



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 832**

51 Int. Cl.:
A61K 9/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05706340 .6**

96 Fecha de presentación : **03.03.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1720551**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.11.2006**

54 Título: **Formulaciones de alcaloide.**

30 Prioridad: **03.03.2004 AU 2004901107**
03.08.2004 AU 2004904367

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.05.2011

73 Titular/es: **VITAL HEALTH SCIENCES Pty. Ltd.**
Level 2, 90 William Street
Melbourne, VIC 3000, AU

72 Inventor/es: **West, Simon, Michael;**
Ogru, Esra y
Gianello, Robert

74 Agente: **Toro Gordillo, Francisco Javier**

ES 2 359 832 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulaciones de alcaloide

5 **Campo de la invención**

La presente invención se dirige a formulaciones tópicas específicas de alcaloide, que comprenden uno o más alcaloides y uno o más derivados de fosfato de agentes de transferencia de electrones.

10 **Antecedentes de la invención**

En esta memoria descriptiva, donde un documento, acción o artículo de conocimiento se menciona o se describe, esta referencia o descripción no es una admisión de que el documento, acción o artículo de conocimiento o cualquiera de sus combinaciones estaba en la fecha de prioridad: parte del conocimiento general común, o se sabía que eran relevantes para un intento de resolver cualquier problema al que esta memoria descriptiva se refiera

Alcaloides

Existe una larga historia del uso de alcaloides en medicina. Estos compuestos se extrajeron originalmente de plantas e incluyen compuestos nitrogenados que tienen efectos fisiológicos sobre los seres humanos como fármacos y venenos. El término "alcaloides" como se usa en esta descripción y en las reivindicaciones incluye todos los compuestos activos naturales y sintéticos que contienen sustituyentes de aminas primarios, secundarios o terciarios. La amina puede estar incorporada en uno o dos anillos, pero también están incluidas estructuras no cíclicas. Por ejemplo, esto incluye:

- aminas terciarias que:
 - son alicíclicas con el átomo de nitrógeno como un miembro común de tres anillos (por ejemplo morfina, atropina, quinina), o
 - son cíclicas donde el nitrógeno se incorpora en un único anillo y se alquila (por ejemplo nicotina, fenspirida), o
 - no tienen estructura cíclica que incorpore el nitrógeno (por ejemplo flurazepam);
- aminas secundarias donde el nitrógeno está incorporado en una estructura alicíclica (por ejemplo conlina, fendilina) o una estructura lineal (por ejemplo epinefrina);
- aminas primarias (por ejemplo efidrina);
- piridinas (por ejemplo nicotina);
- derivados de metamidina;
- quinolinas (por ejemplo cinconina); y
- guanidinas (por ejemplo arginina).

La mayoría de los alcaloides no son solubles en agua pero son solubles en disolventes orgánicos. Sin embargo, todos los alcaloides son básicos y se combinarán con ácidos para formar sales cristalinas que son usualmente al menos parcialmente solubles en agua. Típicamente, los alcaloides se administran en forma de sales, bien por vía oral o bien mediante inyección intravenosa. Los alcaloides son una clase de fármacos que no se administran comúnmente por vía transdérmica debido a que la naturaleza hidrófila de las sales usualmente limita el transporte transdérmico. Morfina y atropina son ejemplos de alcaloides clínicamente útiles que no se administran por vía transdérmica. Además, es deseable mejorar la administración oral de alcaloides ya que algunos de ellos se cree que actúan a través del sistema linfático.

Administración tópica

La administración tópica se refiere a la aplicación de un fármaco directamente a una parte del cuerpo e incluye administración transdérmica (aplicación a la piel) y administración bucal (aplicación al interior de la boca).

