



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

(11) PI 0012387-0 B1

(22) Data do Depósito: 13/07/2000

(45) Data de Concessão: 08/11/2016



(54) Título: USO 13,14-DIIDRO-15-CETO-16,16-DIFLÚOR-PROSTAGLANDINA E2, 13,14-DIIDRO-15-CETO-16,16-DIFLÚOR-PROSTAGLANDINA F2A-METIL ÉSTER, 11-DEHIDROXI-13,14-DIIDRO-15-CETO-16,16-DIFLÚOR-PROSTAGLANDINA E1 E 13,14-DIIDRO-15-CETO-16,16-DIFLÚOR-PROSTAGLANDINA E1 NA INDUÇÃO DE SECREÇÃO LACRIMAL EM UM PACIENTE COM DISTÚRBIOS ENVOLVENDO HIPOSSECREÇÃO LACRIMAL

(51) Int.Cl.: A61K 31/00

(30) Prioridade Unionista: 14/07/1999 US 60/143,627

(73) Titular(es): SUCAMPO AG

(72) Inventor(es): RYUJI UENO

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "USO 13,14-DIIDRO-15-CETO-16,16-DIFLÚOR-PROSTAGLANDINA E₂, 13,14-DIIDRO-15-CETO-16,16-DIFLÚOR-PROSTAGLANDINA F_{2α}-METIL ÉSTER, 11-DEHIDRÓXI-13,14-DIIDRO-15-CETO-16,16-DIFLÚOR-PROSTAGLANDINA E₁ E 13,14-DIIDRO-15-CETO-16,16-DIFLÚOR-PROSTAGLANDINA E₁ NA INDUÇÃO DE SECREÇÃO LACRIMAL EM UM PACIENTE COM DISTÚRBIOS ENVOLVENDO HIPOSSECREÇÃO LACRIMAL".

Campo Técnico

A presente invenção refere-se a uma composição para tratamento de distúrbios de secreção externa, particularmente a uma composição para tratamento de hipolacrimação, incluindo a síndrome do olho seco e hipossalivação, incluindo a síndrome da boca seca. A presente invenção também refere-se a um método para tratamento de distúrbios de secreção externa e ao uso de um determinado composto para fabricação de uma composição farmacêutica para tratamento de distúrbios de secreção externa.

Fundamentos da Técnica

As secreções externas são descargas que são descarregadas diretamente das células glandulares exócrinas ou através de dutos excretores ou similares sobre a superfície do corpo ou dentro de um lúmen. As lágrimas e a saliva são secreções externas típicas e as secreções da mucosa do trato nasal ou respiratório, secreções do estômago ou do intestino, descargas da vagina, perspiração, etc., são também incluídas. As condições resultantes dos distúrbios de secreção externa incluem a secura de diversas partes do corpo, tal como a "síndrome do olho seco" (xeroftalmia), "síndrome da boca seca" (xerostomia), "síndrome do nariz seco" (xeromictéria), "síndrome da pele seca" (xeroderma) e síndrome da vagina seca (sintoma de secura vaginal); e pancreatite crônica, gastrite crônica e bronquite crônica devido à depressão da secreção externa.

A "síndrome de Sjögren", uma doença auto-imune, é uma das variedades de fatores etiológicos conhecidos e desconhecidos que podem ser responsáveis pelos distúrbios de secreção externa. A síndrome de Sjögren é

- caracterizada pela condição de secura devido à infiltração de células inflamatórias dentro do ácino da glândula exócrina e em torno do duto excretor, que resulta na destruição e atrofia do ácino e das células epiteliais do duto. Os sintomas típicos incluem a secura do olho e da boca, assim como a secura da
- 5 pele, nariz, garganta, brônquios, vulva e vagina. Por exemplo, a secura do trato respiratório pode induzir infecções no pulmão e algumas vezes pode

causar graves distúrbios, como pneumonia, que pode levar a morte. Outra principal etiologia é o envelhecimento. Embora os distúrbios de secreção externa possam provocar graves doenças conforme mencionado acima, métodos de tratamento simplesmente sintomático, tal como hidratação artificial, têm sido disponíveis para tais doenças. Entretanto, o desenvolvimento de um tratamento fundamental para aperfeiçoar a secreção deprimida externa tem sido desejado.

Uma das doenças provocadas pelos distúrbios de secreção externa e que tem demonstrado um incisivo e atual interesse no campo médico e farmacêutico é a hipolacrimação, incluindo a síndrome do olho seco.

A síndrome do olho seco é definida como uma condição com diminuição ou mudança na qualidade da lágrima, independente da presença ou ausência de lesão corneal ou conjuntival (Yamada e outros, Ganki 43, 1289-1293 (1992)). Ela inclui as condições de olho seco encontradas em pacientes de hipolacrimação, alacrimia, xeroftalmia, síndrome de Sjögren, ceratoconjuntivite seca, síndrome de Stevens-Johnson, penfigóide ocular, blefarite marginal, e diabetes, etc.; olho seco de cirurgia pós-catarata; conjuntivite alérgica associada ao olho seco e síndrome do olho seco correlacionada à idade. Além disso, o olho seco também inclui as condições encontradas em pacientes de hipolacrimação, induzidas por operações terminais de exibição visual de longo tempo (VDT), secura ambiente devido ao ar condicionado e similares.

Existem diversas etiologias da síndrome do olho seco, incluindo as acima descritas e aquelas não identificadas. No entanto, no presente momento, são disponíveis apenas tratamentos paliativos para a síndrome do olho seco, incluindo a administração de uma solução de lágrima artificial para aumentar a quantidade de lágrimas retidas dentro do saco conjuntival, dessa forma aliviando os sintomas subjetivos ou protegendo os olhos da secura. Existe o desejo de se proporcionar composições que sejam capazes de trazer satisfatório tratamento, incluindo a melhoria da hipolacrimação.

A secreção da lágrima é classificada dentro da secreção de lágrima basal e da secreção de lágrima de refluxo. A secreção de lágrima ba-

sal é aquela sob condições normais, com a palpebra do olho aberta e é considerada como sendo principalmente das glândulas lacrimais acessórias, por exemplo, glândula de Kraus e glândula de Wolfring. Por outro lado, a secreção de lágrima de refluxo é a secreção de lágrima em resposta a algum estímulo na superfície ceratoconjuntival, mucosa nasal ou similar ou aquela acompanhada por mudanças mentais, como tristeza ou alegria. Tal secreção é considerada como sendo da glândula lacrimal principal. Considerando os sintomas da síndrome do olho seco, a melhoria da diminuição da secreção de lágrima basal, isto é, a secreção de lágrima sob condições normais com a palpebra aberta, é particularmente importante.

Além disso, as doenças causadas pelos distúrbios de secreção externa incluem também a hipossalivação e algumas vezes pode ser acompanhada pela síndrome da boca seca (xerostomia). Nos pacientes de boca seca, a diminuição da quantidade de secreção de saliva provoca a secura dos lábios e da cavidade oral e pode induzir a sensação de sede, xerose da túnica da mucosa da boca, urticção, dismaesese e dispepsia. Também, nos pacientes com a síndrome da boca seca, os alimentos têm a tendência de permanecer dentro da boca, o que pode resultar em cáries dentárias.

Existe uma variedade de fatores etiológicos que são responsáveis pela síndrome da boca seca. Por exemplo, os fatores sistêmicos, inclusive doença febril, desidratação, endocrinopatia (mixedema, doença de Basedow, diabetes insipidus, etc.), distúrbios metabólicos (diabetes, uremia, cirrose do fígado, etc.), deficiência de vitamina A, B, doença auto-imune (síndrome de Sjögrens, escleroderma progressivo, etc.), anemia, hemorragia, envelhecimento, vários medicamentos (sedativos, drogas parassimpáticas, antiistaminas, etc.). Os fatores locais incluem sialadenite, atrofia de glândula salivar, seqüela de radioterapia e malformação (ectodermal, displasia, etc.).

Conforme descrito acima, existe uma variedade de fatores etiológicos conhecidos e desconhecidos responsáveis pela síndrome da boca seca. Entretanto, até o momento, tem sido disponíveis apenas tratamentos paliativos para a síndrome da boca seca, tal como beber líquido durante o

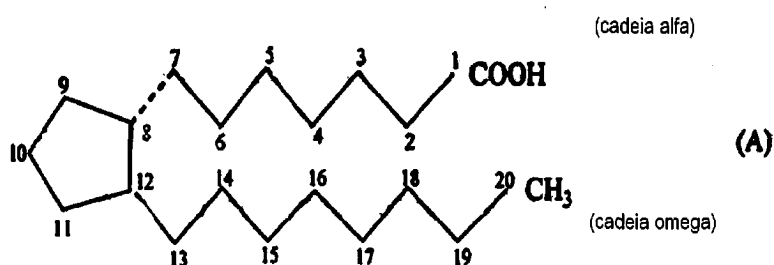
dia, pouco a pouco, mascar chicletes ou similar e usar saliva artificial tem sido adequado. É desejado, portanto, o fornecimento de uma composição que seja capaz de trazer tratamento fundamental para a melhoria da diminuição de secreção de saliva.

