

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 98.509

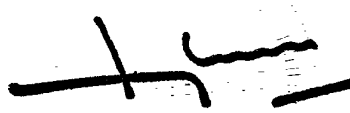
REQUERENTE: PFIZER INC., norte-americana, industrial,
235 East 42nd Street, New York, Estados
Unidos da América do Norte

EPÍGRAFE: "MÉTODO PARA O ABAIXAMENTO DOS NÍVEIS DE ÁCI-
DO ÚRICO NO SANGUE COM DERIVADOS DE ÁCIDO
ACÉTICO OXOFTALAZINILO"

INVENTORES: PADEN C.GOING

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

2 de Agosto de 1990 No.562,096, nos Estados Unidos da
América do Norte



PFIZER INC.

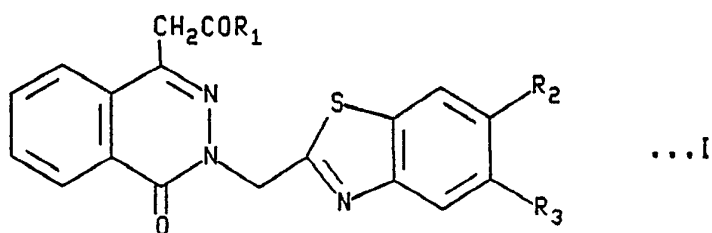
"MÉTODO PARA O ABAIXAMENTO DOS NÍVEIS DE ÁCIDO ÚRICO NO SANGUE
COM DERIVADOS DE ÁCIDO ACÉTICO OXOFTALAZINILO"

=====

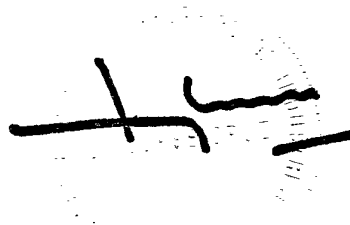
MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um método para fazer descer os níveis de ácido úrico do sangue num mamífero com certos derivados de ácidos acéticos oxoftalazinilo da fórmula



em que R_1 é hidróxi ou um grupo pródroga, e R_2 e R_3 são independentemente hidrogénio, flúor, cloro ou trifluorometilo, exceptuando o facto de R_2 e R_3 não serem ambos hidrogénio, ou um sal de adição de base farmacêuticamente aceitável de um composto da fórmula I em que R_1 é hidróxi que se administram numa gama de dosagem de cerca de 0,5 a cerca de 25 mg/Kg de peso corporal.



- 2 -

Estes derivados do ácido acético oxoftalazinilo são por exemplo úteis para o tratamento da artrite gotosa num mamífero.

Fundamentos do Invento

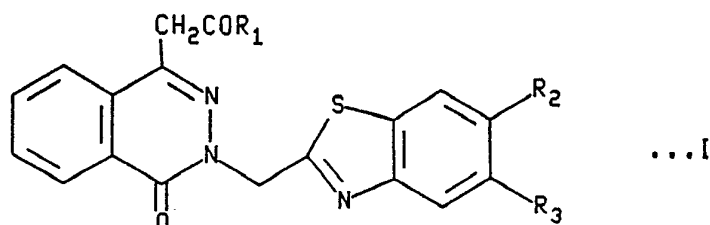
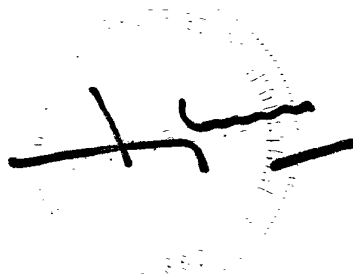
Este invento relaciona-se com um método para o abaixamento dos níveis de ácido úrico sanguíneo num mamífero pela utilização de certos derivados do ácido acético benzotiazolil oxoftalazinilo.

Os ácidos acéticos benzotiazolil oxaftalazinilo são apresentados na publicação da Patente Europeia No. 222.576 para utilização no tratamento de complicações crônicas da diabetes mellitus. A utilização de ácidos acéticos benzotiazolil oxoftalazinilo para o abaixamento dos níveis de ácido úrico no sangue em mamíferos não é apresentada.

A publicação da Patente do Reino Unido No. 2.201.343 refere-se à utilização de ácido 3-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-oxo-3H-ftalazin-1-ilacético para o abaixamento dos níveis de ácido úrico no sangue. A referência apresenta muitas doenças nas quais ocorre abaixamento dos níveis de ácido úrico no sangue tais como gota, artrite, pneumonia, certas doenças sanguíneas tais como leucemia mieloide e anemia perniciosa, e doenças renais. A referência não apresenta a utilização dos presentes derivados do ácido acético benzotiazolil oxoftalazinilo.

