi medido. O tecido da mucosa septal nasal foi lisada com 1 N KOH e a quantidade vazada do corante foi determinada como um índice de permeabilidade vascular da rinite alérgica.

O composto A foi dissolvido em solução salina fisiológica. Para o grupo de controle não submetido a qualquer tratamento com medicamento, a solução salina fisiológica usada no solvente para o composto A foi usada. O grupo de controle negativo que não tinha induzido a alergia foi considerado como um grupo de solução salina. Neste caso, a solução salina fisiológica foi administrada em vez do antígeno. O composto A e o grupo de controle (solução salina fisiológica) (cada 5 µl) foram administrados como gotas nasais dentro de ambas as cavidades nasais, imediatamente antes da indução da reação alérgica. O composto A foi administrado em concentrações de 0,01%, 0,1% e 1 % para estudo da dose resposta.

Os resultados foram como mostrados na Tabela 8.

Na tabela, a relação de inibição foi calculada pela seguinte equação:

$$\text{Inibição (\%)} = 100 \times \{(B - A) - (C - A)\} \div (B - A)$$

em que A representa um grupo de controle negativo (um grupo não sensibilizado); B representa um grupo de controle; e C representa um grupo de administração de medicamento.

**Tabela 8: Efeito Profilático do composto A sobre a rinite alérgica**

Medicamento	Dose/rato	Concentração medicamento	Aumento da quantidade de vazamento de corante
			Relação de inibição
Composto A	1 µg/rato	0,1%	52,9% **
Composto A	10 µg/rato 0,1%	111,7% **	111,7% **
Composto A	100 µg/rato	1%	123,1% **

\*\*; p < 0,01 comparado com o grupo de controle (teste de múltipla comparação de Dunnet)

O medicamento foi administrado imediatamente antes da administração do antígeno (início da alergia).

Os resultados mostram que, quando o composto A é profilaticamente administrado como gotas nasais, o composto A é eficaz  
5 contra rinite alérgica dependente da dose.

Exemplo de Teste 4 – 2: Comparação entre o composto A e medicamentos existentes do efeito profilático sobre a rinite alérgica

Um teste sobre a comparação entre o composto A e os medicamentos existentes quanto ao efeito profilático sobre a rinite alérgica.

10 Para comparação, os medicamentos existentes para rinite alérgica (gotas nasais comercialmente disponíveis) foram usados.

1) Estabilizador de mastócitos (inibidor de liberação da histamina): Cromoglicato (cromoglicato sódio, manufaturado por Astellas Pharma Inc.) e Amlexanox (manufaturado por Takeda Chemical Industries,  
15 Ltd.)

2) Agente anti-histamina: Cetotifeno (fumarato de cetotifeno, manufaturado por Novartis) e Levocabastina (cloridreto de levocabastina, manufaturado pro NIPPON SHINYAKY CO., LTD.)

3) Esteróide: Propionato de fluticasona (propionato de  
20 fluticasona, manufaturado por Glaxo SmithKline K.K.)

O composto A e os medicamentos existentes foram administrados em concentrações mostradas na Tabela 9, imediatamente antes da administração do antígeno (início da alergia) e o efeito profilático sobre a conjuntivite alérgica foi confirmado da mesma maneira que no Exemplo de  
25 Teste 4-1.

Os resultados foram como mostrados na Tabela 9.

Tabela 9: Comparação entre o composto A e os medicamentos existentes para efeito profilático sobre a rinite alérgica

Medicamento	Dose/rato	Concentração medicamento	Aumento da quantidade de vazamento de corante
			Relação de inibição
Composto A	10 µg/rato	0,1%	95,7% **
Cromoglicato	200 µg/rato	2%	2,9%
Amlexanox	25 µg/rato	0,25%	81,1% **
Levocabastina	2,5 µg/rato	0,025%	22,8%
Cetotifen	5,5 µg/rato	0,055%	49,4%
Fluticasona	5,1 µg/rato	0,051%	106,0 **

\*\*;  $p < 0,01$  comparado com o grupo de controle (teste de múltipla comparação de Dunnett)

5 Como pode ser visto pelos resultados, o composto A, Amlexanox e Cetotifeno tiveram efeito profilático sobre a rinite alérgica.