- 5 Geralmente, uma pessoa de saúde normal descarrega de 1 a 1,5 litros de saliva por dia, através de um par de glândulas salivares principais, direita e esquerda (incluindo a glândula parótida, a glândula submandibular e a glândula sublingual) e glândulas salivares menores (incluindo as glândulas labiais, glândulas linguais, glândulas da palatina e glândula bucal).
- 10 A saliva é descarregada em resposta a um estimulante, que pode prejudicar o corpo quando da diluição do mesmo ou para manter o valor fisiológico do pH, assim como na ajuda da mastigação e deglutição dos alimentos. Além disso, a saliva dissolve os alimentos, dessa forma proporciona a uma pessoa saborear os mesmos e ajuda a pessoa a amaciar totalmente as palavras ao
- 15 manter um estado úmido na boca. Existem dois tipos de saliva: um é do tipo contínuo que mantém sob descarga uma pequena quantidade sem um estimulante particular e o outro é do tipo reflexivo, que é descarregado em resposta à estimulação pelo alimento, pelo movimento da mandíbula (gnato), pelo sabor e similar. Em qualquer caso, as secreções da saliva são funções
- 20 fisiológicas essenciais e, conseqüentemente, a melhoria da redução da secreção da saliva é particularmente importante no tratamento da síndrome da boca seca.

- No passado, alguns dos ácidos graxos foram classificados como essenciais e uma quantidade suficiente dos mesmos foi necessária ser tomada do ponto-de-vista nutricional. Recentemente, as bioatividades de uma
- 25 variedade de ácidos graxos foram pesquisadas e as atividades dos ácidos linoléico, araquidônico, α -linolênico, eicosapentaenóico (EPA) e docosahexaenóico (DHA) atraíram a atenção. O ácido linoléico é convertido através do ácido di-homo- γ -linolênico em ácido araquidônico; o ácido α -linolênico é
- 30 convertido através do ácido eicosapentaenóico (EPA) em ácido docosahexaenóico (DHA); o ácido di-homo- γ -linolênico é convertido na prostaglandina tipo 1 (PG_1), o ácido araquidônico é convertido na prostaglandina tipo 2

(PG₂) ou leucotrieno tipo 4 (LT₄), e o ácido eicosapentaenóico é convertido na prostaglandina tipo 3 ou leucotrieno tipo 5 (LT₅) in vivo, respectivamente.

As prostaglandinas (daqui em diante referidas como PG(s)), são elementos da classe de ácidos carboxílicos orgânicos, que são contidos em tecidos ou órgãos de seres humanos ou da maioria de outros mamíferos e que exibem uma ampla variedade de atividade fisiológica. As PGs encontradas na natureza (PGs primárias) geralmente apresentam um esqueleto de ácido prostanóico, conforme mostrado na fórmula (A):



Por outro lado, alguns dos análogos sintéticos apresentam um esqueleto modificado. As PGs primárias são classificadas em PGAs, PGBs, PGCs, PGDs, PGEs, PGFs, PGGs, PGHs, PGIs e PGJs, de acordo com a estrutura da porção de anel de cinco membros e classificadas adicionalmente dentro dos três tipos seguintes pelo número e posição da ligação insaturada na porção de cadeia de carbono.

- Subscrito 1: 13,14-insaturado-15-OH
- Subscrito 2: 5,6- e 13-14-diinsaturado-15-OH
- Subscrito 3: 5,6-, 13,14-, e 17-18-triinsaturado-15-OH.

Além disso, as PGFs são classificadas de acordo com a configuração do grupo hidroxila na posição 9, no tipo α (o grupo hidroxila é de uma configuração α) e no tipo β (o grupo hidroxila é de uma configuração β).

Além disso, algumas 15-ceto prostaglandinas (isto é, tendo um grupo oxo na posição 15 no lugar do grupo hidróxi) e 13,14-diidro-15-ceto-prostaglandinas, são conhecidas como substâncias naturalmente produzidas por ações enzimáticas durante metabolismo in vivo das PGs primárias. As 15-ceto PGs foram divulgadas, por exemplo, no documento de patente EP-

A-0281239 (correspondente ao JP-A-104040/89), EP-A-0281480 (correspondente ao JP-A-52753/89), EP-A-0289349 (correspondente ao JP-A-151552/89), EP-A-0453127 (correspondente ao JP-A-58992/95) e EP-A-0690049 (correspondente ao JP-A-48665/96). Essas referências citadas são
5 aqui incorporadas por meio dessas referências.

Por exemplo, quando uma PG do tipo primário, tal como PGE_2 ou $\text{PGF}_{2\alpha}$, que é um derivado de ácido graxo é instilada nos olhos em uma quantidade estimulante que induz a hiperemia conjuntival, a lacrimação irá ocorrer simultaneamente com a hiperemia. Entretanto, em uma quantidade
10 tão baixa quanto aquela que não induz qualquer hiperemia conjuntival, não se conhece o efeito dos derivados de ácido graxo, incluindo as PGs, sobre a secreção de lágrimas, secreção de lágrimas basal, que não é afetada por um estimulante nem por secreção da saliva.

Sumário da Invenção

15 Constitui um objetivo da presente invenção fornecer uma composição e método para tratamento de distúrbios de secreção externa, especialmente aqueles úteis para o tratamento de pelo menos uma condição selecionada de hipolacrimação, síndrome do olho seco, hipossalivação e síndrome da boca seca.

20 O presente inventor descobriu que uma quantidade tão baixa quanto aquela que não induz qualquer hiperemia conjuntival, um derivado de ácido graxo pode melhorar a hipolacrimação, melhorar a secreção de lágrimas basal que não é afetada por um estimulante e melhorar as condições de secura do olho. Além disso, o inventor também descobriu que o derivado de
25 ácido graxo deve também melhorar a hipossalivação e melhorar as condições de secura da boca.

Portanto, a presente invenção fornece uma composição para tratamento de distúrbios de secreção externa, especialmente para o tratamento da hipolacrimação, síndrome do olho seco, hipossalivação ou síndrome da boca seca, que compreende um derivado de ácido graxo como ingrediente ativo.
30

A presente invenção também fornece um método para trata-

mento de distúrbios de secreção externa, que compreende a administração de uma efetiva quantidade de um ácido graxo a uma pessoa em necessidade do dito tratamento.

A presente invenção proporciona ainda o uso de um derivado de
5 ácido graxo para produção de uma composição farmacêutica, para o tratamento de distúrbios externos.

De acordo com a presente invenção, o termo "ácido graxo" inclui não apenas os acima mencionados ácidos linoléico, di-homo- γ -linolênico, araquidônico, α -linolênico, eicosapentaenóico (EPA) e docosahexaenóico
10 (DHA), mas também um composto que compreende pelo menos uma porção de ácido carboxílico, independente da presença ou da ausência de duplas ligações, de um grupo cíclico ou um grupo substituto, do número de átomos de carbono, da posição ou número de duplas ligações, ou de uma modificação na cadeia. Além disso, os derivados de ácido graxo incluem não apenas
15 os ácidos graxos conforme mencionado acima, como também os compostos do tipo prostaglandinas, que incluem as PGs derivadas dos ditos ácidos graxos, os compostos do tipo leucotrieno, tromboxanos, ácido hidroxieicosatetraenóico, ácido hidroperoxieicosatetraenóico ou seus derivados.

Além disso, na presente invenção, os derivados de ácido graxo
20 incluem o composto que apresenta pelo menos $-COOH$ ou $-CH_2OH$ ou os derivados funcionais (sais, ésteres, éteres, amidas ou similares) dos mesmos no átomo de carbono terminal, independente da presença ou ausência de duplas ligações, de um grupo cíclico ou um grupo substituto, do número de átomos de carbono, da posição ou número de duplas ligações, ou de uma
25 modificação na cadeia.

De acordo com a presente invenção, o termo "composto do tipo prostaglandina" (daqui em diante referido como "composto do tipo PG"), inclui quaisquer dos derivados ou derivados substituídos de um composto tendo a estrutura básica do ácido prostanóico, independente da configuração do
30 anel de 5 membros, do número de duplas ligações na cadeia α ou ω , da presença ou ausência de grupos hidróxi e oxo ou de qualquer outro substituinte, ou qualquer outra modificação. Uma vez que o composto do tipo PG da pre-

sente invenção pode apresentar uma atividade como agonista do receptor de PG, tal como receptor de EP, FP, IP, TP ou DP, o "composto do tipo PG" da presente invenção pode incluir cada composto que apresenta a atividade agonística do receptor de PG, independente de sua estrutura.