La piel es el mayor órgano del cuerpo y su función es proteger los órganos internos de los peligros externos químicos, físicos y patológicos. La piel normal se divide en tres capas: la epidermis, la dermis, y tejido subcutáneo. La capa cornificada más externa de la epidermis, el estrato córneo, posee propiedades de resistencia, flexibilidad, alta impedancia eléctrica y sequedad que retrasa la penetración y proliferación de microorganismos. El estrato

córneo también es la barrera principal para la absorción transdérmica de fármacos.

La técnica de administración transdérmica incluye la aplicación de fármacos en estado puro o en forma de formulaciones que típicamente incluyen sustancias que potencian la velocidad de transporte a través de la piel. Históricamente la administración transdérmica era en forma de ungüentos, cremas, cataplasmas y emplastes para proporcionar el contacto eficaz con la piel. Más recientemente, la tecnología se ha mejorado convirtiendo el emplaste en un "parche" que tiene mejor adhesión a la piel y control mejorado sobre la velocidad de transporte.

Se ha reconocido que la administración transdérmica ofrece varios beneficios potenciales que incluyen alcanzar niveles en sangre similares a los logrados por la infusión intravenosa lenta pero sin sus inconvenientes; mejor control de la absorción y el metabolismo comparados con la administración oral; la continuidad del efecto del fármaco especialmente de fármacos con cortas semividas; eficacia equivalente con la dosificación del fármaco reducida debido a la derivación de la eliminación del primer paso hepático; menor riesgo de baja o excesiva dosificación; y mejor cumplimiento del tratamiento por parte del paciente mediante la simplificación de un régimen de dosificación.

No todo fármaco se puede administrar por vía transdérmica a una velocidad suficientemente alta como para lograr niveles en sangre que son terapéuticamente beneficiosos para medicación sistémica. Fármacos con pesos y tamaños moleculares similares por ejemplo se pueden absorber a través de la piel a diferentes velocidades. Los potenciadores de piel y diversas técnicas de formulación se han desarrollado para mejorar la absorción del fármaco a través de la piel. Pero surgido una preocupación con respecto al riesgo a largo plazo debido a que el incremento de la permeabilidad del fármaco se logra con el coste de dañar una capa de la piel de fundamental importancia.

Las estrategias actuales para mejorar la terapia transdérmica no han sido exitosas de forma universal y existe un margen de mejora adicional. En particular, existe una necesidad de uso de sistemas de administración transdérmica capaces de administrar alcaloides.

También se ha incrementado el interés en la administración bucal ya que este método de administración evita el metabolismo por el hígado que puede ser un problema cuando los fármacos se administran por vía oral. Típicamente, el fármaco se formula en una pastilla para chupar que se coloca bajo la lengua. El revestimiento de la boca no tiene un equivalente del estrato córneo sobre la piel por lo que no es tan difícil administrar fármacos por administración bucal, pero este método de administración no se usa de manera común debido a que la velocidad de transporte puede ser baja, logrando un resultado ineficaz si las membranas bucales que no permiten la permeación o transporte activo. Se han realizado esfuerzos en el pasado para mejorar la administración tópica de fármacos. Por ejemplo, la solicitud de patente internacional nº PCT/AU03/00998 describe un vehículo para compuestos farmacéuticos en los que el vehículo comprende un complejo de un derivado fosfato de un compuesto farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, fosfatos de tocoferilo de ácido laurilaminodipropiónico. El documento PCT/AU03/00998 describe que el fosfato de tocoferilo forma un complejo con un agente de formación de complejos seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos anfóteros, tensioactivos catiónicos, aminoácidos que tienen grupos funcionales de nitrógeno y proteínas ricas en estos aminoácidos. Se ha mostrado que este vehículo mejora la administración tópica de testosterona, estrógeno, atropina y morfina. Sin embargo, en relación con la morfina y la atropina, se deseaba una mejora adicional en la penetración en la piel.

Administración oral

Muchos fármacos se administran por vía oral, pero un gran número de fármacos potencialmente útiles se rechazan debido a son incapaces de pasar a través de las paredes intestinales. Se entiende que las sustancias como las grasas se transportan de manera eficaz a través de los intestinos, pero otras muchas tales como el tocoferol se transportan de manera escasa. De este modo existe una necesidad de sistemas que permitan la administración oral mejorada de alcaloides.

