

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04 100385

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO

SOLUCIONES OFTALMICAS QUE CONTIENEN DERIVADOS TETRAZOLICOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/41

71. SOLICITANTE

SANKYO COMPANY, LIMITED

DOMICILIO

TOKIO, JAPON

74. APODERADO

GERMAN CASTILLO BRAU

22. BOGOTÁ, D. C.

07 / 10 / 2004.

SS

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04100385 00000000

Folios: 37

Fecha (AMB): 2004-10-07 16:23:06

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **SANKYO COMPANY, LIMITED**Dirección: 5-1, Nihonbashi Honcho 3-chome,
Chuo-ku

Nacionalidad o domicilio: Tokio, Japón

Lugar de Constitución: Japón

Teléfono: Fax

E-mail:

IDENTIFICACIÓNC.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Número Cual _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **GERMAN CASTILLO GRAU**

Dirección: Carrera 13 No. 37-43 Piso 12

Teléfono: 285 7460 Fax: 285 9267

E-mail: info@castillograu.com**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ OTRO ☐Número 17017.571 de TP
Bogotá 2.978 del C.S.J.

4

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: Takashi Uneda, Aldo Kimura, Kenji Morishima

Dirección: 9-19, Shimoshinjo 3-chome, Higashi-yodogawa-ku, Osaka-shi

Nacionalidad o Domicilio: Osaka, Japón

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/JP03/02771Fecha: Marzo 10, 2003Publicación Internacional No. WO 03/075920Fecha: Septiembre 18, 2003

6

Título (54)**SOLUCIONES OFTALMICAS QUE CONTIENEN DERIVADOS TETRAZOLICOS**

7

Clasificación Internacional (81) A61K 31/41

8

Prioridad

SI

☒

No

☐

(33) País de origen

Japón

(32) Fecha

Marzo 8, 2002

(31) Número de Solicitud

2002-63260

9

Comprobante de pago N°:

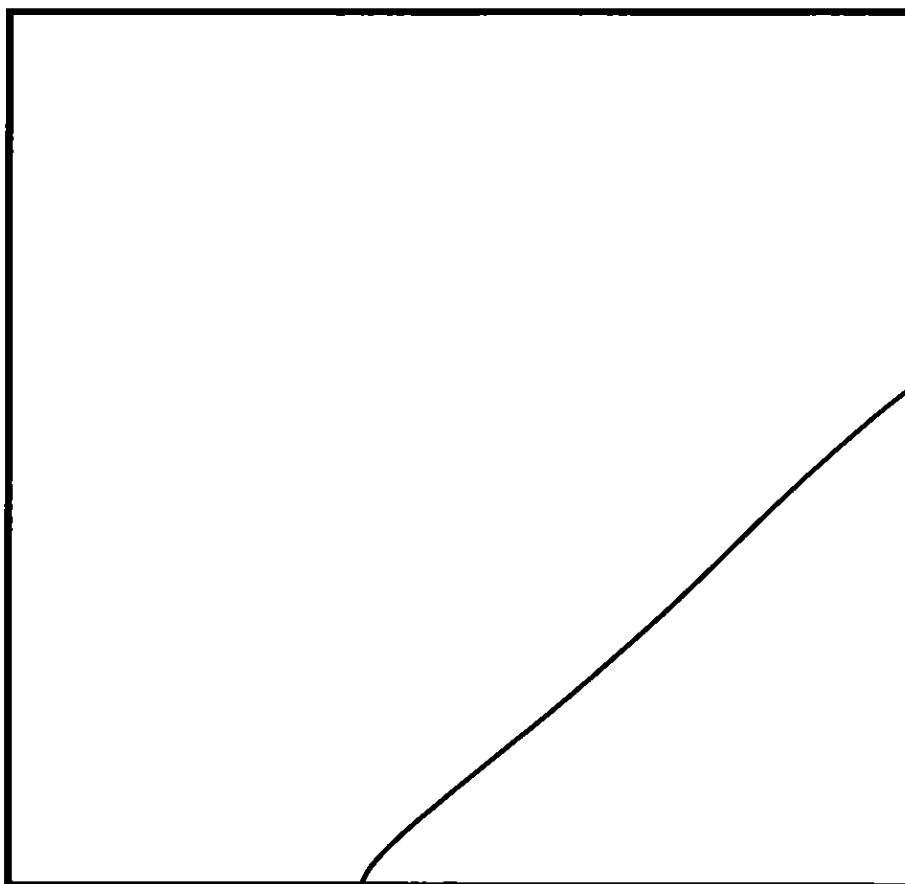
78646

Fecha:

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Documento de Cesión del inventor al solicitante o a su acusante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito de material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERISTICA



12 Solicito la concesión de patente,

NOMBRE: GERMAN CASTELO GRAU

FIRMA:

C.C. 17017874
de BogotáT.P No. 2878
del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

7

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiacion : 04100305 00000000
Fecha (ARR): 2004-10-07 16:23:06
Tramite : 011 PCT-PATENT 279 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 27

NIT : 890176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 78,646
FECHA : OCTUBRE 7 DE 2004

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CASTILLO BRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32416139	07/10/2004	422,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

DESCRIPCIÓN

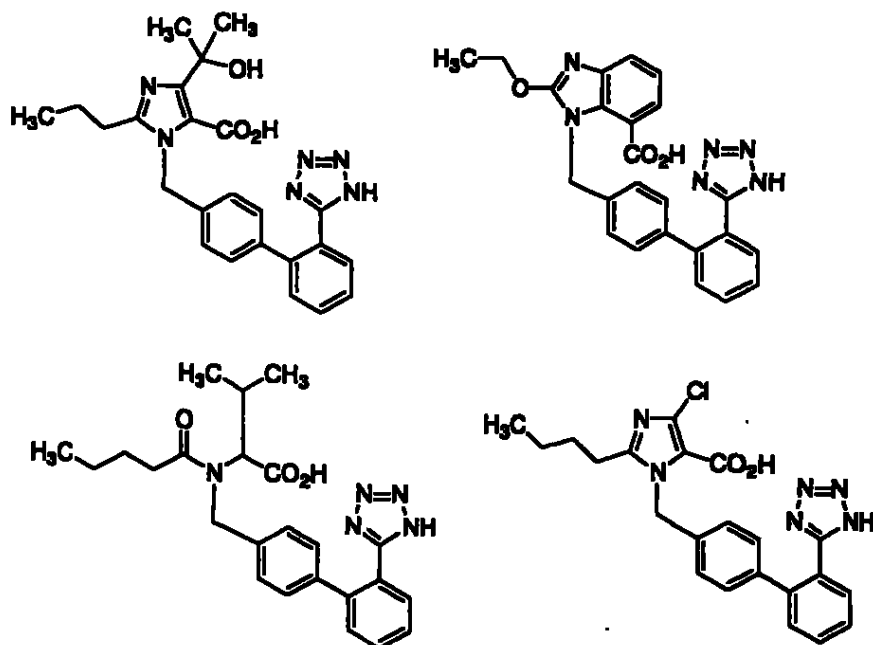
SOLUCIONES OFTÁLMICAS QUE CONTIENEN DERIVADOS TETRAZÓLICOS

Información técnica

La presente invención guarda relación con soluciones oftálmicas altamente antisépticas que contienen un agente reductor de la presión intraocular así como soluciones oftálmicas en las cuales un agente reductor de la presión intraocular se dispersa en un estado molecular en un vehículo para soluciones oftálmicas.

Estado de la técnica

Hasta el momento se sabe que los antagonistas de la angiotensina II disminuyen la presión intraocular con su administración local (EP-A795326; EP-A631780; WO 95/21609; WO 91/15206, etc.). Los siguientes compuestos se conocen como ejemplos típicos de los antagonistas:



b

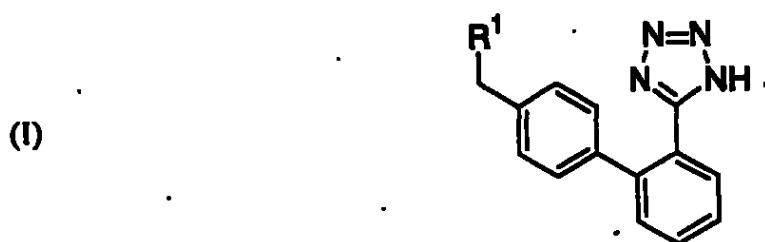
JP-A 2001-55329 revela una composición administrada localmente que disminuye la presión intraocular en la cual se formulan ácidos bóricos y ácidos etilendiaminotetraacéticos en combinación en una solución oftálmica que contiene un antagonista de la angiotensina II con el fin de mejorar el efecto reductor de la presión intraocular del antagonista.

Por otra parte, la selección de los componentes de la formulación se debe hacer con cuidado, en especial en cuanto hace a las soluciones oftálmicas, ya que éstas se administran directamente en los ojos, órganos sumamente sensibles del cuerpo humano. Los agentes antisépticos de uso oftálmico no se pueden considerar de manera parecida a aquellos (preservativos) que se emplean en los alimentos, bebidas, preservativos para lentes de contacto y similares. Por ejemplo, es necesario considerar las propiedades irritantes de los ojos de las soluciones oftálmicas, diversos efectos secundarios que se presentan después de la administración a los ojos, y la estabilidad dependiente del tiempo de las soluciones oftálmicas que permiten su preservación por tiempo prolongado.