5 A nomenclatura dos compostos tipo PG aqui usada se baseia no sistema de numeração do ácido prostanoico, representado na fórmula (A) acima.

 A fórmula (A) mostra um esqueleto básico de C-20, mas os compostos do tipo PG da presente invenção não estão limitados aos com-
10 postos que apresentam o mesmo número de átomos de carbono. Na fórmula (A), a numeração dos átomos de carbono que constitui o esqueleto básico dos compostos de PG começa no ácido carboxílico (numerado como 1) e os átomos de carbono na cadeia α são numerados de 2 a 7, na direção do anel de cinco membros, aqueles do anel são numerados de 8 a 12 e aqueles na
15 cadeia ω são numerados de 13 a 20. Quando diminui o número de átomos de carbono na cadeia α , o número é deletado na ordem que se inicia na posição 2; e quando aumenta o número de átomos de carbono na cadeia α , os compostos são denominados como compostos de substituição, tendo substitu-
20 tuintes independentes na posição 2, no lugar do grupo carbóxi (C-1). De modo similar, quando diminui o número de átomos de carbono na cadeia ω , o número é deletado na ordem que se inicia na posição 20; e quando au-
 menta o número de átomos de carbono na cadeia ω , os átomos de carbono acima da posição 20 são denominados de substituintes. A estereoquímica dos compostos é a mesma que a dos compostos de fórmula (A), a menos
25 que de outro modo especificado.

 Em geral, cada PGD, PGE e PGF representa um composto de PG tendo grupos hidróxi na posição 9 e/ou 11, mas no presente relatório, são também incluídos aqueles compostos que apresentam substituintes dife-
30 rentes do grupo hidróxi nas posições 9 e/ou 11. Tais compostos são referi-
 dos como compostos de PG substituídos por 9-dehidróxi-9- ou compostos de PG substituídos por 11-dehidróxi-11-. Um composto de PG tendo hidrogênio no lugar do grupo hidróxi é simplesmente denominado como composto 9- ou

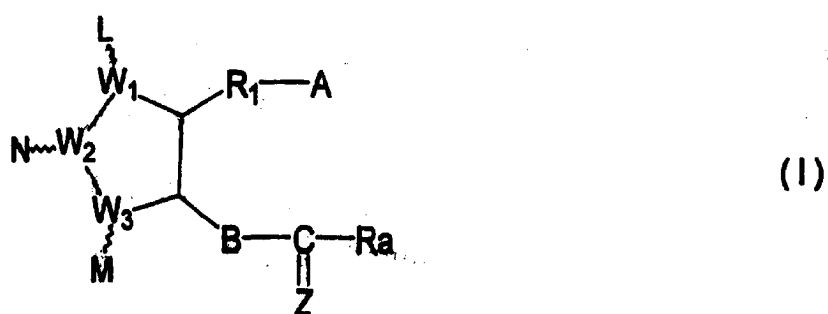
11-dehidróxi.

Conforme indicado acima, a nomenclatura dos compostos tipo PG se baseia no esqueleto do ácido prostanóico. Entretanto, no caso do composto apresentar uma construção parcial similar à da prostaglandina, a abreviação de "PG" pode ser usada. Portanto, um composto de PG do qual a cadeia α é estendida por dois átomos de carbono, isto é, tendo 9 átomos de carbono na cadeia α , é denominado de composto de 2-decarbóxi-2-(2-carboxietil)-PG. Similarmente, um composto de PG tendo 11 átomos de carbono na cadeia α é denominado de 2-decarbóxi-2-(4-carboxibutil)-PG e um composto de PG tendo 10 átomos de carbono na cadeia ω é denominado de 20-etil-PG. Esses compostos, entretanto, podem ser também denominados de acordo com as nomenclaturas da IUPAC.

Os compostos do tipo prostaglandina (PG) usados na presente invenção podem incluir quaisquer derivados de PG. Consequentemente, incluem, por exemplo, um composto de PG₁ tendo uma dupla ligação na posição 13-14 e um grupo hidróxi na posição 15, um composto de PG₂ tendo uma outra dupla ligação na posição 5-6, um composto de PG₃ tendo ainda uma dupla ligação na posição 17-18, um composto de 15-ceto-PG, tendo um grupo oxo no lugar do grupo hidróxi na posição 15, um composto 15-dehidróxi-PG, tendo um átomo de hidrogênio no lugar do grupo hidróxi na posição 15, ou ainda um composto de 13-14-diidro-PG em que a dupla ligação na posição 13-14 é uma ligação simples ou um composto de 13-14-dideidro-PG em que a dupla ligação na posição 13-14 é uma ligação tripla. Além disso, exemplos de compostos e derivados substituídos incluem um composto em que o terminal do grupo carbóxi na cadeia α do composto descrito acima é esterificado, um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, um composto em que o número de átomos de carbono na cadeia α ou cadeia ω é diminuído ou aumentado, um composto tendo cadeias laterais (por exemplo, de 1 a 3 átomos de carbono) em cadeias α ou ω , um composto tendo substituinte(s), tais como hidróxi, halogênio, alquila inferior, hidroxialquila inferior e oxo ou duplas ligação(ões) no anel de cinco membros, um composto tendo substituinte(s), tais como, halogênio, oxo, arila e heterocíclico na

cadeia α , um composto tendo substituintes, tais como, halogênio, oxo, hidróxi, alcóxi inferior, alcanoilóxi inferior, cicloalquila inferior, cicloalquilóxi inferior, arila, arilóxi, heterocíclico e heterocíclic-óxi na cadeia ω e um composto tendo substituintes, tais como, alcóxi inferior, alcanoilóxi inferior, cicloalquila inferior, cicloalquilóxi inferior, arila, arilóxi, heterocíclico e heterocíclic-óxi no terminal da cadeia ω , que é mais curto que do ácido prostanóico normal.

Um composto preferido usado na presente invenção é representado pela fórmula (I):



onde W_1 , W_2 e W_3 são átomos de carbono ou oxigênio, L, M e N são hidrogênio, hidróxi, halogênio, alquila inferior, hidroxialquila inferior ou oxo, em que pelo menos um de L e M é um grupo diferente de hidrogênio e o anel de cinco membros pode apresentar pelo menos uma dupla ligação.

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

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

"Z" é



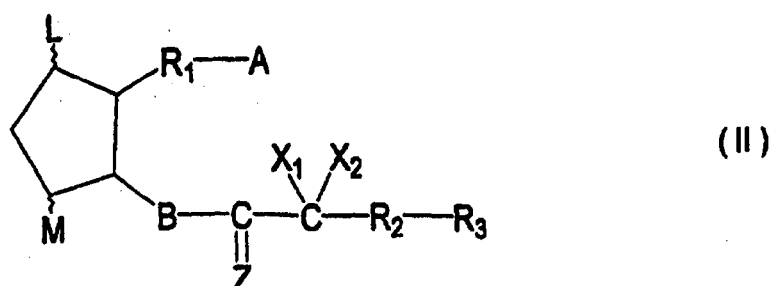
em que R_4 e R_5 são hidrogênio, hidróxi, halogênio, alquila inferior, alcóxi inferior ou hidroxialquila inferior, onde R_4 e R_5 não são hidróxi e alcóxi inferior ao mesmo tempo;

R_1 é um resíduo de hidrocarboneto alifático divalente, saturado ou insaturado, de extensão média ou inferior, que não é substituído ou é substituído por halogênio, oxo, hidróxi, alquila inferior, arila ou heterocíclico; e

R_a é um resíduo de hidrocarboneto alifático, saturado ou insaturado, de ex-

- tensão média ou inferior, que não é substituído ou é substituído por halogênio, oxo, alquila inferior, hidróxi, alcóxi inferior, alcanoilóxi inferior, cicloalquila inferior, cicloalquilóxi inferior, arila, arilóxi, heterocíclico ou heterocíclic-óxi; ciclo alquila inferior; ciclo alquilóxi inferior; arila; arilóxi; heterocíclico; hetero-
- 5 ciclic-óxi.

Um grupo particularmente preferido de compostos dentre os compostos descritos acima é representado pela fórmula geral (II):

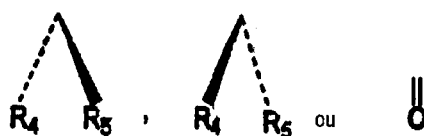


- onde L e M são hidrogênio, hidróxi, halogênio, alquila inferior, hidroxialquila inferior ou oxo, em que pelo menos um de L e M é um grupo diferente de
- 10 hidrogênio e o anel de cinco membros pode apresentar pelo menos uma dupla ligação.