Técnica anterior

El documento WO 2004/091636 se refiere a un complejo de un compuesto farmacéutico seleccionado del grupo que consiste en opiáceos, hormonas, anestésicos y agentes quimioterapéuticos que comprenden el producto de reacción de: (a) uno o más derivados fosfato de uno o más opiáceos, hormonas esteroideas, hormonas tiroideas, anestésicos y agentes quimioterapéuticos que tienen un grupo fenólico, alcohol primario, alcohol secundario o hidroxilo terciario; y (b) un agente de formación de complejo seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos anfóteros, tensioactivos catiónicos, aminoácidos que tienen grupos funcionales de nitrógeno y proteínas ricas en estos aminoácidos.

El documento WO 02/40034 describe una composición que comprende el producto de reacción de: (a) uno o más derivados fosfato de uno o más activos hidroxilados; y (b) uno o más agentes de formación de complejos seleccionados del grupo que consiste en tensioactivos anfóteros, tensioactivos catiónicos, aminoácidos que tienen grupos funcionales de nitrógeno y proteínas ricas en estos aminoácidos.

Un suplemento dietético o de salud que comprende una cantidad eficaz de un micronutriente seleccionado del grupo

que consiste en derivados fosfato de ubiquinol, ácido ascórbico, tocotrienol, retinol y sus mezclas distribuidos con una vehículo aceptable se describe en el documento WO 03/013550.

El documento WO 03/026673 se refiere a un método para incrementar los niveles de una forma de almacenamiento de una vitamina seleccionada del grupo que consiste en tocoferol, retinol, vitamina K1 y sus mezclas en un tejido diana de un sujeto, comprendiendo el método la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un derivado fosfato de la vitamina de manera que provoque una acumulación de vitamina almacenada en el tejido diana.

Sumario de la invención

Se ha encontrado que existe una mejora significativa en la administración cuando un compuesto alcaloide forma complejo directamente con un derivado fosfato de un agente de transferencia de electrones. Por ejemplo, la administración de morfina se mejoró cuando formaba complejo directamente con fosfato de tocoferilo.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una formulación tópica de alcaloide, que comprende el producto de reacción de:

(i) un alcaloide que tiene un grupo de amina terciaria; con

(ii) uno o más derivados fosfato de uno o más agentes de transferencia de electrones que es una mezcla de fosfato de mono tocoferilo y fosfato de di tocoferilo, en la que el término "derivados fosfato" no incluye complejos de los derivados fosfato con un agente de formación de complejos seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos anfóteros, tensioactivos catiónicos, aminoácidos que tienen grupos funcionales de nitrógeno y proteínas ricas en estos aminoácidos.

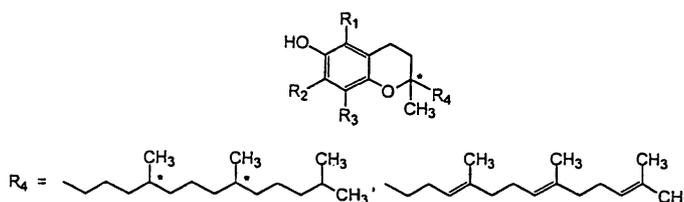
La presente invención además se refiere a un método para la preparación de la formulación de alcaloide tópica de acuerdo con la invención, comprendiendo dicho método la etapa de hacer reaccionar el alcaloide con uno o más derivados fosfato de uno o más agentes de transferencia de electrones que es una mezcla de fosfato de mono tocoferilo y fosfato de di tocoferilo, en la que el término "derivados fosfato" no incluye complejos de los derivados fosfato con un agente de formación de complejos seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos anfóteros, tensioactivos catiónicos, aminoácidos que tienen grupos funcionales de nitrógeno y proteínas ricas en estos aminoácidos.