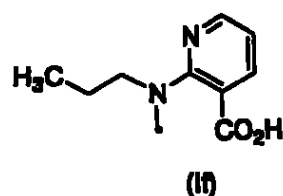
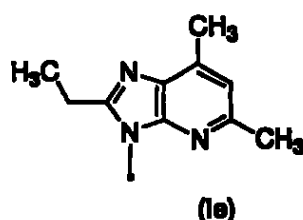
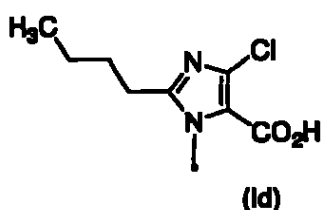
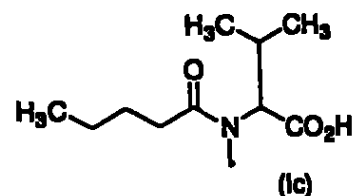
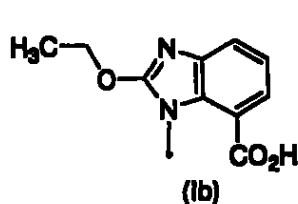
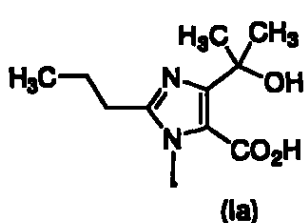
Los agentes antisépticos que hasta el presente se han usado en soluciones oftálmicas incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, ésteres del ácido parahidroxibenzoico, clorobutanol, clorohexidina, sales del ácido sórbico, y similares. En especial, entre estos antisépticos, los catiónicos como el cloruro de benzalconio y la clorohexidina se han usado ampliamente ya que son químicamente estables y tienen un buen efecto antiséptico. No obstante, aunque se formule un agente antiséptico catiónico en la solución oftálmica que contiene un compuesto que tiene la estructura química de la siguiente fórmula general (I), éste no daría el efecto preservativo deseado y en ocasiones le daría una apariencia turbia a la solución oftálmica.

6

El compuesto que tiene la estructura química de la siguiente fórmula general (I) tiene las propiedades de formar dicha molécula asociada (micela) en forma de tetrámero u octámero en una solución acuosa, dependiendo de la concentración, y en ocasiones forma una solución microscópicamente heterogénea.



en donde R¹ representa un grupo de las siguientes fórmulas estructurales (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) o (If).



En esta situación, cuando un agente antiséptico catiónico se formula en soluciones oftálmicas que contienen un compuesto de fórmula general (I), se han requerido aditivos para intensificar el efecto del agente catiónico sin que aparezca turbidez en las soluciones

7

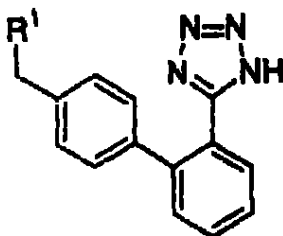
oftálmicas. También se ha requerido que el compuesto que tiene la estructura química de la fórmula general (I) no cause asociación molecular en las soluciones oftálmicas para dar soluciones oftálmicas de alta homogeneidad microscópica.

Revelación de la invención

Con el fin de resolver los problemas arriba mencionados, los presentes inventores trabajaron intensivamente en el estudio de los aditivos de las soluciones oftálmicas y encontraron que cuando compuestos básicos de amina como el trometamol [tris(hidroximetil)aminometano], la lidocaína o la nicotinamida se formulan en las soluciones oftálmicas que contienen un compuesto de fórmula general (I) y un agente antiséptico catiónico, como una amina básica, se intensifica marcadamente el efecto antiséptico de las soluciones oftálmicas sin que aparezca turbidez en las soluciones oftálmicas. De esta suerte, se culminó el proceso de invención.

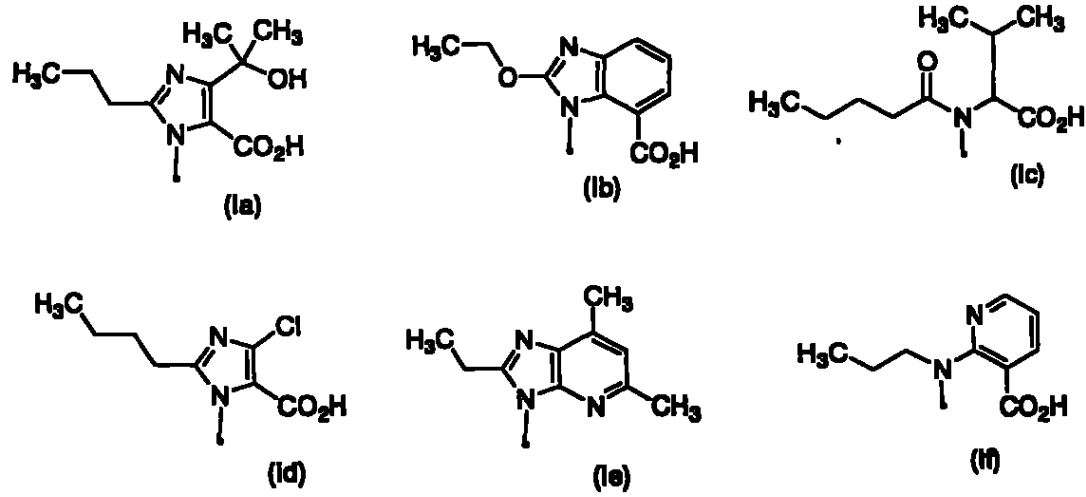
Es decir, la presente invención proporciona (I) una solución oftálmica altamente antiséptica que comprende un compuesto que tiene la estructura química de la fórmula general (I) o su sal o derivado farmacéuticamente aceptables (que en lo sucesivo se denominará "el compuesto preferido"); un agente antiséptico catiónico y un compuesto de amina básica.

(I)



4

en donde R¹ representa un grupo de las siguientes fórmulas estructurales (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) o (If).



En las soluciones oftálmicas arriba mencionadas, la presente invención proporciona, de preferencia:

(2) la solución oftálmica en la cual R¹ es un grupo de la fórmula estructural arriba mencionada (Ia), (Ib) o (Ic);

(3) la solución oftálmica en la cual el presente compuesto se selecciona de:
 ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]fenil}
 metilimidazol-5-carboxílico y

ácido 2-etoxi-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxílico;

(4) la solución oftálmica en la cual el agente antiséptico catiónico es una sal de amonio cuaternario;

9

(5) la solución oftálmica en la cual la sal de amonio cuaternario es cloruro de benzalconio o cetrimida;

(6) la solución oftálmica en la cual el compuesto de amina básica es por lo menos uno seleccionado de entre trometamol, lidocaína y nicotinamida;

(7) la solución oftálmica la cual adicionalmente contiene ácidos bóricos;

(8) la solución oftálmica la cual adicionalmente contiene ácidos etilendiaminotetraacéticos; y

(9) la solución oftálmica la cual adicionalmente contiene ácidos bóricos y ácidos etilendiaminotetraacéticos.

Por consiguiente, la solución oftálmica de la presente invención fue analizada mediante RMN a fin de determinar el desplazamiento químico de cada protón en el presente compuesto, y se encontró que el desplazamiento químico de cada protón en la solución oftálmica de la presente invención aparece en un campo magnético más alto (campo alto) comparado con el de una solución acuosa del presente compuesto. El desplazamiento químico hacia el campo magnético más alto indica que la densidad electrónica de cada protón del presente compuesto se cambia y que la asociación molecular del presente compuesto se disocia en la solución oftálmica dando lugar a una dispersión casi en un estado molecular. Además, se encontró que el tamaño medido de partícula de la molécula asociada (micela) del presente compuesto estaba reducido a $\frac{1}{2}$ o menos. Es decir, en otro aspecto, la presente invención proporciona una solución oftálmica que contiene el presente compuesto como un ingrediente activo en donde el ingrediente activo está disperso en un estado molecular en un vehículo para soluciones oftálmicas.

10

En la invención, el "agente antiséptico catiónico" significa aquellos que tienen carga positiva en una solución acuosa, incluidos, por ejemplo, una sal de amonio cuaternario, clorohexidina y similares, de preferencia una sal de amonio cuaternario. La sal de amonio cuaternario incluye, por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, cloruro de cetilpiridino, cetrimida, y similares, de preferencia cloruro de benzalconio y cetrimida. La concentración del agente antiséptico catiónico en la solución oftálmica es de preferencia de 0,0001 a 1,0% (p/v), más preferible de 0,001 a 0,5 (p/v), pero sin limitaciones.

Los agentes antisépticos catiónicos arriba mencionados se pueden usar solos o en combinación con dos o más miembros.

Además de los agentes antisépticos catiónicos arriba mencionados, se pueden usar en combinación otros agentes antisépticos como ácido sórbico, sorbato de potasio, ésteres del ácido parahidroxibenzoico, clorobutanol, alcohol bencílico, timerosal y similares.

En la presente invención el "compuesto de amina básica" significa una amina que no tiene grupo ácido como el ácido carboxílico en la molécula y que muestra una alcalinidad como molécula completa, que específicamente incluye a las aminas terciarias como trometamol, lidocaína, etc., aminas que contienen heterociclos básicos como la nicotinamida. Estos compuestos de aminas básicas se pueden usar solos o en combinación de dos o más miembros. La concentración del compuesto de amina básica en la solución oftálmica es de preferencia de 0,01 a 15% (p/v), más preferible de 0,1 a 10% (p/v), pero sin limitaciones.