"A" é $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COCH}_2\text{OH}$, $-\text{COOH}$ ou seus derivados funcionais;

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

- 15 "Z" é



em que R_4 e R_5 são hidrogênio, hidróxi, halogênio, alquila inferior, alcóxi inferior ou hidroxialquila inferior, onde R_4 e R_5 não são hidróxi e alcóxi inferior ao mesmo tempo;

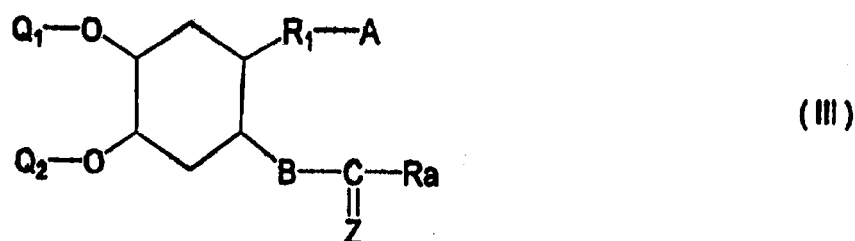
X_1 e X_2 são hidrogênio, alquila inferior ou halogênio;

- 20 R_1 é um resíduo de hidrocarboneto alifático divalente, saturado ou insaturado, de extensão média ou inferior, que não é substituído ou é substituído por halogênio, oxo, hidróxi, alquila inferior, arila ou heterocíclico;

R_2 é uma ligação simples ou alquileno inferior; e

R_3 é alquila inferior, alcóxi inferior, cicloalquila inferior, cicloalquilóxi inferior, arila, arilóxi, heterocíclico ou heterocíclic-óxi.

Outro composto preferido usado na presente invenção é representado pela fórmula (III):



- 5 onde Q_1 e Q_2 são hidrogênio ou alquila inferior ou Q_1 e Q_2 são ligados juntos para formar $-(CH_2)_n-$, em que n é 1, 2 ou 0 e o anel de seis membros pode apresentar pelo menos uma dupla ligação;

"A" é $-CH_2OH$, $-COCH_2OH$, $-COOH$ ou seus derivados funcionais;

"B" é uma ligação simples, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, -

- 10 $CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-C\equiv C-CH_2-$, ou $-CH_2-C\equiv C-$;

"Z" é



em que R_4 e R_5 são hidrogênio, hidróxi, halogênio, alquila inferior, alcóxi inferior ou hidroxialquila inferior, onde R_4 e R_5 não são hidróxi e alcóxi inferior ao mesmo tempo;

- 15 R_1 é um resíduo de hidrocarboneto alifático divalente, saturado ou insaturado, de extensão média ou inferior, que não é substituído ou é substituído por halogênio, oxo, hidróxi, alquila inferior, arila ou heterocíclico;

R_a é um resíduo de hidrocarboneto alifático, saturado ou insaturado, de extensão média ou inferior, que não é substituído ou é substituído por halogê-

- 20 nio, oxo, hidróxi, alquila, alcóxi inferior, alcanoilóxi inferior, cicloalquila inferior, cicloalquilóxi inferior, arila, arilóxi, heterocíclico ou heterocíclic-óxi; cicloalquila inferior; cicloalquilóxi inferior; arila; arilóxi; heterocíclico; heterocíclic-óxi; e

o anel de seis membros pode opcionalmente apresentar uma ou mais duplas

ligações e pode opcionalmente consistir em um sistema conjugado.

Dentre o composto (III) descrito acima, um composto preferido é um composto do tipo que inclui um anel benzênico no anel de seis membros.

Na fórmula acima, o termo "insaturado" nas definições para R_1 e

- 5 R_a é idealizado como incluindo pelo menos uma ou mais duplas ligações e/ou triplas ligações, que se encontram isoladamente, separadamente ou em série presentes entre 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 mediante indicação de um número inferior
10 das duas posições e uma ligação insaturada entre duas posições mais distantes é representada pela indicação de ambas as posições. As ligações insaturadas preferidas incluem uma dupla ligação na posição 2 e uma dupla ou tripla ligação na posição 5.

- O termo "hidrocarboneto alifático de extensão média ou inferior"
15 significa um hidrocarboneto tendo uma cadeia reta ou ramificada de 1 a 14 átomos de carbono, onde a cadeia lateral tem preferencialmente de 1 a 3 átomos de carbono. O R_1 preferido tem de 1 a 10, mais preferencialmente de 1 a 8 átomos de carbono e o R_a preferido tem de 1 a 10, mais preferencialmente de 1 a 8 átomos de carbono.

- 20 O termo "halogênio" inclui flúor, cloro, bromo e iodo.

O termo "inferior" significa um grupo tendo de 1 a 6 átomos de carbono, a menos que de outra forma indicado.

- O termo "alquila inferior" significa um grupo hidrocarboneto saturado, de cadeia reta ou ramificada, tendo de 1 a 6 átomos de carbono, por
25 exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutyla, t-butyla, pentila e hexila.

O termo "alcóxi inferior" significa um grupo alqui-O inferior, em que o grupo alquila inferior é conforme descrito acima.

- O termo "hidroxialquila inferior" significa um grupo alquila conforme descrito acima, que é substituído por pelo menos um grupo hidróxi,
30 por exemplo, hidroximetila, 1-hidroxietila, 2-hidroxietila e 1-metil-1-hidroxietila.

O termo "alcanoilóxi inferior" significa um grupo representado

pela fórmula RCO-O- , em que RCO- é um grupo acila formado pela oxidação de uma alquila inferior conforme descrito acima, por exemplo, acetila.

O termo "cicloalquila inferior" significa um grupo formado pela ciclização de um grupo alquila inferior contendo 3 ou mais átomos de carbono conforme descrito acima, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclohexila.

O termo "cicloalquilóxi inferior" significa um grupo representado pela fórmula cicloalquil-O- , onde o grupo cicloalquila é conforme descrito acima.

O termo "arila" inclui anéis de hidrocarboneto aromático (preferencialmente grupos monocíclicos), que podem ser substituídos, por exemplo, fenila, toila e xilila. Exemplos de substituintes nesse caso, incluem halogênio e grupo alquila inferior substituído por halogênio, em que o átomo de halogênio e o grupo alquila inferior são como descritos acima.

O termo "arilóxi" significa um grupo representado pela fórmula ArO- , onde Ar é um grupo arila conforme descrito acima.

O termo "heterocíclico" inclui grupos heterocíclicos mono- ou tricíclicos, preferencialmente monocíclico, tendo anéis de 5 a 14, preferencialmente de 5 a 10 membros, tendo opcionalmente átomos de carbono substituídos e de 1 a 4, preferencialmente de 1 a 3 de 1 ou 2 tipos de heteroátomos selecionados de átomo de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Exemplos de grupo heterocíclicos incluem furila, tienila, pirrolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, imidazolila, pirazolila, furazanila, piranila, piridila, piridazila, pirimidila, pirazila, 2-pirrolinila, pirrolidinila, 2-imidazolinila, imidazolidinila, 2-pirazolinila, pirazolidinila, piperidino, piperazinila, morfolino, indolila, benzotienila, quinolila, isoquinolila, purila, quinazolinila, carbazolila, acridinila, fenantridinila, benzimidazolila, benzimidazolonila, benzotiazolila, fenotiazinila. Exemplos de substituintes nesse caso, incluem halogênio e grupo alquila inferior substituído por halogênio, em que o átomo de halogênio e o grupo alquila inferior são como descritos acima.

O termo "heterocíclic-óxi" significa um grupo representado pela fórmula HcO- , onde Hidrocarboneto é um grupo heterocíclico conforme descrito acima.

O termo "derivado funcional" de A inclui os sais (preferencialmente os sais farmacologicamente aceitáveis), éteres, ésteres e amidas.

Exemplos de adequados "sais farmacologicamente aceitáveis" incluem os sais não tóxicos que são normalmente usados e os sais de bases inorgânicas, por exemplo, os sais de metais alcalinos (sal de sódio, sal de potássio e similares); os sais de metais alcalinos-terrosos (sal de cálcio, sal de magnésio e similar); sais de amônio; sais de bases orgânicas, por exemplo, sais de amina (tal como sal de metilamina, sal de dimetilamina, sal de ciclohexilamina, 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 monometilmonoetanolamina, sal de lisina, sal de procaína, e sal de cafeína); sais de aminoácidos básicos (tal como sal de arginina e sal de lisina); sais de tetraalquilamônio e similares. Esses sais podem ser fabricados, por exemplo, a partir dos ácidos e bases correspondentes, de acordo com um modo convencional ou permutação de sal.