Exemplo de Teste 4-3: Efeito profilático do composto B contra rinite alérgica, onde o composto B era oralmente administrado

10 O efeito profilático do composto B sobre a rinite alérgica, da mesma maneira que no Exemplo de Teste 4-1, exceto que o composto B foi suspenso em hidroxipropilmetilcelulose e a suspensão foi oralmente administrada. O medicamento foi administrado 15 min antes da administração do antígeno (início da alergia).

Os resultados foram como mostrados na tabela 10.

15 Tabela 10:

Medicamento	Dose/rato	Dose (mg/kg)	Aumento da quantidade de vazamento de corante
			Relação de inibição
Composto B	200 5,1 µg/rato	1 mg/kg	46,3% **
Composto B	1000 5,1 µg/rato	5 mg/kg	81,9% **

\*\*; Comparado com o grupo de controle  $p < 0,01$  (teste de múltipla comparação de Dunnett)

20 Como pode ser visto pelas Tabelas 9 e 10, quando o composto B é presumido ser convertido como é no composto A in vivo, pode ser dito que a rinenquise exibiu uma mais elevada relação de inibição em uma dose mais baixa. Portanto, pode ser esperado que, quando o composto A é formulado em gotas nasais, eficácia de medicamento mais confiável pode ser

fornecida em uma concentração de não menos do que 0,1 % e, ainda, uma redução da exposição total pode reduzir o efeito colateral sistêmico.

Exemplo de Teste 5: Efeito terapêutico do composto A sobre a rinite alérgica

5 Na prática clínica, é importante que o efeito possa ser obtido também em um tal estado que um sintoma seja desenvolvido. Por conseguinte, um teste foi realizado sobre o efeito terapêutico do composto A sobre a rinite alérgica. Para comparação, Amlexanox e Cetotifeno, que eram eficazes no efeito profilático no Exemplo de Teste 3-2, foram também avaliados.

10 Da mesma maneira que no Exemplo de Teste 4-1, a reação alérgica foi induzida e a permeabilidade vascular na fase tardia da rinite alérgica foi medida. Neste caso, entretanto, para a avaliação do efeito terapêutico, o composto A, Amlexanox e Cetotifen foram administrados uma h após a indução da reação alérgica. Uma vez que greenie (uma pílula de anfetamina que é de cor verde) vazou, a dose foi dobrada (10 µl) a fim de que a dispersão do medicamento dentro das cavidades nasais não fosse inibida e a concentração do medicamento foi regulada com solução salina fisiológica à metade da concentração do experimento sobre efeito profilático, para tornar a dose por indivíduo idêntica.

20 Os resultados foram como mostrados na Tabela 11.

Tabela 11: Efeito terapêutico do composto A sobre a rinite alérgica

Medicamento	Dose/rato	Concentração medicamento	Aumento quantidade vazamento corante
			Relação inibição
Composto A	10 µg/rato	0,05%	93,8% **
Amlexanox	25 µg/rato	0,125%	25,0%
Cetotifeno	5,5 µg/rato	0,0275%	48,6%

p < 0,01 comparado com grupo de controle (teste de múltipla comparação de Dunnett)

25 O medicamento foi administrado uma h após a administração do antígeno.

Pelos resultados, a administração do composto A como gotas

nasais exibiu efeito terapêutico sobre a rinite alérgica.

Exemplo de Formulação: agente profilático ou terapêutico para doenças nasais alérgicas

5 Métodos gerais para produzir agentes profiláticos ou terapêuticos para doenças nasais alérgicas e exemplos de produção dos agentes profiláticos ou terapêuticos para doenças nasais alérgicas de acordo com a presente invenção serão descritos.

10 O composto A ou composto B e um agente de ajuste de tonicidade são adicionados a água purificada esterilizada. Se necessário, por exemplo, um conservante, um agente tamponante, um estabilizante e um agente espessante foram adicionados a e dissolvidos em um solvente. Exemplos de formulação específicos serão descritos abaixo.

Exemplo de Produção 3: Formulação de solução tópica para doenças nasais

Tabela 12:

15	<u>Ingrediente</u>	<u>Concentração (p/v%)</u>
	Composto A	0,1
	Ácido bórico	0,0006
	Cloreto de sódio	
	(agentes de ajuste da tonicidade)	q.s.
20	Cloreto de benzalcônio	0,005
	Ácido clorídrico (ajustador pH)	q.s. pH 7,0
	Água purificada	q.s.