El término "ácidos bóricos" usados en la presente invención significa ácido bórico *per se* y sus sustancias equivalentes, las cuales funcionan como buenos amortiguadores en las soluciones oftálmicas. Las sustancias equivalentes del ácido bórico significan aquellos

compuestos que liberan un ión de borato en la disolución en agua, incluidos, por ejemplo, anhídrido bórico (B_2O_3), ácido pirobórico ($H_2B_4O_7$), así como sales farmacológicamente aceptables del ácido bórico, de anhídrido bórico y de ácido pirobórico. Los ejemplos preferidos incluyen ácido bórico, anhídrido bórico, bórax y borato de sodio decahidratado, especialmente ácido bórico.

Los ácidos bóricos arriba mencionados se pueden usar solos o en combinación de dos o más miembros.

Los "ácidos etilendiaminotetraacéticos" significan ácido etilendiaminotetraacético *per se* y sus sustancias equivalentes, las cuales funcionan como buenos estabilizadores en las soluciones oftálmicas. Las sustancias equivalentes a los ácidos etilendiaminotetraacéticos significan aquellos compuestos que liberan un ión de etilendiaminotetraacetato cuando están disueltos en agua, incluidas las sales farmacológicamente aceptables del ácido etilendiaminotetraacético. Los ejemplos preferidos incluyen el ácido etilendiaminotetraacético, el etilendiaminotetraacetato disódico dihidratado, el etilendiaminotetraacetato trisódico trihidratado y el etilendiaminotetraacetato tetrasódico tetrahidratado, más preferible el etilendiaminotetraacetato disódico dihidratado.

Los ácidos etilendiaminotetraacéticos arriba mencionados se pueden usar solos o en combinación con dos o más miembros.

En la presente invención, el efecto reductor de la presión intraocular de una solución oftálmica que contiene el presente compuesto puede ser intensificado mediante la formulación de "ácidos bóricos" y "ácidos etilendiaminotetraacéticos" en combinación.

El presente compuesto empleado de preferencia incluye:

ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]fenil}
metilimidazol-5-carboxílico y

ácido 2-etoxi-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-
carboxílico; o una sal o derivado farmacológicamente aceptable del mismo, pero sin
limitaciones.

La concentración del presente compuesto en las soluciones oftálmicas es de
preferencia de 0,01 a 15% (p/v), más preferible de 0,1 a 10% (p/v), pero sin limitaciones.

Las "sales farmacológicamente aceptables" incluyen aquellas que se preparan
haciendo reaccionar el presente compuesto con una base. Dichas sales incluyen sales
metálicas, por ejemplo, sales de metales alcalinos como sales de sodio, potasio y litio, sales
de metales alcalinotérreos como sales de calcio, de magnesio, de aluminio y de hierro; sales
inorgánicas, por ejemplo, sales de amonio, sales de aminas orgánicas, por ejemplo, sal de t-
octilamina, sal de dibencilamina, sal de morfolina, sal de glucosamina, sal de alquiléster de
fenilglicina, sal de etilendiamina, sal de N-metilglucamina, sal de guanidina, sal de
dietilamina, sal de trietilamina, sal de díciclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletildiamina,
sal de cloroprocaína, sal de procaína, sal de dietanolamina, sal de N-bencilfenetilamina, sal
de piperazina, sal de tetrametilamonio, sal de tris(hidroximetil)aminometano; y sales de
aminoácidos como, por ejemplo, sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina,
sal de ácido glutámico, sal de ácido aspártico. De preferencia, se usan sales de metales
alcalinos, más preferible sal de sodio o sal de potasio.

Los "derivados farmacológicamente aceptables" del presente compuesto significan
aquellos que se derivan de los compuestos que tienen la estructura química de la fórmula
general (I), la cual tiene un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo, mediante modificación de

3

dicho grupo. Dichos derivados incluyen “ésteres basados en el grupo hidroxilo”, “éteres basados en el grupo hidroxilo”, “ésteres basados en el grupo carboxi” y “amidas basadas en el grupo carboxi”, es decir, los compuestos en los cuales el residuo de éter, éster o amida es un “grupo protector general” o un “grupo protector que puede ser dividido in vivo a través de una ruta biológica como la hidrólisis”.

El “grupo protector general” significa aquel que puede ser dividido por una vía química como hidrogenolisis, hidrólisis, electrolisis, fotolisis y similares.

Los “grupos protectores generales” asociados con “ésteres basados en el grupo hidroxilo” y “éteres basados en el grupo hidroxilo” de preferencia son “grupos acilo alifáticos” (de preferencia los grupos acilo alifáticos bajos de 1 a 6 carbonos) incluidos los grupos alcanilo como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, pivaloilo, valerilo, isovalerilo, octanoilo, nonanoilo, decanoilo, 3-metilnonanoilo, 8-metilnonanoilo, 3-etiloctanoilo, 3,7-dimetiloctanoilo, undecanoilo, dodecanoilo, tridecanoilo, tetradecanoilo, pentadecanoilo, hexadecanoilo, 1-metilpentadecanoilo, 14-metilpentadecanoilo, 13,13-dimetiltetradecanoilo, heptadecanoilo, 15-metilexadecanoilo, octadecanoilo, 1-metilheptadecanoilo, nonadecanoilo, eicosanoilo, heneicosanoilo, etc; grupos halogenoalquilcarbonilo como cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, etc; y grupos alcoxialquilcarbonilos bajos como metoxiacetilo; y grupos alquilcarbonilo insaturados como acrililo, propioloilo, metacrililo, crotonoilo, isocrotonoilo, (E)-2-metil-2-butenilo, etc; “grupos acilos aromáticos” incluidos grupos arilcarbonilos como benzoilo, α -naftoilo, β -naftoilo, etc.; grupos arilcarbonilo halogenados como 2-bromobenzoilo, 4-clorobenzoilo, etc.; grupos arilcarbonilo alquilados bajos como 2,4,6-trimetilbenzoilo, 4-toluoilo, etc.; grupos arilcarbonilo alcoxilados como 4-anisoilo;

grupos arilcarbonilo nitrados como 4-nitrobenzoilo, 2-nitrobenzoilo, etc.; grupos arilcarbonilo alcoxycarbonilados bajos como 2-(metoxycarbonil)benzoilo; y grupos arilcarbonilo arilados como 4-fenilbenzoilo; "grupos alcoxycarbonilo" incluidos grupos alcoxycarbonilo bajos como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, butoxycarbonilo, s-butoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, etc.; y grupos alcoxycarbonilo bajos tri(bajo alquilo)sililo-sustituídos como 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, 2-trimetilsililetoxycarbonilo, etc.; "grupos tetrahidropirano o tetrahidrotiopirano" como tetrahidropirano-2-ilo, 3-bromotetrahidropirano-2-ilo, 4-metoxitetrahidropirano-4-ilo, tetrahidrotiopirano-2-ilo, 4-metoxitetrahidrotiopirano-4-ilo, etc.; "grupos tetrahidrofuranilo o tetrahidrotiofuranilo" como tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrotiofuranilo-2-ilo, etc.; "grupos sililo" incluidos grupos tri(bajo alquilo)sililo como trimetilsililo, trietilsililo, isopropildimetilsililo, t-butildimetilsililo, metildiisopropilsililo, metildi-t-butilsililo, triisopropilsililo, etc; y grupos tri(bajo alquilo)sililo sustituidos por 1 o 2 grupos arilo como difenilmetilsililo, difenilbutilsililo, difenilisopropilsililo, fenildiisopropilsililo, etc; "grupos alcoximetilo" incluidos grupos bajos alcoximetilo como metoximetilo, 1,1-dimetil-1-metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, butoximetilo, t-butoximetilo, etc.; grupos alcoximetilo bajos alcoxilados bajos como 2-metoxietoximetilo; y grupos alcoximetilo bajo halógeno como 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, etc.; "grupos etilo sustituidos" incluidos grupos etilo alcoxilados bajos como 1-etoxietilo, 1-(isopropoxi)etilo, etc.; y grupos halogenoetilo como 2,2,2-tricloroetilo; "grupos aralquilo" incluidos grupos alquilo bajos sustituidos por 1 a 3 grupos arilo como benzilo, α -naftilmetilo, β -naftilmetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, α -naftildifenilmetilo, 9-antrilmetilo, etc.; y grupos alquilo bajos sustituidos por 1 a 3 grupos arilo en los cuales el

15

anillo arilo está sustituido por un arilo bajo, alcoxi bajo, nitro, halógeno o ciano, como 4-metilbenzilo, 2,4,6-trimetilbenzilo, 3,4,5-trimetilbenzilo, 4-metoxibenzilo, 4-metoxifenildifenilmetilo, 2-nitrobenzilo, 4-nitrobenzilo, 4-clorobenzilo, 4-bromobenzilo, 4-cianobenzilo, etc.; “grupos alqueniloxicarbonilo” como viniloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, etc.; y “grupos aralquiloxicarbonilo” en los cuales el anillo arilo puede ser sustituido por 1 o 2 grupos alcoxi bajos o nitro, como benziloxicarbonilo, 4-metoxibenziloxicarbonilol, 3,4-dimetoxibenziloxicarbonilo, 2-nitrobenziloxicarbonilo, 4-nitrobenziloxicarbonilo, etc.