Exemplos de éteres incluem éteres alquílicos, por exemplo, éteres de alquila inferior, tais como, éter metílico, éter etílico, éter propílico, éter isopropílico, éter butílico, éter isobutílico, éter t-butílico, éter pentílico e éter 1-ciclopropil etílico; e éteres alquílicos médios ou superiores, tais como éter octílico, éter dietilhexílico, éter laurílico e éter cetílico; éteres insaturados, como éter oleílico e éter linolenílico; éteres de alquênila inferior, tais como éter vinílico, éter alílico; éteres de alquênila inferior, tais como éter etínico e éter propínico; éteres de hidroxialquila inferior, tais como éter hidroxietílico e éter hidroxisopropílico; éteres de alcoxialquila inferior, tais como éter metoximetílico e éter 1-metoxietílico; éteres de arila opcionalmente substituídos, tais como éter fenílico, éter tosilico, éter t-butilfenílico, éter salicílico, éter 3,4-dimetoxifenílico e éter benzamidofenílico; e éteres arilalquila inferiores, tais como éter benzílico, éter tritílico e éter benzidrílico.

Exemplos de ésteres incluem os ésteres alifáticos, por exemplo, ésteres alquílicos inferiores, tal como éster metílico, éster etílico, éster propílico, éster isopropílico, éster butílico, éster isobutílico, éster t-butílico, éster pentílico, e éster 1-ciclopropiletílico; ésteres alquênílicos inferiores, tal como

éster vinílico e éster alílico; ésteres alquínílicos inferiores, tal como éster etil-
nílico e éster propínico; ésteres hidroxialquílicos inferiores, tal como éster
hidroxietílico; e ésteres alcóxialquílicos inferiores, tal como éster metoximetí-
lico e éster 1-metoxietílico, assim como, por exemplo, ésteres arílicos opcio-
5 nalmente substituídos, como éster fenílico, éster tosílico, éster t-butilfenílico,
éster salicílico, éster 3,4-dimetoxifenílico e éster benzamidofenílico; e éste-
res arilalquílicos inferiores, tais como éster benzílico, éster tritílico e éster
benzidrílico. Um exemplo de amidas inclui amidas mono- ou dialquílicas infe-
riores, tais como metilamida, etilamida e dimetilamida; amidas arílicas, tal
10 como anilida e toluidida; e amidas alquila ou arilsulfonílicas, tais como amida
metilsulfonílica, amida etilsulfonílica e amida toilsulfonílica.

Exemplos preferidos de L e M incluem hidróxi e oxo, sendo que
M é especialmente hidróxi e L é oxo, que fornecem uma estrutura de anel de
cinco membros, do tipo chamado PGE.

15 Exemplos preferidos do grupo A incluem -COOH e um sal far-
maceuticamente aceitável, um éster e uma amida do mesmo.

Na fórmula (I) e (II), B é preferencialmente $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, que for-
nece a estrutura do tipo chamado 13,14-diidro.

Na fórmula (III), B é preferencialmente uma ligação simples.

20 Na fórmula (I) e (II) Z é preferencialmente =O , que fornece a es-
trutura do tipo chamado ceto.

Na fórmula (III) Z é preferencialmente hidróxi.

Exemplos preferidos de X_1 e X_2 são aqueles em que pelo menos
um deles é halogênio, mais preferencialmente ambos são halogênio, especi-
25 almente flúor, que fornece uma estrutura do tipo chamado 16,16-difluoro.

O R_1 preferido é um hidrocarboneto contendo de 2 a 10 átomos
de carbono, mais preferencialmente, 4 a 8 átomos de carbono.

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

- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$,
30 - $\text{CH}_2\text{-CH=CH-CH}_2\text{-}$,
- $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$,
- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$,

- CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-
- CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-
- CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-
- CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-
- 5 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH-
- CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-CH₂-
- CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-
- CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-
- CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-
- 10 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH-
- CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-
- CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-

O Ra preferido é um hidrocarboneto contendo de 1 a 10 átomos de carbono, mais preferencialmente, de 1 a 8 átomos de carbono e, especialmente, que apresenta uma ou duas cadeias laterais com um átomo de carbono.

A configuração do anel e das cadeias α e/ou ω na fórmula (I) acima, pode ser a mesma ou diferente daquela das PGs primárias. Entretanto, 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.

Um exemplo do composto típico de acordo com a presente invenção é o composto 13,14-diidro-15-ceto-16-mono ou di-fluoro PGE ou um derivado do mesmo.

Quando um composto 15-ceto-PG da presente invenção apresenta uma ligação saturada entre as posições 13 e 14, o composto pode se encontrar no equilíbrio ceto-hemiacetal, pela formação de um hemiacetal entre o hidróxi na posição 11 e o ceto na posição 15.

Se tais isômeros tautoméricos conforme acima estiverem presentes, a proporção de ambos isômeros tautoméricos varia com a estrutura do resto da molécula ou com o tipo de substituinte presente. Algumas vezes um isômero pode estar predominantemente presente em comparação com o

outro. No entanto, deve ser observado que os compostos usados na invenção incluem ambos os isômeros. Além disso, embora os compostos usados na invenção possam ser representados por uma fórmula estrutural ou um nome baseado no tipo ceto, sem se considerar a presença ou ausência dos isômeros, deve ser observado que tal estrutura ou nome não objetiva eliminar o composto do tipo hemiacetal.

Na presente invenção, podem ser usados quaisquer dos isômeros, tais como os isômeros tautoméricos individuais, a mistura dos mesmos ou os isômeros ópticos, a mistura dos mesmos, uma mistura racêmica e outros isômeros estéricos, para a mesma finalidade.

Alguns dos compostos usados na presente invenção podem ser preparados pelo método divulgado nos documentos de patentes EP-A-0281239 (correspondente ao JP-A-64-052753), EP-A-0284180 (correspondente ao JP-A-01-104040), EP-A-0289349 (correspondente ao JP-A-01-151519), EP-A-0453127 (correspondente ao JP-A-05-58992) e EP-A-0690049 (correspondente ao JP-A-08-48665) ou Patente U.S. Nº 5.369.127. Essas referências citadas são aqui incorporadas por meio dessas referências. Alternativamente, esses compostos podem ser preparados por um processo análogo ao aqui descrito ou por um processo conhecido na técnica.

Conforme mencionado acima, uma das características dos compostos tipo PG da presente invenção é a atividade agonista de um receptor de PG (por exemplo, EP, FP, IP, TP e DP). Consequentemente, os compostos tipo PG usados na presente invenção incluem quaisquer dos compostos tendo uma atividade agonista de receptor de PG, independente de sua estrutura.

Os derivados de ácido graxo descritos acima da presente invenção são efetivos no tratamento de distúrbios de secreção externa, especialmente no tratamento de hipolacrimação, incluindo os distúrbios na secreção de lágrima basal, assim como na melhoria e tratamento das condições do olho seco (isto é, uma reduzida secreção do fluido lacrimal com acompanhamento de distúrbios corneais). Além disso, os ditos compostos são também efetivos na melhoria da hipossalivação, assim como na melhoria e tra-

tamento das condições da boca seca. Portanto, a composição é útil para o tratamento de distúrbios de secreção externa, especialmente a hipolacrimação, incluindo os distúrbios na secreção de lágrima basal e/ou condição do olho seco ou na hipossalivação e/ou condições de boca seca.

- 5 Os termos "tratamento" ou "tratar" aqui usados se referem a quaisquer meios de controle de uma condição doentia de uma pessoa, incluindo prevenção, cura, alívio da condição e contenção ou liberação do desenvolvimento da dita condição doentia.

- 10 As pessoas que são pretendidas de serem tratadas pelo método da presente invenção são aquelas que sofrem de distúrbio de secreção externa, incluindo as xeroses, como a síndrome do olho seco (xeroftalmia), síndrome da boca seca (xerostomia), síndrome do nariz seco (xeromictéria), síndrome da pele seca (xeroderma), síndrome da vagina seca (sintoma de secura vaginal); pancreatite crônica, gastrite crônica e bronquite crônica, devido à depressão da secreção externa. Especialmente, aquelas pessoas com condições que são prováveis de induzir a síndrome do olho seco, incluem a hipolacrimação, alacrimia, xeroftalmia, síndrome de Sjögren, ceratoconjuntivite seca, síndrome de Stevens-Johnson, penfigóide ocular, blefarite marginal, diabetes, cirurgia pós-catarata e conjuntivite alérgica. Além disso, 15 aquelas pessoas com síndrome do olho seco, que podem ser induzidas por envelhecimento, operação de VDT de longo prazo ou secura de um ambiente de ar condicionado.