Exemplo de Produção 4: Formulação de suspensão tópica para doenças nasais

Tabela 13:

25	<u>Ingredientes</u>	<u>Concentração (p/v%)</u>
	Composto B	0,1
	Hidroxipropilmetilcelulose	q.s.
	Ácido bórico	0,0006
	Polissorbato 80	0,01

Cloreto de benzalcônio	0,005
Ácido clorídrico (ajustador pH)	q.s. pH 7,0
Água purificada	q.s.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica para uso na profilaxia ou tratamento de doenças oftálmicas alérgicas ou doenças nasais alérgicas, caracterizada pelo fato de compreender 7,8-dimetóxi-4(5H),10-dioxo-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c][1]benzoazepina, um sua pró-droga ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de compreender 2-(1-isopropoxicarbonilóxi-2-metilpropil)-7,8-dimetóxi-4(5H),10-dioxo-2H-1,2,3-triazolo[4,5-c][1]benzazepina ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de ser administrada como instilação ocular.

4. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de ser administrada como gotas nasais.

5. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de compreender um veículo farmacêuticamente aceitável.

6. Método para a profilaxia ou tratamento de doenças oftálmicas alérgicas ou doenças nasais alérgicas, dito método caracterizado pelo fato de compreender administrar uma quantidade profilática ou terapêuticamente eficaz de 7,8-dimetóxi-4(5H),10-dioxo-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c][1]benzoazepina, um sua pró-droga ou um seu sal farmacêuticamente aceitável a um mamífero.

7. Método de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de o composto a ser administrado ser 2-(1-isopropoxicarbonilóxi-2-metilpropil)-7,8-dimetóxi-4(5H),10-dioxo-2H-1,2,3-triazolo[4,5-c][1]benzazepina ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

8. Método de acordo com a reivindicação 6 ou 7, caracterizado pelo fato de o composto ser administrado por instilação.

9. Método de acordo com a reivindicação 6 ou 7, caracterizado pelo fato de o composto ser administrado como gotas nasais.

10. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 9, caracterizado pelo fato de compreender administrar uma quantidade eficaz de um composto junto com um veículo farmacologicamente aceitável.

11. Uso de um composto sendo 7,8-dimetóxi-4(5H),10-dioxo-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c][1]benzoazepina, um sua pró-droga ou um seu sal farmacologicamente aceitável, dito uso caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um agente para uso na profilaxia ou tratamento de doenças oftálmicas alérgicas ou doenças nasais alérgicas.

12. Uso de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de o composto ser 2-(1-isopropoxicarbonilóxi-2-metilpropil)-7,8-dimetóxi-4(5H),10-dioxo-2H-1,2,3-triazolo[4,5-c][1]benzazepina ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

13. Uso de acordo com a reivindicação 11 ou 12, caracterizado pelo fato de o agente ser em forma de uma instilação ocular.

14. Uso de acordo com a reivindicação 11 ou 12, caracterizado pelo fato de o agente ser na forma de gotas nasais.

15. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 14, caracterizado pelo fato de o agente compreender ainda um veículo farmacologicamente aceitável.

RESUMO

“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA A PROFILAXIA OU TRATAMENTO DE DOENÇAS OFTÁLMICAS ALÉRGICAS OU DOENÇAS NASAIS ALÉRGICAS, E, USO DE UM COMPOSTO”

- 5                    A presente invenção fornece uma composição farmacêutica para uso na profilaxia ou tratamento de doenças oftálmicas alérgicas ou doenças nasais alérgicas, que compreende 7,8-dimetóxi-4(5H),10-dioxo-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c][1]benzazepina,                    2-(1-isopropoxicarbonilóxi-2-metilpropil)-7,8-dimetóxi-4(5H),10-dioxo-2H-1,2,3-triazolo[4,5-
- 10                    c][1]benzazepina ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção tem poucos efeitos colaterais, exerce fortes efeitos profiláticos e terapêuticos na fase tardia, exibindo resistência farmacêutica a instilações convencionais e pode ser usada apropriadamente para aplicações tópicas.