Los “grupos protectores generales” asociados con “ésteres basados en el grupo carboxi” incluyen “grupos alquilos bajos” como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, isohexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, etc.; “grupos alquenilo bajos” como vinilo, 2-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-etil-2-propenilo, 2-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, etc.; “grupos alquinilo bajos” como etinilo, 2-propinilo, 1-metil-2-propinilo, 2-butinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-pentinilo, 1-metil-2-pentinilo, 3-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 1-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, etc.; “halógeno-bajo alquilo” como trifluorometilo, triclorometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo,

fluorometilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-bromoetilo, 2-cloroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-dibromoetilo, etc.; “grupos hidroxibajo alquilo”, 2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 3,4-dihidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, etc.; “grupos acilobajo alifático” – “bajo alquilo” como acetilmetilo; los arriba mencionados “grupos aralquilo”; y los arriba mencionados grupos “sililo”.

El término “grupo protector que puede ser dividido *in vivo* a través de una vía biológica como la hidrólisis” significa un grupo protector que puede ser dividido mediante un proceso biológico como la hidrólisis en el cuerpo humano para dar un ácido libre o su sal. Dicho derivado puede ser confirmado inyectándolo por vía endovenosa en un animal de experimentación, por ejemplo, la rata o el ratón, seguido del examen de los fluidos corporales del animal y la detección del compuesto original o su sal farmacológicamente aceptable. El “grupo protector que puede ser dividido *in vivo* a través de una vía biológica como la hidrólisis” asociado con “ésteres basados en el grupo hidroxilo”, de preferencia son grupos carboniloxialquilo como 1-(aciloxi) “grupos alquilo bajos” incluidos grupos 1- (“acil bajo alifático” oxi) “bajo alquilo” como formiloximetilo, acetoximetilo, dimetilaminoacetoximetilo, propionilmetilo, butiriloximetilo, pivaloiloximetilo, valeriloximetilo, isovaleriloximetilo, hexanoiloximetilo, 1-formiloxietilo, 1-acetoxietilo, -propioniloxietilo, 1-butiloxietilo, 1-pivaloiloxietilo, 1-valeriloxietilo, 1-isovaleriloxietilo, 1-hexanoiloxietilo, 1-formiloxipropilo, 1-acetoxipropilo, 1-propioniloxipropilo, 1-butiloxipropilo, 1-pivaloiloxipropilo, 1-valeriloxipropilo, 1-isovaleriloxipropilo, 1-hexanoiloxipropilo, 1-acetoxibutilo, 1-propioniloxibutilo, 1-butiloxibutilo, 1-pivaloiloxibutilo, 1-acetoxipentilo, 1-propioniloxipentilo, 1-butiloxipentilo, 1-pivaloiloxipentilo, 1-pivaloiloxihexilo, etc.; grupos 1(“cicloalquil” carboniloxi) “bajo

alquilo" como ciclopentilcarboniloximetilo, ciclohexilcarboniloximetilo, 1-ciclopentilcarboniloxietilo, 1-ciclohexilcarboniloxietilo, 1-ciclopentilcarboniloxipropilo, 1-ciclohexilcarboniloxipropilo, 1-ciclopentilcarboniloxibutilo, 1-ciclohexilcarboniloxibutilo, etc.; y grupos 1-("ácido aromático" oxi) "bajo alquilo", como benzoiloximetilo; grupos (bajo alcoxicarboniloxi) alquilo como metoxicarboniloximetilo, etoxicarboniloximetilo, propoxicarboniloximetilo, isopropoxicarboniloximetilo, butoxicarboniloximetilo, isobutoxicarboniloximetilo, pentiloxicarboniloximetilo, hexiloxicarboniloximetilo, ciclohexiloxicarboniloximetilo, ciclohexiloxicarboniloxi (ciclohexil) metilo, 1-(metoxicarboniloxi)etilo, 1-(etoxicarboniloxi)etilo, 1-(propoxicarboniloxi)etilo, 1-(isopropoxicarboniloxi)etilo, 1-(butoxicarboniloxi)etilo, 1-(isobutoxicarboniloxi)etilo, 1-(t-butoxicarboniloxi)etilo, 1-(pentiloxicarboniloxi)etilo, 1-(hexiloxicarboniloxi)etilo, 1-(ciclopentiloxicarboniloxi)etilo, 1-(ciclopentiloxicarboniloxi)propilo, 1-(ciclohexiloxicarboniloxi)propilo, 1-(ciclopentiloxicarboniloxi)butilo, 1-(ciclohexiloxicarboniloxi)butilo, 1-(ciclohexiloxicarboniloxi)etilo, 1-(etoxicarboniloxi)propilo, 1-(metoxicarboniloxi)propilo, 1-(etoxicarboniloxi)propilo, 1-(propoxicarboniloxi)propilo, 1-(isopropoxicarboniloxi)propilo, 1-(butoxicarboniloxi)propilo, 1-(isobutoxicarboniloxi)propilo, 1-(pentiloxicarboniloxi)propilo, 1-(hexiloxicarboniloxi)propilo, 1-(metoxicarboniloxi)butilo, 1-(etoxicarboniloxi)butilo, 1-(propoxicarboniloxi)butilo, 1-(isopropoxicarboniloxi)butilo, 1-(butoxicarboniloxi)butilo, 1-(isobutoxicarboniloxi)butilo, 1-(metoxicarboniloxi)pentilo, 1-(etoxicarboniloxi)pentilo, 1-(metoxicarboniloxi)hexilo, 1-(etoxicarboniloxi)hexilo, etc.; y grupos oxodioxolenilmetilo como (5-fenil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, [5-(4-metilfenil)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, [5-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-

156

il)metilo, [5-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, [5-(4-clorofenil)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, (2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, (5-etil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, (5-propil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, (5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, (5-butil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, etc.; “grupos ftalidilo” como ftalidilo, dimetilftalidilo, dimetoxiftalidilo, etc.; los arriba mencionados “grupos acilo bajo alifático”; los arriba mencionados “grupos acilo aromáticos”; “residuos de sal de ácido succínico medio éster”; “residuos de sal de éster de ácido fosfórico”; “residuos de aminoácidos formadores de ésteres”; grupos carbamoilo; grupos carbamoilo sustituidos por 1 o 2 grupos alquilo bajos; y “grupos 1-(aciloxi)alquilcarbonilo” como pivaloiloximetiloxicarbonilo. El ejemplo preferido incluye a los “grupos carboniloxialquilo”.

Por otra parte, “grupos protectores que pueden ser divididos in vivo a través de una vía biológica como la hidrólisis” asociados con “ésteres basados en el grupo carboxi” son de preferencia “grupos alcoxi bajo alquilo” incluidos grupos bajo alcoxi-bajo alquilo como metoxietilo, 1-etoxietilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-(isopropoxi)etilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 1,1-dimetil-1-metoxietilo, etoximetilo, n-propoximetilo, isopropoximetilo, n-butoximetilo, t-butoximetilo, etc.; grupos bajo alcoxilado bajo alcoxi bajo alquilo como 2-metoxietoximetilo; “grupos “arilo” “oxi” bajo alquilo” como fenoximetilo; grupos halogenados bajo alcoxi bajo alquilo como 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, etc.; “grupos “bajo alcoxi” carbonilo “bajo alquilo””, como metoxicarbonilmetilo; “grupos ciano “bajo alquilo”” como cianometilo, 2-cianoetilo, etc.; “grupos “bajo alquilo” tiometilo” como metiltiometilo, etiltiometilo, etc.; “grupos “arilo” tiometilo” como feniltiometilo, naftiltiometilo, etc.; “grupos opcionalmente halogenados

“bajo alquilo” sulfonilo “bajo alquilo” como 2-metanosulfoniletilo, 2-trifluorometanosulfoniletilo, etc; “grupos “arilo” sulfonilo “bajo alquilo” como 2-bencenosulfoniletilo, 2-toluenosulfoniletilo, etc.; los arriba mencionados “grupos 1-(aciloxi) “bajo alquilo”; los arriba mencionados “grupos ftalidilo”; los arriba mencionados “grupos bajo alquilo”; “grupos carboxialquilo” como carboximetilo; y “residuos de aminoácidos formadores de amidas” como fenilalanina.

El término “dispersión en un estado de molécula” indica que en el caso en el cual el presente compuesto esté formulado en una solución oftálmica, el desplazamiento químico de cada protón aparece en un campo magnético más alto (campo alto) comparado con el desplazamiento en una solución acuosa del presente compuesto. Más específicamente, indica un estado en el cual los protones del anillo fenilo de los presentes compuestos se desplazan en 0,01 ppm o más, de preferencia 0,02 ppm o más, hasta la posición más alta del campo alto. Los detalles se darán en los ejemplos de más adelante. El estado de dispersión molecular se puede confirmar por el hecho de que el tamaño de partícula del presente compuesto preparado en una solución oftálmica se convierte en cerca de $\frac{1}{2}$ o menos del de una solución acuosa, lo cual indica que está claramente disperso casi en un estado de la forma molecular en la solución.

Las soluciones oftálmicas de la presente invención pueden opcionalmente estar preparadas en combinación con aditivos, por ejemplo, amortiguador, estabilizador, agente isotónico, ajustador del pH, agente solubilizador, espesante, dispersante, etc.