- 25 Os fatores sistêmicos que podem provocar a síndrome da boca seca incluem doença febril, hipohidremia, endocrinopatia (mixedema, doença de Basedow, diabetes insipidus, etc.), distúrbios metabólicos (diabetes, uremia, cirrose do fígado, etc.), deficiência de vitamina A ou B, doenças auto-imunes (síndrome de Sjögren, escleroderma progressivo, etc.), anemia, hemorragia, envelhecimento, vários medicamentos (sedativos, drogas parasimpáticas, antiistaminas, etc.). Além disso, os fatores tópicos podem 30 incluir sialadenite, atrofia de glândula salivar, seqüela de radioterapia e malformação (ectodermal, displasia, etc.).

Os distúrbios de secreção externa significam um estado em que

é observada uma secreção externa anormal (isto é, diminuição ou interrupção da secreção), que pode ser causada por qualquer etilogia, especialmente o estado com secreção de fluido lacrimal anormal, incluindo a secreção de lágrima basal e salivação anormal.

5 O método da presente invenção pode ser efetuado mediante administração a uma pessoa de uma composição que compreende um derivado de ácido graxo como ingrediente ativo, através da via oral ou parenteral. A forma de dosagem da composição pode ser a forma de gotas, pomada oftálmica, comprimidos sublinguais, pastilhas, comprimidos mascáveis, colutórios, sprays, pomadas, pós, grânulos, comprimidos, cápsulas, supositórios e supositórios vaginais. São preferidas as formas de dosagem para aplicação tópica, como colírios, pomadas oftálmicas, comprimidos sublinguais e pomadas. Essas formas de dosagem podem ser preparadas de acordo com quaisquer métodos convencionais.

15 As composições da presente invenção podem ser misturadas com um aditivo farmacologicamente aceitável. O aditivo é um composto que pode ser usado junto com o derivado de ácido graxo insaturado da invenção e pode incluir excipiente, diluente, agente de carga, solvente, lubrificante, adjuvante, desintegrador de ligante, agente de revestimento, agente de encapsulamento, base de pomada, base de supositório, base de aerossol, emulsificante, dispersante, agente de suspensão, espessante, agente isotônico, agente tampão, analgesia, conservante, antioxidante, agente de correção, aromatizante, corante e agente funcional (por exemplo, ciclodextrina e polímero biodegradável). O aditivo pode ser selecionado com base em
20
25 quaisquer livros de referência farmacêutica.

A composição da presente invenção pode ser ainda misturada com quaisquer dos ingredientes ativos, na medida em que os ditos ingredientes sejam compatíveis com a finalidade da presente invenção.

Na presente invenção, o termo "quantidade efetiva" de um derivado de ácido graxo pode variar, dependendo do tipo de ácido graxo usado, da condição doente a ser tratada, da idade e peso do corpo do paciente, da forma de dosagem, da duração do tratamento, do efeito terapêutico dese-
30

do, etc. Por exemplo, quando a composição a ser usada no tratamento é formulada como um colírio, uma forma de dosagem compreendendo de 0,000001 a 10,0% em peso, preferencialmente de 0,00001 a 1,0% em peso do derivado de ácido graxo pode ser administrada através de diversas gotas por olho, preferencialmente de 1 a 4 gotas, preferencialmente, de 1 a 6 vezes ao dia. Quando a composição é formulada como um comprimido sublingual, uma forma de dosagem compreendendo de 0,000001 a 10,0% em peso, preferencialmente de 0,00001 a 1,0% em peso do derivado de ácido graxo pode ser administrada na cavidade oral diversas vezes, preferencialmente de 1 a 6 vezes ao dia. Adicionalmente, quando a composição é formulada como uma pomada, a administração tópica de uma forma de dosagem compreendendo de 0,000001 a 10,0% em peso, preferencialmente de 0,00001 a 1,0% em peso do derivado de ácido graxo por diversas vezes, preferencialmente de 1 a 6 vezes ao dia, proporciona um efeito suficiente.

A presente invenção será agora ilustrada em maiores detalhes por meio dos seguintes exemplos. Esses exemplos não devem ser usados como qualquer limitação da presente invenção.

Exemplo de Teste 1: Efeito sobre a inteira secreção lacrimal de coelhos normais

(1) Animais de Teste

Como animais para o teste foram usados coelhos albinos machos Japoneses (Padrão: JW/CSK).

(2) Método de Administração

Uma solução oftálmica compreendendo 0,001% de 13,14-diidro-15-ceto-16,16-difluoro-PGE como ingrediente ativo da presente invenção foi preparada e usada como uma composição de teste. Como controle, foi usado o veículo da dita solução, sem o ingrediente ativo.

Cada uma das composições foi instilada unicamente nos olhos direitos, em uma quantidade de 30 µl/olho. Após a administração, o curso de tempo da modificação da secreção lacrimal foi examinada de acordo com o seguinte método.

(3) Exame

Secreção Lacrimal Integral

Antes (0 hora) e 0,5, 2, 4 e 6 horas após a instilação foi determinada a secreção lacrimal integral.

Sem o efeito de nenhuma anestesia, foi inserida uma borda da tira de teste de Schirmer (Showa Yakuhin Kako Co., Ltd., Lote No. 70080) dentro do saco conjuntival de cada animal de teste. Após um minuto, a tira foi removida e a extensão da parte úmida foi lida a partir da escala fornecida na tira, para determinar a quantidade de secreção lacrimal integral.

(4) Resultado

O resultado do teste de secreção lacrimal integral é mostrado na Tabela 1. Nenhuma resposta estimulante, tal como rubor na frente do olho, foi observada após a administração em ambos os animais de teste e animais de controle.

Esses dados são mostrados simultaneamente com a análise estatística.

15 Tabela 1

	Número de olhos testados	Tempo (h)	secreção lacrimal integral (mm/min)
Grupo de Controle	8	antes da administração	$5,5 \pm 0,3$
	8	0,5	$8,1 \pm 0,7$
	8	2	$8,3 \pm 0,8$
	8	4	$7,3 \pm 0,7$
	8	6	$7,1 \pm 0,7$
Grupo de Teste 0,001 %	8	antes da administração	$5,3 \pm 0,2$
	8	0,5	$17,0 \pm 0,5^{##}$
	8	2	$14,1 \pm 0,5^{##}$
	8	4	$11,7 \pm 0,6^{##}$
	8	6	$10,5 \pm 1,0^{\#}$

$p < 0,05$; ## $p < 0,01$: comparação com o valor no tempo correspondente do grupo de controle (Teste t de Student)

De acordo com o resultado acima, o grupo de teste compreendendo o composto da presente invenção como ingrediente ativo, provocou

- um significativo aumento da quantidade de secreção lacrimal integral em uma dose que não induz qualquer resposta estimulante, tal como rubor na frente do olho. Portanto, o composto da presente invenção foi revelado como tendo uma atividade para aumentar a quantidade de secreção lacrimal sem qualquer resposta estimulante.

Exemplo de Teste 2 - Efeito do composto na diminuição da secreção lacrimal integral, secreção lacrimal basal diminuída e lesão ceratoepitelial em modelo de síndrome do olho seco em coelho que foi induzida por denervação trigeminal.

10 (1) Animais de Teste

Como animais de teste, foram usados quinze coelhos albinos machos Japoneses (Padrão: JW/CSK).

(2) Geração do modelo da síndrome do olho seco em coelho por meio de denervação trigeminal.

15 i) Procedimento operacional

Foi administrado intraperitonealmente (i.p.) uretana (Aldrich) em uma dosagem de 1 g/kg para os coelhos cujo cabelos occipitais tinham sido barbeados.

- Após desinfecção da área barbeada, foi feita uma incisão média da pele, a partir do osso frontal para a base da orelha e foram separados o tecido muscular em volta do periósteo, o osso temporal e o processo articular mandibular. Após a separação, foi feito no osso um furo de 2 x 1,5 cm de tamanho, a partir da região mediana parietal para a região temporal, por meio de uma broca de osso (Urawa Kogyo Co., Ltd., Minitor C-130) sob microscópio cirúrgico (Konan Camera R&I Inc., PMO-50). Depois, a dura-máter foi separada do osso cranial enquanto uma mecha de algodão foi mantida entre o osso temporal e a dura. Após ter sido feito a separação da base cranial, foi feita uma separação adicional na direção da borda mediana da parte pétrea do osso temporal na cavidade cranial, para encontrar o nervo trigeminal na parte pétrea. Depois, a dura de cerca de 1 a 2 mm do lado nasal do gânglio semilunar foi extirpada. Após a extirpação, as duas ramificações do nervo fascículo, isto é, a primeira ramificação (nervo ocular) do

nervo trigeminal e a segunda ramificação (nervo maxilar) foram puxadas lateralmente e cortadas com tesouras corneoesclerais. Imediatamente após a operação, a miose do olho ipsilateral foi confirmada e em seguida, o algodão mantido na inserção foi removido e a pele na cabeça foi fechada com sutura.