Sumário do Invento

De acordo com o invento, um ácido acético benzotiazolil oxoftalazinilo da fórmula



em que R_1 é hidroxí ou um grupo prodroga, e R_2 e R_3 são independentemente hidrogénio, fluoro, cloro ou trifluorometilo, exceptuando o facto de R_2 e R_3 não serem ambos hidrogénio, e os seus sais de adição de base farmacêuticamente aceitáveis quando R_1 é hidroxí faz baixar os níveis de ácido úrico no sangue em mamíferos, sendo desse modo úteis no tratamento da artrite gotosa e de outras doenças em mamíferos.

Os métodos preferidos usam o composto da fórmula I em que R_1 é hidroxí, R_2 é hidrogénio e R_3 é trifluorometilo: ácido 3-(5-trifluorometilbenzotiazol-2-ilmetil)-4-oxo-3-H-ftalazin-1-il-lacético.

Os métodos de utilização de um composto da fórmula I ou de um seu sal de adição de base farmacêuticamente aceitável (o composto activo) compreende a administração a um mamífero de uma quantidade eficaz desse composto. A administração compreende qualquer método conhecido para proporcionar terapêuticamente um composto activo a um mamífero como seja a administração oral ou parentérica.

Descrição Detalhada do Invento

Os compostos activos e a sua preparação são apresentados na publicação da Patente Europeia 225.576.

Tal como é apresentado na publicação da Patente Europeia 222.576, a expressão "prodroga" indica um grupo que é convertido in vivo num grupo hidroxil. Grupos que podem ser usados para formar pródrogas são geralmente conhecidos nesta técnica e incluem grupos formadores de éster para formar uma prodroga éster. Exemplos de grupos prodroga são benziloxi, di-(C₁-C₄)alquilaminoetiloxi, acetóximetilo, pivaloiloximetilo, ftalidoilo, etoxicarboniloxi, etilo, 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilmetilo, (C₁-C₄)alcoxi substituído facultativamente por N-morfolino, e grupos formadores de amida tais como di(C₁-C₄)alquilamino.

Tal como é apresentado na publicação da Patente Europeia No. 222.576, os compostos activos irão formar sais de adição de base farmacêuticamente aceitáveis. Todos esses sais se situam no âmbito deste invento e podem ser preparados tal como é descrito na publicação da Patente Europeia No. 222.576. Exemplos de cationes apropriados para formar sais de adição de base são cationes de metal alcalino tais como potássio e sódio, e cationes de metal terroso alcalino tais como cálcio e magnésio. Sais de adição de base apropriados podem ainda ser formados por reacção de um composto da fórmula I em que R₁ é hidroxil com amónio, aminas solúveis na água tais como N-metilglucamina (meglumina), um (C₁-C₄) álcool amónio ou outras aminas orgânicas que são farmacêuticamente aceitáveis. Em geral, são preferidos os sais de sódio e de N-metilglucamina.

Os compostos activos podem ser usados para tratamento da gota e da artrite gotosa e de outras doenças em que ocorre um abaixamento dos níveis de ácido úrico no sangue, por exemplo os atrás mencionados. Tal como é usado nas reivindicações e descrição detalhada aqui referidas, o tratamento pretende incluir tanto a prevenção como o tratamento da artrite e de outras doenças.

O composto activo pode ser administrado a um indivíduo que necessite desse tratamento por meio de uma série de vias convencionais de administração, incluindo as vias oral, parentérica e tópica. Em geral, o composto activo irá ser administrado oralmente ou parentericamente em doses variando entre cerca de 0,5 e 25 mg/kg do peso corporal do indivíduo a ser tratado, por dia, de preferência de cerca de 1,0 a 10 mg/kg. Contudo, ocorrerá necessariamente uma certa variação na dosagem dependendo da condição do indivíduo a ser tratado. A pessoa responsável pela administração deverá, em qualquer caso, determinar a dose apropriada para um determinado indivíduo.

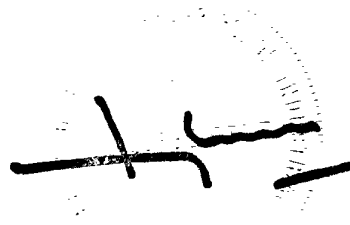
O composto activo pode ser administrado isoladamente ou em combinação com veículos farmacêuticamente aceitáveis, em doses simples ou múltiplas. Veículos farmacêuticos aceitáveis incluem diluentes ou agentes de enchimento sólidos, inertes, solução aquosa estéril e vários solventes orgânicos. As composições farmacêuticas formadas por combinação do composto activo e dos veículos farmacêuticamente aceitáveis são então administrados rapidamente numa série de formas de dosagem tais como comprimidos, pós, pastilhas, xaropes, soluções injectáveis, etc.