El amortiguador se ejemplifica por los ácidos bóricos arriba mencionados, así como por ácidos fosfóricos, ácidos acéticos, ácidos carbónicos, ácidos cítricos y similares. Los ácidos fosfóricos, ácidos acéticos, ácidos carbónicos y ácidos cítricos incluyen ácido

fosfórico, ácido acético, ácido carbónico, ácido cítrico *per se*, y sus sustancias equivalentes.

Las sustancias equivalentes del ácido fosfórico, el ácido acético, el ácido carbónico y el ácido cítrico significan los compuestos que generan ión de fosfato, ión de acetato, ión de carbonato y ión de citrato cuando están en disolución en agua. Los preferidos son los ácidos bóricos, en especial ácido bórico, anhídrido bórico, bórax y borato de sodio decahidratado.

El estabilizador está ejemplificado por los ácidos etilendiaminotetraacéticos arriba mencionados, así como por dibutilhidroxitolueno, sulfito de sodio hidrogenado, y similares. Los preferidos son los ácidos etilendiaminotetraacéticos, y especialmente preferidos son ácido etilendiaminotetraacético, etilendiaminotetraacetato disódico dihidratado, etilendiaminotetraacetato trisódico trihidratado y etilendiaminotetraacetato tetrasódico tetrahidratado.

Puesto que el uso combinado de los ácidos bóricos y los ácidos etilendiaminotetraacéticos refuerza el efecto reductor de la presión intraocular de las soluciones oftálmicas, cuando se adicionan un amortiguador y un estabilizador, es apropiado añadir ácidos bóricos como amortiguador y ácidos etilendiaminotetraacéticos como estabilizador en combinación.

El agente isotónico incluye, por ejemplo, glicerina, propileno glicol, cloruro de sodio, cloruro de potasio, sorbitol, manitol y similares.

El ajustador de pH incluye, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido acético, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, ácido bórico, carbonato de sodio y similares.

El agente solubilizador incluye, por ejemplo, polisorbato 80, polioxietileno aceite de castor endurecido 60, macrogol 4000, polietileno glicol, propileno glicol y similares.

El espesante y el dispersante incluyen, por ejemplo, macromoléculas del tipo de la celulosa como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etc., alginato de sodio, polivinilo alcohol, carboxivinilpolímero, polivinilo pirrolidona, y similares.

Las soluciones oftálmicas de la presente invención pueden de preferencia ajustarse al pH de 5,0 a 9,0 y una proporción aproximada de presión osmótica de 1,0. La dosis de la solución oftálmica puede seleccionarse dependiendo de la afección, la edad y la formulación, y puede administrarse prácticamente a los ojos en una concentración de 0,01 a 15% (p/v) del presente compuesto de una a varias veces al día.

Breve descripción de las ilustraciones:

La Figura 1 muestra variables del desplazamiento químico del Ejemplo 5 en comparación con las del Ejemplo Comparativo 2.

La Figura 2 muestra variables del desplazamiento químico de los Ejemplos 6 y 7 y del Ejemplo Comparativo 4 en comparación con las del Ejemplo Comparativo 3.

Mejor modo de llevar a cabo la invención:

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar de manera específica la invención para el propósito de alcanzar una mejor comprensión, pero su intención no es limitar el alcance de la invención.

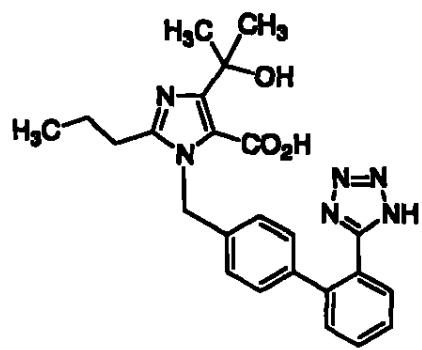
(1) Ejemplo de preparación

El siguiente ejemplo muestra la prescripción típica de las soluciones oftálmicas que se usan en la invención. El Compuesto A significa ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-

22

(4-[2-(tetrazol)-5-ilo)fenil]fenil)metilimidazol-5 carboxílico, que tiene la siguiente fórmula estructural:

Compuesto A



Prescripción 1 (en 100 ml)

Compuesto A	4 g
Cloruro de benzalconio	0,01 g
Trometamol	2 g
Cloruro de sodio	0,28 g
Fosfato de sodio dihidrogenado dihidratado	cantidad suficiente
Hidróxido de sodio	cantidad suficiente
Ácido clorhídrico diluido	cantidad suficiente
Agua pura esterilizada	cantidad suficiente

La clasificación del compuesto y la proporción de mezcla de los aditivos puede cambiarse opcionalmente para dar una solución oftálmica deseada.

Prescripción 2 (en 100 ml)

Compuesto A	3 g
Cloruro de benzalconio	0,005 g
Trometamol	2 g

23

Ácido bórico	0,5 g
Etilendiaminotetraacetato disódico dihidratado	0,005 g
Cloruro de sodio	0,2 g
Fosfato de sodio dihidrogenado dihidratado	cantidad suficiente
Hidróxido de sodio	cantidad suficiente
Ácido clorhídrico diluido	cantidad suficiente
Agua pura esterilizada	cantidad suficiente

La clasificación del compuesto y la proporción de mezcla de los aditivos puede cambiarse opcionalmente para dar una solución oftálmica deseada.

Prescripción 3 (en 100 ml)

Compuesto A	3 g
Cetrimida	0,005 g
Trometamol	2 g
Ácido bórico	0,5 g
Etilendiaminotetraacetato disódico dihidratado	0,005 g
Cloruro de sodio	0,2 g
Fosfato de sodio dihidrogenado dihidratado	cantidad suficiente
Hidróxido de sodio	cantidad suficiente
Ácido clorhídrico diluido	cantidad suficiente
Agua pura esterilizada	cantidad suficiente

La clasificación del compuesto y la proporción de mezcla de los aditivos puede cambiarse opcionalmente para dar una solución oftálmica deseada.

(2) Prueba de eficacia de la preservación

Con el fin de examinar el efecto antiséptico de las soluciones oftálmicas de la presente invención, se llevó a cabo la siguiente prueba de eficacia de la preservación.

[Preparación de las soluciones oftálmicas]

Ejemplo 1

En 75 ml de agua purificada se disolvieron 2 g de trometamol, ácido etilendiaminotetraacético (cantidad suficiente) y bórax (cantidad suficiente). A esta solución se le añadieron 4 g del Compuesto A y luego, después de la disolución, 0,004 g de cloruro de benzalconio. La solución se ajustó hasta un pH de 7,0 con 1 mol/L de solución de hidróxido de sodio, y luego se llevó hasta 100 ml en total mediante la adición de agua purificada. La solución entonces se pasó por un filtro de membrana (fabricado por MILLIPORE) [Durapore hidrófilo (material: difluoruro de polivinilideno hidrófilo), 0,22 μm] en condiciones estériles para dar una solución oftálmica.

Ejemplo 2

Se preparó una solución oftálmica de la misma forma que en el Ejemplo 1, excepto que se usó cetrimida en lugar del cloruro de benzalconio.

Ejemplo 3

Se preparó una solución oftálmica de la misma forma que en el Ejemplo 1, excepto que se usó lidocaína en lugar del trometamol.

Ejemplo 4

Se preparó una solución oftálmica de la misma forma que en el Ejemplo 1, excepto que se usó nicotinamida en lugar del trometamol.

Ejemplo Comparativo 1

75

Se preparó una solución oftálmica de la misma forma que en el Ejemplo 1, excepto que se le añadió trometamol.

[Método de prueba]

La prueba de eficacia de la preservación se llevó a cabo conforme a la Farmacopea Japonesa XIV. Se usaron *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, y *A. niger* como microorganismos de prueba. Se midió el número de células microbianas viables a las 6 horas (para bacterias), 24 horas (para bacterias), y 7 días (para hongos) después de la incubación, y se calculó la tasa de supervivencia de los microorganismos conforme a la siguiente ecuación. Las Tablas 1 y 2 muestran los resultados.

Tasa de supervivencia (%) = número de células microbianas viables / número inicial x 100.