- 5 Após a operação, foi administrado um antibiótico de modo intramuscular (Mycillin Sol®, Meiji), numa dose de 0,1 ml/kg.

A desnervação trigeminal foi feita apenas no lado esquerdo do olho, enquanto no lado direito do olho nenhuma desnervação trigeminal ou operação de simulação foi realizada.

- 10 Após a operação, os animais em estado estável que mostraram uma reduzida secreção lacrimal integral, reduzida secreção lacrimal basal e lesão ceratoepitelial, foram submetidos ao teste seguinte.

(3) Método de Administração

- 15 O composto de 13,14-diidro-15-ceto-16-16-difluoro-PGE₁ foi usado como ingrediente ativo da presente invenção para preparar colírios de teste contendo 0,0001% e 0,001% do composto. Como controle, foi usado o veículo do colírio sem o ingrediente ativo.

- 20 Cada uma das composições foi instilada nos olhos todos os dias em uma quantidade de 30 µl/olho, duas vezes ao dia (às 10:00 e 18:00 h), durante duas semanas. Cinco olhos por cada grupo de teste e grupo de controle foram tratados e depois examinados quanto à secreção lacrimal integral, à secreção lacrimal basal e à lesão ceratoepitelial, como segue.

(4) Exame

i) Secreção Lacrimal Integral (Teste de Schirmer)

- 25 Antes do início da instilação (semana 0) e 1, 2 e 3 semanas após o início, a secreção lacrimal integral foi medida duas horas após a primeira instilação, no dia do exame.

- 30 Sem o efeito de nenhuma anestesia, foi inserida uma borda da tira de teste de Schirmer (Showa Yakuhin Kako Co., Ltd., Lote No. 70080) dentro do saco conjuntival de cada animal de teste. Após um minuto, a tira foi removida e a extensão da parte úmida foi lida a partir da escala fornecida na tira, para determinar a quantidade de secreção lacrimal integral.

ii) Secreção Lacrimal Basal

Antes do início da instilação (semana 0) e 1, 2 e 3 semanas após o início, a secreção lacrimal basal foi medida duas horas após a primeira instilação, no dia do exame.

- 5 A ceratoconjuntiva foi anestesiada pela instilação de lidocaína 4% (Xilocaína® 4% para solução oftálmica; Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), o colírio e as lágrimas foram enxugados após cerca de 5 minutos e a perda da estesia ceratoconjuntival foi confirmada com o estesiômetro do tipo Cochet-Bonnet. Em seguida, foi inserida uma borda da tira de teste de
- 10 Schirmer dentro do saco conjuntival e mantida por 5 minutos. A extensão da parte úmida foi lida a partir da escala fornecida na tira.

- A secreção lacrimal basal foi expressa pelo valor médio por minuto calculado a partir de 4 minutos, obtido mediante subtração do valor de 1 minuto inicial dos 5 minutos do teste de Schirmer, de modo que o volume
- 15 espontâneo da lágrima retida no saco conjuntival seja excluído.

iii) Lesão Ceratoepitelial

Antes do início da instilação (semana 0) e 1, 2 e 3 semanas após o início, a lesão ceratoepitelial foi avaliada duas horas após a primeira instilação, no dia do exame.

- 20 Cada animal foi colocado em um recipiente fixador de aço inoxidável, sendo fornecida a instilação de 50 µl da mistura de rosa bengala 1% e fluoresceína 1%, para manchar seu epitélio ceratoconjuntival. A área manchada, isto é, a área anormal do epitélio foi avaliada de acordo com o critério mostrado na Tabela 2.

25

Tabela 2

Grau de Classificação	Área Manchada da Ceratoconjuntiva
0	Nenhuma
0,5	Apenas uma parte foi ligeiramente manchada
1	A área foi menor que $\frac{1}{4}$
2	A área foi maior que $\frac{1}{4}$ e menor que $\frac{1}{2}$
3	A área foi maior que $\frac{1}{2}$ e menor que $\frac{3}{4}$
4	A área foi maior que $\frac{3}{4}$

(5) Resultados

O resultado da secreção lacrimal integral é mostrado na Tabela 3, o da secreção lacrimal basal na Tabela 4 e a lesão ceratoepitelial é mostrado na Tabela 5. A análise estatística é também mostrada com os dados.

5

Tabela 3

	Número de olhos	Tempo (semanas)	Secreção lacrimal integral (mm/min)
Antes da Operação	15	-	5,23 ± 0,33
Depois da Operação	15	-	3,10 ± 0,28**
Grupo de Controle	5	Antes da administração	3,10 ± 0,40**
	5	1	4,40 ± 1,21
	5	2	3,80 ± 0,64*
	5	3	3,90 ± 0,90
Grupo de Teste 0,0001%	5	Antes da administração	3,00 ± 0,61**
	5	1	7,10 ± 0,51**++
	5	2	6,60 ± 0,37*####
	5	3	6,30 ± 0,68**
Grupo de Teste 0,001%	5	Antes da administração	3,20 ± 0,51**
	5	1	11,20 ± 0,51*####
	5	2	10,50 ± 0,57*####
	5	3	9,90 ± 0,81*####

*p < 0,05; **p < 0,01: comparação com o valor antes da operação (Teste t de Student)

+p < 0,05 ++p < 0,01: comparação com o valor no tempo correspondente no grupo de controle (Teste t de Student)

#p < 0,05 ##p < 0,01: comparação com o valor do tempo 0 (antes da administração) em cada grupo de tratamento.

Tabela 4

	Número de olhos	Tempo (semanas)	Secreção lacrimal basal (mm/min)
Antes da Operação	15	-	1,45 ± 0,10
Depois da Operação	15	-	0,43 ± 0,05 ^[**]
Grupo de Controle	5	Antes da administração	0,43 ± 0,10 ^{**}
	5	1	0,88 ± 0,21 [*]
	5	2	0,73 ± 0,22 ^{**}
	5	3	0,73 ± 0,18 ^{**}
Grupo de Teste 0,0001%	5	Antes da administração	0,43 ± 0,06 ^[**]
	5	1	1,53 ± 0,26 ^[+]
	5	2	1,60 ± 0,11 ^{**++}
	5	3	1,48 ± 0,17 ^{#[++]}
Grupo de Teste 0,001%	5	Antes da administração	0,43 ± 0,08 ^{**}
	5	1	2,00 ± 0,12 ^{*###++}
	5	2	2,00 ± 0,18 ^{*###++}
	5	3	2,00 ± 0,14 ^{*###++}

[**]p < 0,01: comparação com o valor antes da operação (Teste de Aspin-

5 Welch);

*p < 0,05 **p < 0,01: comparação com o valor antes da operação em cada grupo (Teste t de Student);

++p < 0,01: comparação com o valor no tempo correspondente no grupo de controle (Teste t de Student);

10 [+]p < 0,05 [++]p < 0,01: comparação com o valor no tempo correspondente

no grupo de controle (Teste de Aspin-Welch)

#p < 0,05 ##p < 0,01: comparação com o valor do tempo 0 (antes da administração) em cada grupo de tratamento (Teste t de Student).

Tabela 5

	Número de olhos	Tempo (semanas)	Lesão Ceratoepitelial (grau de classificação)
Antes da Operação	15	-	0,07 ± 0,05
Depois da Operação	15	-	2,93 ± 0,15 ^[**]
Grupo de Controle	5	Antes da administração	2,80 ± 0,20 ^[**]
	5	1	1,90 ± 0,51 ^[**]
	5	2	1,60 ± 0,58 ^[**]
	5	3	1,50 ± 0,32 ^{[**]++}
Grupo de Teste 0,0001%	5	Antes da administração	3,00 ± 0,32 ^[**]
	5	1	1,00 ± 0,27 ^{[*]++}
	5	2	0,50 ± 0,16 ^{[*]++}
	5	3	0,40 ± 0,19 ^{###}
Grupo de Teste 0,001%	5	Antes da administração	3,00 ± 0,32 ^[**]
	5	1	0,70 ± 0,34 ⁺⁺
	5	2	0,10 ± 0,10 ^[+++]
	5	3	0,10 ± 0,10 ^{[###][+++]}

5 [*]p < 0,05 [**]p < 0,01: comparação com o valor antes da operação (Teste de Aspin-Welch);

++p < 0,01: comparação com o valor antes da operação em cada grupo (Teste t de Student);

[**]p < 0,01: comparação com o valor no tempo correspondente no grupo de controle (Teste de Aspin-Welch);

10 [##]p < 0,01: comparação com o valor do tempo 0 (antes da administração) em cada grupo de teste (Teste de Aspin-Welch).