Estas composições farmacêuticas podem, se desejado, conter ingredientes adicionais tais como agentes de aromatização, de ligação, excipientes, etc. Assim, tendo como finalidade a administração oral, comprimidos contendo vários excipientes tais como citrato de sódio, carbonato de cálcio e fosfato de cálcio podem ser utilizados juntamente com vários agentes de desintegração tais como amido, ácido algínico e certos complexos silicatos, juntamente com agentes de ligação tais como polivinilpirrolidona, sucrose, gelatina e acácia. Adicionalmente, agentes de lubrificação tais como estearato de magnésio, sulfato laurilo de sódio e talco são frequentemente utilizados tendo como finalidade a

formação de comprimidos. Composições sólidas de um tipo semelhante podem também ser utilizadas em cápsulas de gelatina mole e dura. Materiais preferidos para este fim incluem lactose ou açúcar do leite e polietileno glicóis de elevado peso molecular. Quando se deseja obter suspensões aquosas ou elixires para administração aquosa, o ingrediente activo essencial nels contido pode ser combinado com vários agentes edulcorantes ou de aromatisação, matéria corante ou pigmentos e, se desejado, agentes de emulsificação ou de suspensão, juntamente com diluentes tais como água, etanol, propileno glicol, glicerina e suas combinações.

Para administração parentérica, podem ser utilizadas soluções do composto activo em óleo de sésamo ou de amendoim, propileno glicol aquoso, ou em solução aquosa estéril. Essas soluções aquosas devem ser tamponadas apropriadamente se necessário e o diluente líquido deve ser tornado primeiramente isotónico com suficiente solução salina ou glucose. Estas soluções aquosas particulares são especialmente apropriadas para administração intravenosa, intramuscular, subcutânea e intraperitoneal. Neste contexto, os meios aquosos estéreis utilizados tornam-se rapidamente disponíveis por meio de técnicas padronizadas.

A capacidade do composto activo para fazer baixar os níveis de ácido úrico no sangue é demonstrada como se segue. Uma amostra de urina de um mamífero tal como o ser humano é misturada com o enzima uricase, um reagente do ácido úrico e um diluente do ácido úrico. O reagente do ácido úrico contém fosfato dinucleotido de nicotinamida adenina (NADP), o enzima catalase e a aldeido deshidrogenase. O diluente do ácido úrico consiste em etanol, glicerol e cloreto de potássio. A uricase é adicionada ao do ácido úrico e a mistura é combinada com os restantes ingredientes. A mistura final é monitorizada fotométricamente por observação de um aumento na absorvência a 340 nm à medida que NADPH é

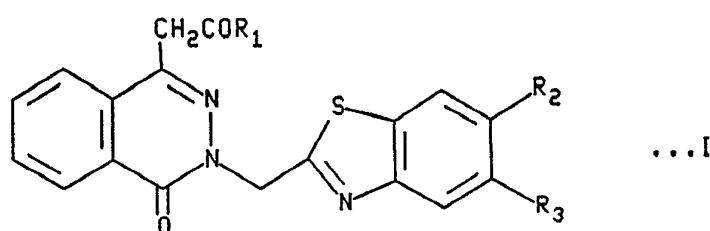


- 8 -

transformado em NADP. O aumento é directamente proporcional ao conteúdo de ácido úrico da amostra original visto na reacção total ser produzida uma molécula de NADPH para cada micromole de ácido úrico na amostra original.

REIVINDICAÇÕES

1a - Método para fazer descer os níveis de ácido úrico do sangue num mamífero caracterizado pela administração ao referido mamífero de um composto da fórmula



em que R_1 é hidroxí ou um grupo pródroga, e R_2 e R_3 são independentemente hidrogénio, flúor, cloro ou trifluorometilo exceptuando o facto de R_2 e R_3 não serem ambos hidrogénio, ou um sal de adição de base farmacêuticamente aceitável de um composto da fórmula I em que R_1 é hidroxí, numa gama de dosagem de cerca de 0,5 a cerca de 25 mg/Kg de peso corporal.

2a - Método de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por R_2 ser hidrogénio e R_3 ser trifluorometilo.

3a - Processo para a preparação de uma composição para fazer baixar os níveis de ácido úrico do sangue num mamífero, caracterizado por se misturar um composto da fórmula I tal como foi definido na reivindicação 1 numa quantidade efectiva de 0,1 a 99,9% com um veículo farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, 31 de Julho de 1991


J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º
1200 LISBOA