Tabla 1

		Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Compuesto A (g)		4	4	4
Cloruro de benzalconio (g)		0,004		0,004
Cetrimida (g)			0,004	
Trometamol (g)		2	2	
Bórax (g)		Cantidad suficiente	Cantidad suficiente	Cantidad suficiente
EDTA* (g)		Cantidad suficiente	Cantidad suficiente	Cantidad suficiente
pH		7	7	7
E. coli (%)	6 horas d.	$4,3 \times 10^{-4}$ o menos	$9,5 \times 10^{-4}$	$2,2 \times 10^{-3}$
	24 horas d.	$4,3 \times 10^{-4}$ o menos	$1,0 \times 10^{-4}$ o menos	$2,9 \times 10^{-2}$
P. aeruginosa (%)	6 horas d.	$3,3 \times 10^{-4}$ o menos	$2,3 \times 10^{-3}$ o menos	$9,7 \times 10^{-1}$
	24 horas d.	$3,3 \times 10^{-4}$ o menos	$2,3 \times 10^{-3}$ o menos	$4,0 \times 10^{-1}$
S. aureus (%)	6 horas d.	$6,3 \times 10^{-4}$	$5,6 \times 10^{-3}$	$1,0 \times 10^{-2}$
	24 horas d.	$3,1 \times 10^{-4}$ o menos	$1,4 \times 10^{-3}$ o menos	$3,1 \times 10^{-4}$ o menos
A. niger (%)	7 días d.	1,6	$1,6 \times 10^{-1}$	7,4

*EDTA = ácido etilendiaminotetraacético

42

Tabla 2

		Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Compuesto A (g)		4	4	4
Cloruro de benzalconio (g)		0,004	0,004	0,004
Lidocaína (g)		2		
Nicotinamida (g)			2	
Bórax (g)		Cantidad suficiente	Cantidad suficiente	Cantidad suficiente
EDTA* (g)		Cantidad suficiente	Cantidad suficiente	Cantidad suficiente
pH		7	7	7
E. coli (%)	6 horas d.	$4,7 \times 10^{-3}$	$5,9 \times 10^{-1}$	1,6
	24 horas d.	$9,3 \times 10^{-4}$	$1,7 \times 10^{-2}$	$6,9 \times 10^{-1}$
P. aeruginosa (%)	6 horas d.	$1,3 \times 10^{-4}$ o menos	$6,5 \times 10^{-3}$	$1,0 \times 10^{-1}$
	24 horas d.	$1,3 \times 10^{-4}$ o menos	$1,3 \times 10^{-4}$ o menos	$2,3 \times 10^{-3}$
S. aureus (%)	6 horas d.	No se hizo	No se hizo	No se hizo
	24 horas d.	No se hizo	No se hizo	No se hizo
A. niger (%)	7 días d.	38	$1,0 \times 10^{-3}$	22

*EDTA = ácido etilendiaminotetraacético

[Prueba de estabilidad]

Las soluciones oftálmicas de los Ejemplos 1 a 4 se preservaron a 20°C a 40% de humedad relativa durante un periodo de 4 meses; no hubo cambios en la apariencia, el pH ni la tasa residual de Compuesto A, y no aparecieron productos de degradación en las soluciones. Aunque la solución oftálmica que contenía una baja concentración (aproximadamente 0,5%) del Compuesto A y un agente antiséptico catiónico se tornó turbia, la turbidez mejoró al adicionar un compuesto de amina básica.

(3) Medición del desplazamiento químico mediante RMN

[Preparación de la muestra para usar en la medición RMN]

Ejemplo 5

A 80 ml de agua pesada se le añaden 1 g del Compuesto A y 2 g de trometamol. En esta solución se disolvió 1 mol/l de solución de hidróxido de sodio (NaOH), a la cual

entonces se le ajustó el pH hasta 7,0 con 1 mol/l de ácido clorhídrico (DCI) y se llevó hasta 100 ml en total mediante la adición de agua pesada. La solución entonces se pasó por un filtro de membrana (MILLIPORE) en condiciones estériles para dar una solución de muestra.

Ejemplo Comparativo 2

Se preparó una solución de muestra para comparación de la misma forma que la del Ejemplo 5, excepto que no se le añadió trometamol.

Ejemplo 6

En 80 ml de agua pesada se disolvieron 4 g de Compuesto A y 2 g de trometamol. A esta solución se le ajustó el pH a 7,0 con 1 mol/l de solución de hidróxido de sodio (NaOH), y luego se llevó hasta 100 ml en total mediante la adición de agua pesada. La solución se pasó por un filtro de membrana (MILLIPORE) en condiciones estériles para dar una solución de muestra.

Ejemplo Comparativo 3

Se preparó una solución de muestra para comparación de la misma forma que la del Ejemplo 6, excepto que no se le añadió trometamol.

Ejemplo 7

En 80 ml de agua pesada se disolvieron 4 g de Compuesto A, 2 g de trometamol, 0,004 g de cloruro de benzalconio, ácido etilendiaminotetraacético (cantidad suficiente) y bórax (cantidad suficiente). A esta solución se le ajustó el pH a 7,0 con 1 mol/l de solución de hidróxido de sodio (NaOH), y luego se llevó hasta 100 ml en total mediante la adición de agua pesada. La solución se pasó por un filtro de membrana (MILLIPORE) en condiciones estériles para dar una solución de muestra.

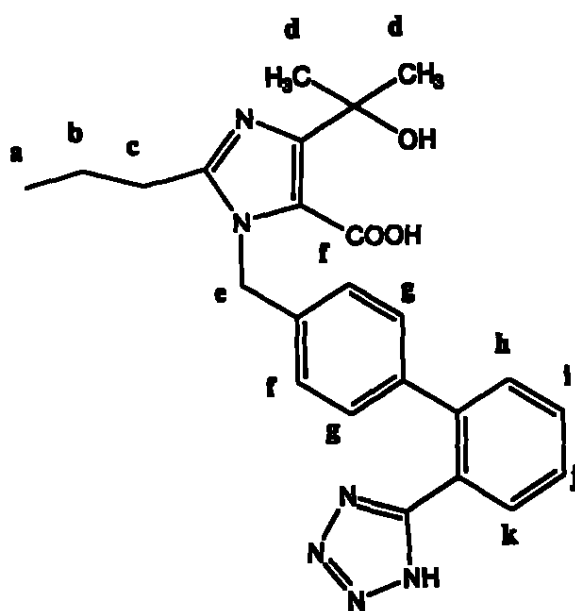
70

Ejemplo Comparativo 4

Se preparó una solución de muestra para comparación de la misma forma que la del Ejemplo 7, excepto que no se le añadió trometamol.

[Método de prueba]

Los espectros ^1H -RMN se midieron usando un aparato de RMN (JEOL ECP-500) (medidos a 35°C ; estándar interno HDO; solvente D_2O). Las variables del desplazamiento químico (unidad: ppm) del Compuesto A en el Ejemplo 5 frente a las del (estándar) del Ejemplo Comparativo 2 se muestran en la Tabla 3 y Figura 1. Las variables del desplazamiento químico del Compuesto A en los Ejemplos 6, 7 y Ejemplo Comparativo 4 frente al (estándar) del Ejemplo Comparativo 3 se muestran en la Tabla 4 y Figura 2. En conexión con esto, los símbolos de "a" hasta "k" de las Tablas y Figuras corresponden a las variables de desplazamiento químico de los átomos de hidrógeno enlazados a los átomos de carbono "a" hasta "k" de la siguiente fórmula estructural:



29

Tabla 3

		Ejemplo 5	Ejemplo 6
Compuesto A (g)		1	1
Trometamol (g)		2	
pH		7	7
Desplazamiento químico Δ (ppm)	a	-0,028	0,000
	b	-0,027	0,000
	c	-0,036	0,000
	d	-0,021	0,000
	e	-0,025	0,000
	f	-0,034	0,000
	g	-0,034	0,000
	h	-0,045	0,000
	i	-0,031	0,000
	j	-0,030	0,000
	k	-0,023	0,000
Valor medio de "a" hasta "k"		-0,030	0,000

Tabla 4

		Ejemplo 6	Ejemplo 7	Cpm Exm 3	Cpm Exm 4
Compuesto A (g)		4	4	4	4
Trometamol (g)		2	2		
Cloruro de benzalconio (g)			0,005		0,005
Bórax (g)			Cant. suf.		Cant. suf.
EDTA* (g)			Cant. suf.		Cant. suf.
pH		7	7	7	7
Desplazamiento químico Δ (ppm)	a	-0,032	-0,032	0,000	-0,003
	b	-0,033	-0,033	0,000	-0,004
	c	-0,026	-0,031	0,000	-0,001
	d	-0,027	-0,028	0,000	-0,001
	e	-0,029	-0,030	0,000	-0,002
	f	-0,029	-0,032	0,000	-0,001
	g	-0,030	-0,031	0,000	-0,002
	h	-0,035	-0,036	0,000	-0,005
	i	-0,035	-0,036	0,000	-0,002
	j	-0,036	-0,037	0,000	-0,003
	k	-0,032	-0,032	0,000	-0,001
Valor medio de "a" hasta "k"		-0,031	-0,033	0,000	-0,002

*EDTA: ácido etilendiaminotetraacético

(4) Medición del tamaño de partícula

7

[Método de medición]

El tamaño de partícula del Compuesto A en el Ejemplo 6 y el Ejemplo Comparativo 3 (en el cual se usó agua en lugar de agua pesada y NaOH en lugar de NaOD) se midió usando un aparato de medición de partícula [NICOMP: Submicron Particle Sizer Model 370] a una longitud de onda de 514,5 nm y a una temperatura de 23°C (tiempo de medición: 10 min).

[Resultados de la medición]

El tamaño medio de las partículas de Compuesto A en el Ejemplo 6 se redujo a ½ o menos en comparación con el del tamaño del Ejemplo Comparativo 3.

Aplicabilidad industrial

Según se puede ver en las Tablas 1 y 2, el efecto antimicrobiano de las soluciones oftálmicas que contienen Compuesto A y un agente antiséptico catiónico (por ejemplo, cloruro de benzalconio, cetrimida) contra bacterias y hongos se ve marcadamente incrementado mediante la adición de un compuesto de amina básica a la solución. En consecuencia, una solución oftálmica que comprenda un compuesto que tenga la estructura química de fórmula general (I) o una sal o derivados farmacéuticamente aceptables de la misma, un agente antiséptico catiónico y un compuesto de amina básica exhibe un potente efecto preservativo contra diversos microorganismos como bacterias y hongos. De los resultados que se muestran en las Tablas 3 y 4 y las Figuras 1 y 2, se destaca el hallazgo de que en las soluciones oftálmicas de la presente invención el desplazamiento químico de cada protón del Compuesto A se hace hacia el campo magnético más alto y el tamaño medio de partícula de micela se reduce hasta ½ o menos.