Baseado nos resultados acima, o grupo de teste compreendendo o composto da presente invenção como ingrediente ativo melhorou a redução da secreção lacrimal integral e secreção lacrimal basal, assim como a lesão ceratoconjuntival, acompanhado da redução da secreção lacrimal observada nos animais de modelo da síndrome do olho seco. Portanto, a composição da presente invenção aparece como sendo útil no tratamento da hipolacrimação, incluindo os distúrbios na secreção lacrimal basal, assim como as condições de olho seco, isto é, a hipolacrimação e acompanhado da lesão ceratoconjuntival.

10 Exemplo de Teste 3: Aumento da Salivação

Foi determinado o efeito da composição da presente invenção sobre a secreção salivar.

(1) Animais de Teste

Como animais de teste foram usados ratos machos e fêmeas (Crj: linhagem CD). Cada grupo de teste e de controle continha 16 animais.

(2) Método de Administração

Foi usado como ingrediente ativo da presente invenção o composto de 13,14-diidro-15-ceto-16,16-diflúoro-PGE₁, para preparar a solução de teste contendo 0,2 mg/ml do composto.

20 5 ml/kg da solução (1 mg/kg) do composto) foram administrados de modo forçado, oralmente, uma vez ao dia. Para os animais do grupo de controle, 5 ml/kg do veículo sem a presença do ingrediente ativo, foram administrados uma vez ao dia. A administração continuou por quatro semanas.

(3) Exame

25 A quantidade de saliva do grupo de teste e do grupo de controle foi avaliada visualmente a cada dia.

(4) Resultado

No grupo dos animais administrados com o derivado de ácido graxo da presente invenção, o aumento da saliva foi observado em 8 dos 16 ratos no décimo dia após o início da administração e após isso, o número de ratos com aumento de saliva foi aumentado dependentemente no decorrer do tempo. Depois do vigésimo segundo dia após o início, cada um dos 16

ratos administrados com a composição, mostrou um aumento de saliva. Enquanto isso, no grupo de controle, todos os animais mantiveram a secreção salivar normal durante o todo o tempo de administração.

Exemplo de Teste 4: Aumento da Salivação

- 5 Foi determinado o efeito da composição da presente invenção sobre a secreção salivar.

(1) Animais de Teste

Como animais de teste, foram usados ratos machos (linhagem CD). Cada um

- 10 Dos grupos de teste e de controle continha 8 animais.

(2) Método de Administração

O composto de 13,14-diidro-15-ceto-16,16-difluoro-PGE₁ foi usado como ingrediente ativo da presente invenção para preparar a solução de teste contendo 0,2 mg/ml do composto.

- 15 5 ml/kg da solução (1,0 mg/kg do composto) foram administrados de modo forçado, oralmente, uma vez ao dia. Para os animais do grupo de controle f, foram administrados 5 ml/kg de polisorbato 1%, uma vez ao dia. A administração continuou durante 10 dias.

(3) Exame

- 20 A quantidade de saliva do grupo de teste e do grupo de controle foi medida após uma hora da administração, no décimo dia. A borda do filtro de papel (tira do teste de Schrimmer, Showa Yakuhin Kako Co., Ltd.) foi inserida entre a gengiva inferior e a mandíbula. Após três minutos, o filtro de papel foi removido e o peso da saliva foi calculado mediante a fórmula seguinte:

- 25 $\text{Peso da saliva} = (\text{peso do filtro de papel, incluindo saliva}) - (\text{peso somente do filtro de papel}).$

(4) Resultado

O resultado da secreção salivar é mostrado na Tabela 6.

Tabela 6

	Número de Animais	Peso saliva (mg, média \pm S.E.)
Grupo de controle	8	4,6 \pm 0,9
Grupo de teste	8	18,1 \pm 5,6*

*P < 0,05, comparado com grupo de controle (Teste U de Mann-Whitney).

No grupo de animais administrados com o derivado de ácido graxo da presente invenção, a secreção salivar foi significativamente aumentada, quando comparado com aquela do grupo de controle.

5 Exemplo de Teste 5: Efeito sobre a Secreção Lacrimal Integral de Coelhos Normais

(1) Animais de Teste

Como animais de testes foram usados coelhos albinos machos Japoneses.

10 (2) Método de Administração

Uma solução oftálmica compreendendo um ingrediente ativo da presente invenção foi preparada e usada como uma composição de teste.

Cada uma das composições foi instilada no olho individualmente na quantidade de 30 µl/olho.

15 (3) Exame

Quantidade de Secreção Lacrimal

Antes (hora 0) e 2 horas após a instilação, foi determinada a secreção lacrimal integral.

Sem o efeito de nenhuma anestesia, foi inserida uma borda da
20 tira de teste de Schirmer (Showa Yakuhin Kako Co., Ltd.) dentro do saco conjuntival de cada animal de teste. Após um minuto, a tira foi removida e a extensão da parte úmida foi lida a partir da escala fornecida na tira, para determinar a quantidade de secreção lacrimal integral.

A taxa (%) do aumento da quantidade da secreção lacrimal inte-
25 gral foi calculada nas duas horas após a instilação, comparado com a anterior (hora 0).

O resultado do teste da secreção lacrimal integral é mostrado na Tabela 7. Além dos dados da Tabela, nenhuma resposta estimulante, tal como rubor, foi observada na frente do olho após a administração dos com-
30 postos de teste.

Tabela 7

Composto de Teste	Concentração do Composto de Teste	Número de olhos testados	Proporção do aumento da secreção lacrimal integral (%)
Composto 1	30 µg/ml	4	40,7
Composto 2	10 µg/ml	4	52,5
Composto 3	10 µg/ml	4	52,0
Composto 4	3 µg/ml	4	61,8
Composto 5	3 µg/ml	4	43,5
Composto 6	100 µg/l	4	44,0
Composto 7	2000 µg/ml	4	56,9
Composto 8	1 µg/ml	4	24,8

Composto 1: 15-dehidróxi-13,14-diidro-14,15-dehidro-16-ceto-17,17-diflúor-PGE₁-metil éster;

Composto 2: 13,14-diidro-15-ceto-16,16-diflúoro-20-etil-PGE₁;

- 5 Composto 3: 2-decarbóxi-2-(2-carboxietil)-13,14-diidro-15-ceto-16,16-diflúoro-20-etil-PGE₁;

Composto 4: 13,14-diidro-15-ceto-16,16-diflúoro-PGF_{2α}-metil éster;

Composto 5: 11-dehidróxi-13,14-diidro-15-ceto-16,16-diflúoro-PGE₁;

Composto 6: 13,14-diidro-15-ceto-PGE₁;

- 10 Composto 7: 2-decarbóxi-2-(2-carboxietil)-13,14-diidro-15-ceto-16,16-diflúoro-20-etil-PGE₁-isopropil éster;

Composto 8: 13,14-diidro-15-ceto-16,16-diflúor-PGE₂;

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de 13,14-diidro-15-ceto-16,16-diflúor-prostaglandina E_2 , 13,14-diidro-15-ceto-16,16-diflúor-prostaglandina $F_{2\alpha}$ -metil éster, 11-dehidróxi-13,14-diidro-15-ceto-16,16-diflúor-prostaglandina E_1 e 13,14-diidro-
5 15-ceto-16,16-diflúor-prostaglandina E_1 , caracterizado pelo fato de ser na preparação de uma composição farmacêutica para a indução de secreção lacrimal em um paciente com distúrbios envolvendo hipossecreção lacrimal.
2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o dito distúrbio é olho seco.
- 10 3. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o dito distúrbio é a hipolacrimação.
4. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a dita composição é adequada para administração oftálmica.
- 15 5. Uso de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a dita composição é formulada como colírio.

RESUMO

Patente de Invenção: "USO 13,14-DIIDRO-15-CETO-16,16-DIFLÚOR-
PROSTAGLANDINA E₂, 13,14-DIIDRO-15-CETO-16,16-DIFLÚOR-PROS-
TAGLANDINA F_{2α}-METIL ÉSTER, 11-DEHIDRÓXI-13,14-DIIDRO-15-
5 CETO-16,16-DIFLÚOR-PROSTAGLANDINA E₁ E 13,14-DIIDRO-15-CETO-
16,16-DIFLÚOR-PROSTAGLANDINA E₁ NA INDUÇÃO DE SECREÇÃO
LACRIMAL EM UM PACIENTE COM DISTÚRBIOS ENVOLVENDO
HIPOSSECREÇÃO LACRIMAL".

A presente invenção divulga uma composição para tratamento
10 de distúrbios de secreção externa, compreendendo como ingrediente ativo
um derivado de ácido graxo. A composição da presente invenção é útil no
tratamento de pelo menos uma condição doentia selecionada de
hipolacrimação, incluindo o distúrbio da secreção lacrimal basal e a
síndrome do olho seco.