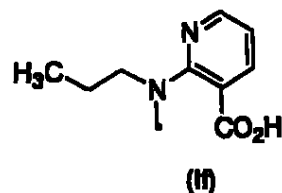
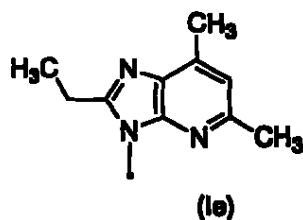
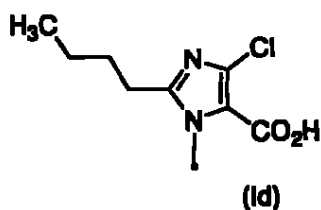
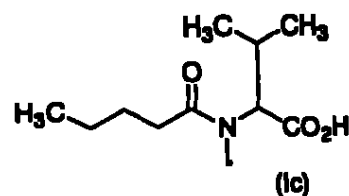
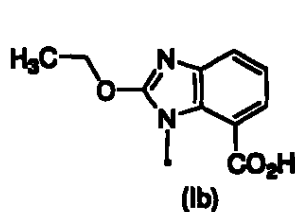
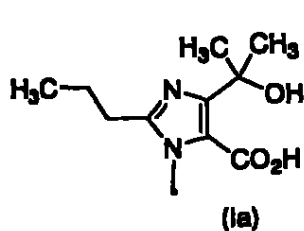
31

REIVINDICACIONES

1. Una solución oftálmica que contiene un compuesto que tiene la estructura química de la siguiente fórmula general (I) o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, un agente antiséptico catiónico y un compuesto de amina básica.



en donde R¹ representa un grupo de las siguientes fórmulas estructurales (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) o (If).



2. La solución oftálmica de la reivindicación 1, en donde R¹ es un grupo de fórmula estructural (Ia), (Ib), o (Ic).

42

3. La solución oftálmica de la reivindicación 1, en donde el compuesto que tiene la estructura química de fórmula general (I) se selecciona de entre:
ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]fenil}
metilimidazol-5-carboxílico y
ácido 2-etoxi-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxílico;
4. La solución oftálmica de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde el agente antiséptico catiónico es una sal de amonio cuaternario.
5. La solución oftálmica de la Reivindicación 4, en donde la sal de amonio cuaternario es cloruro de benzalconio o cetrimida.
6. La solución oftálmica de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde el compuesto de amina básica es por lo menos uno seleccionado de trometamol, lidocaína y nicotinamida.
7. La solución oftálmica de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, que adicionalmente contiene ácidos bóricos.
8. La solución oftálmica de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, que adicionalmente contiene ácidos etilendiaminotetraacéticos.
9. La solución oftálmica de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, que adicionalmente contiene ácidos bóricos y ácidos etilendiaminotetraacéticos.
10. Una solución oftálmica que contiene como ingrediente activo un compuesto que tiene la estructura química de fórmula general (I) o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en la Reivindicación 1, en donde el ingrediente activo se encuentra disperso en estado molecular en un vehículo para soluciones oftálmicas.

3

11. La solución oftálmica de la Reivindicación 10, en donde un agente antiséptico catiónico se formula como antiséptico.

12. La solución oftálmica de la Reivindicación 10, en donde el ingrediente activo se selecciona de entre:

ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]fenil}

metilimidazol-5-carboxílico y

ácido 2-etoxi-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxílico,

o es una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

34

RESUMEN

El propósito de la invención es encontrar aditivos que refuercen el efecto antiséptico de un agente antiséptico catiónico añadido a soluciones oftálmicas que contienen un compuesto que tiene la estructura química de la siguiente fórmula general (I). El efecto antimicrobiano de las soluciones oftálmicas que contienen un compuesto que tiene la estructura química de la fórmula general (I) y un agente antiséptico catiónico se ve marcadamente incrementado en virtud de la adición de un compuesto básico de amina a las soluciones. En la fórmula general (I), R^1 es un grupo de la siguiente fórmula estructural (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) o (If).

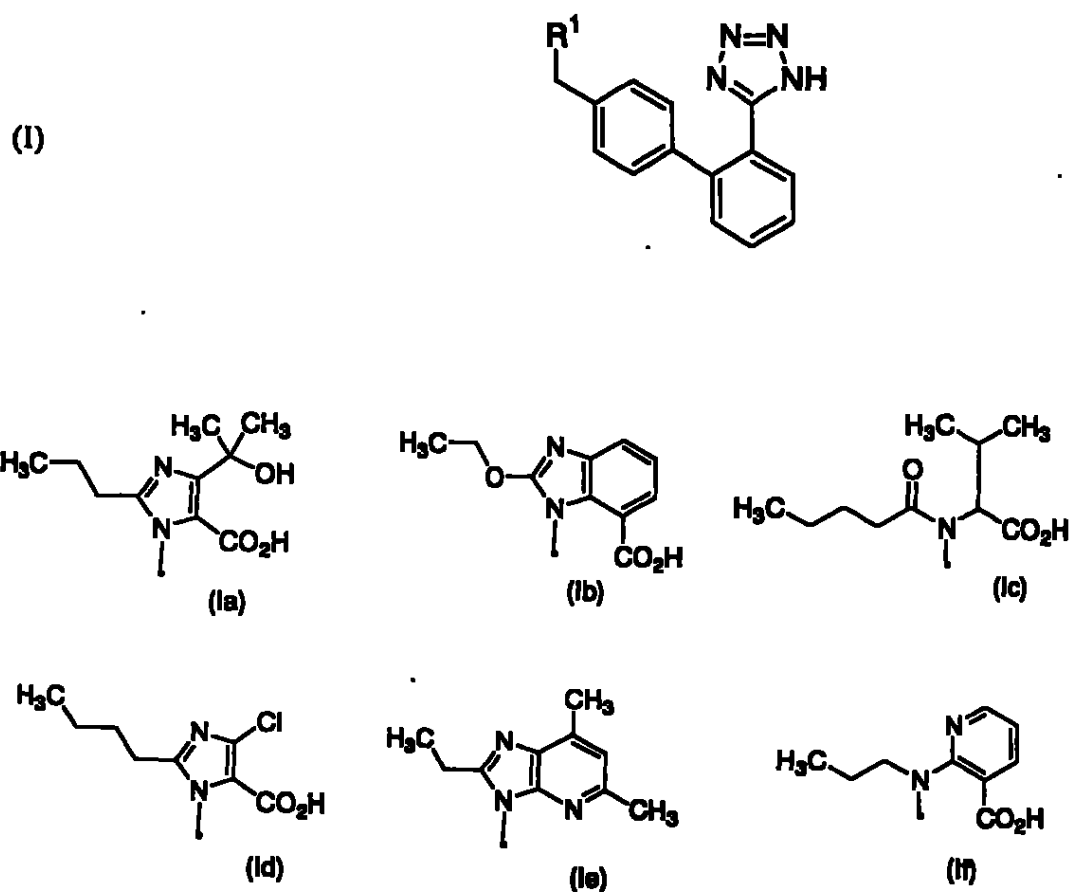


Fig. 1

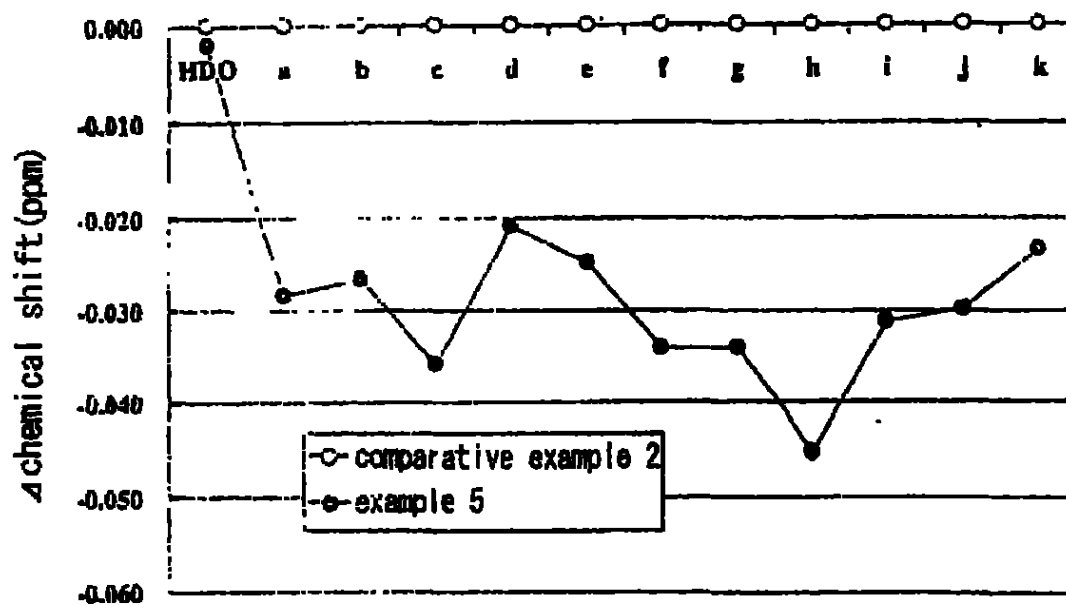
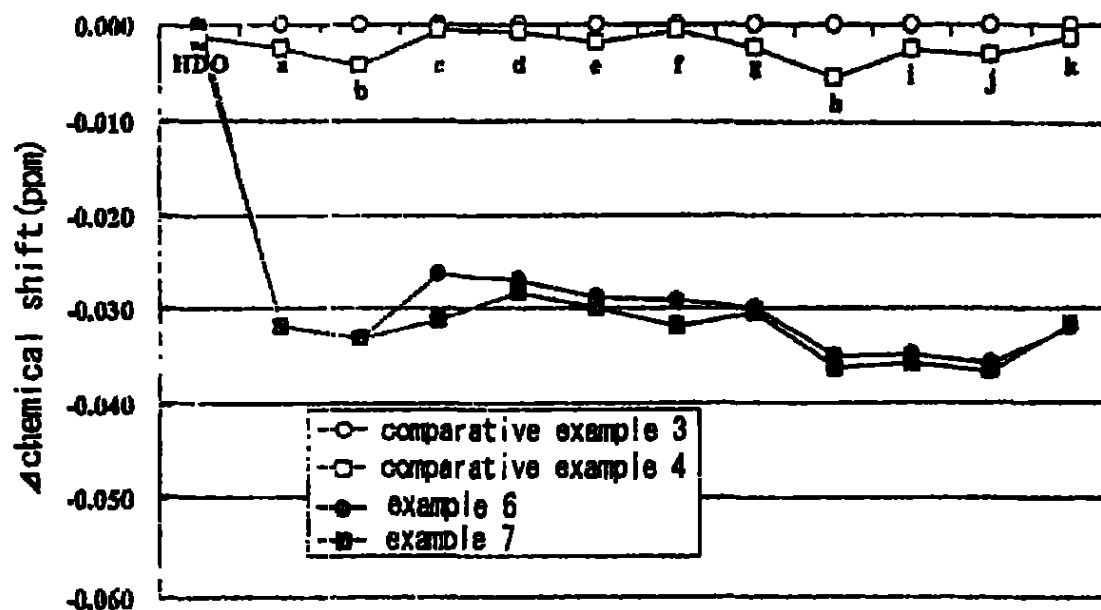


Fig. 2



REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- | | | |
|--|-----|-----|
| - Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial | () | () |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. | () | () |
| - Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño. | () | () |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas | () | () |

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- | | | |
|--|-----|-----|
| - Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado. | () | () |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud. | () | () |
| - Representación gráfica del esquema de trazado | () | () |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas. | () | () |

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

Firma Responsable:

Fecha:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04100385 00000000

Folios: 37

Fecha (MDJ): 2004-10-07 16:23:06

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXTRACTO PARA LA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

fecha de entrada en fase nacional: 08/10/04.

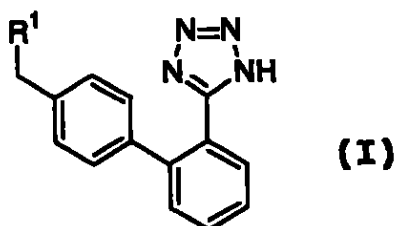
(21) No. SOLICITUD 04-100385 (51) INT.CL: A61K 31/41
(22) FECHA DE PRESENTACION 07/10/2004 (71) SOLICITANTE:
SANKYO COMPANY, LIMITED
(30) PRIORIDAD JP 2002-63260
(31) No. DE SOLICITUD 2002-63260 (72) INVENTOR(ES):
Takeshi Uneda
(32) FECHA DE PRESENTACION Marzo 8, 2002 Akio Kimura
Kenji Morishima
(33) PAIS Japón (74) APODERADO:
GERMAN CASTILLO GRAU

(54) TITULO: SOLUCIONES OFTALMICAS QUE CONTIENEN DERIVADOS TETRAZOLICOS

(57) RESUMEN

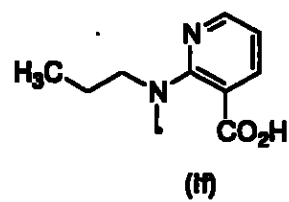
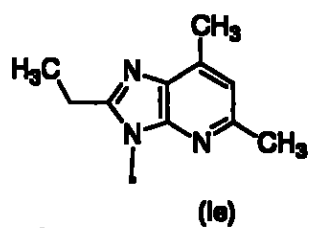
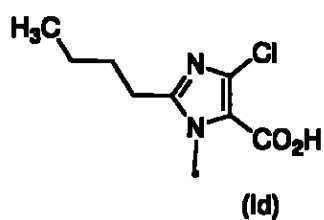
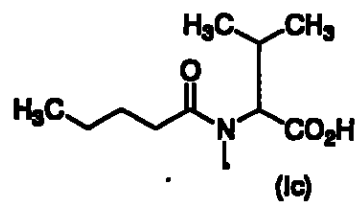
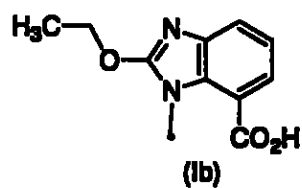
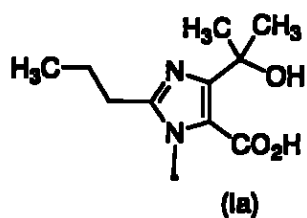
Solicit. PCT: PCT/JP 03/02771 fecha: 10/03/03
Public. Inf: WO 03/075920 fecha: 18/09/03

- 1.- Una solución oftálmica que contiene un compuesto que tiene la estructura química de la siguiente fórmula general (I) o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, un agente antiséptico catiónico y un compuesto de amina básica.



en donde R¹ representa un grupo de las siguientes fórmulas estructurales (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) o (If).

39
38

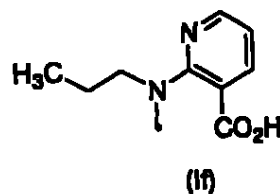
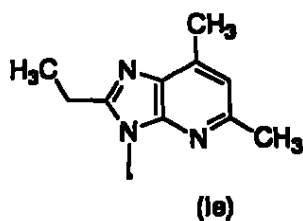
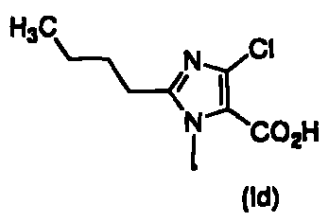
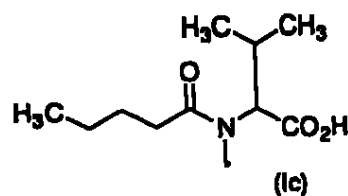
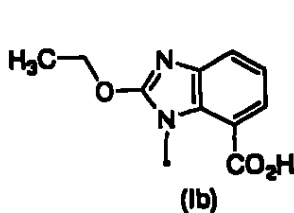
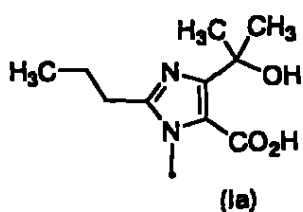


REIVINDICACIONES

1. Una solución oftálmica que contiene un compuesto que tiene la estructura química de la siguiente fórmula general (I) o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, un agente antiséptico catiónico y un compuesto de amina básica.



en donde R¹ representa un grupo de las siguientes fórmulas estructurales (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) o (If).



2. La solución oftálmica de la reivindicación 1, en donde R¹ es un grupo de fórmula estructural (Ia), (Ib), o (Ic).

41 2/ 40

3. La solución oftálmica de la reivindicación 1, en donde el compuesto que tiene la estructura química de fórmula general (I) se selecciona de entre:
ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]fenil}
metilimidazol-5-carboxílico y
ácido 2-etoxi-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxílico;
4. La solución oftálmica de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde el agente antiséptico catiónico es una sal de amonio cuaternario.
5. La solución oftálmica de la Reivindicación 4, en donde la sal de amonio cuaternario es cloruro de benzalconio o cetrimida.
6. La solución oftálmica de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde el compuesto de amina básica es por lo menos uno seleccionado de trometamol, lidocaína y nicotinamida.
7. La solución oftálmica de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, que adicionalmente contiene ácidos bóricos.
8. La solución oftálmica de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, que adicionalmente contiene ácidos etilendiaminotetraacéticos.
9. La solución oftálmica de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, que adicionalmente contiene ácidos bóricos y ácidos etilendiaminotetraacéticos.
10. Una solución oftálmica que contiene como ingrediente activo un compuesto que tiene la estructura química de fórmula general (I) o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en la Reivindicación 1, en donde el ingrediente activo se encuentra disperso en estado molecular en un vehículo para soluciones oftálmicas.

42-4;

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
GERMAN CASTILLO GRAU
Apoderado(a)
SANKYO COMPANY, LIMITED

Oficio N° **10063**

ASUNTO:

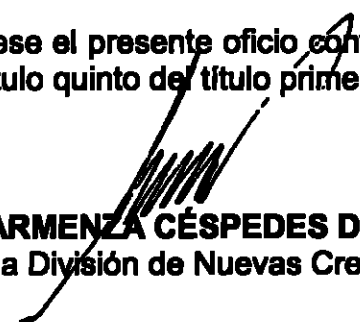
Radicación N°	04-100385
Solicitud internacional	PCT/JP03/02771
Fecha inicio fase nacional	08/10/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando éste fuere una persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

202044