En otra realización la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la formulación de alcaloide de acuerdo con la invención.

Preferiblemente, el alcaloide se selecciona del grupo que consiste en aminas terciarias que son (1) alicíclicas con el átomo de nitrógeno como un miembro común de tres anillos (por ejemplo morfina, atropina, quinina); (2) son cíclicos donde el nitrógeno se incorpora en un único anillo y se alquila (por ejemplo nicotina, fenspífida); o (3) no tienen estructura cíclica que incorpore el nitrógeno (por ejemplo flurazem). Más preferiblemente, el alcaloide se selecciona del grupo que consiste en atropina, quinina, opiáceos tales como morfina, fentanilo, nicotina, fenspirida, flurazepam y codeína.

El término "agentes de transferencia de electrones" se usa en el presente documento para referirse a la clase de compuestos químicos que pueden estar fosforilados y que (en la forma no fosforilada) pueden aceptar un electrón para generar un radical molecular relativamente estable o aceptar dos electrones para permitir que los compuesto participen en un sistema redox reversible.

Los tipos generales de agentes de transferencia de electrones son tocoles y sus mezclas. Los tocoles incluyen todos los isómeros de derivados de 6:hidroxi 2:metil croman (véase la estructura más adelante) donde R₁, R₂ y R₃ pueden ser hidrógeno o grupos metilo, esto es, los derivados α-5:7:8 trimetilo; β-5:8 di-metilo; γ-7:8 di-metilo; y δ-8 metilo. En los tocoferoles, R₄ está sustituido por el grupo 4:8:12 tri-metil tridecilo e incluye diversos estereoisómeros e isómeros ópticos (los centros quirales se indican por *). En los tocotrienoles, R₄ está sustituido por el grupo 4:8:12 tri-metil trideca-3:7:11 trieno y la posición 2 puede ser estereoactiva como estereoisómeros R o S.



El término "derivados fosfato" en general se usa en el presente documento para referirse a compuestos unidos de

forma covalente mediante un oxígeno al átomo de fósforo de un grupo fosfato formando de esta manera un enlace carbono - oxígeno - fósforo. El átomo de oxígeno deriva típicamente de un grupo hidroxilo del agente de transferencia de electrones. El término incluye las formas ácidas de agentes de transferencia de electrones fosforilados, sales de los fosfatos incluyendo sales de metales tales como sodio, magnesio, potasio y calcio y cualquier otro derivado en el que el protón del fosfato sea reemplazado por otros sustituyentes tales como grupos etilo o metilo o grupos fosfatidilo. El término incluye mezclas de derivados fosfato, especialmente las que se producen a partir de reacciones de fosforilación, así como cada uno de los derivados fosfato solo. En la presente invención el uno o más derivados fosfato de uno o más agentes de transferencia de electrones es una mezcla de fosfato de mono tocoferilo (TP) y fosfato de di tocoferilo (T2P). Lo más preferiblemente, el agente de transferencia de electrones es α -tocoferol. Las mezclas adecuadas se describen en la solicitud internacional de patente n° PCT/AU01/01475.

El término "derivados fosfato" no incluye complejos de los derivados fosfato con un agente de formación de complejos seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos anfóteros, tensioactivos catiónicos, aminoácidos que tienen grupos funcionales de nitrógeno y proteínas ricas en estos aminoácidos.

La formulación de alcaloide se administra a seres humanos o animales por vía tópica. Las formas de dosis posibles incluyen administración dérmica incluyendo parches y cremas, así como formas de administración bucal. Para la administración bucal pueden específicamente ser adecuados alcaloides que tengan baja solubilidad en agua.

La forma de dosis puede además incluir cualesquiera aditivos usados de manera rutinaria en la preparación de esa forma de dosis tales como almidón o ligandos poliméricos, edulcorantes, agentes colorantes, emulsionantes, revestimientos y similares. Otro aditivo adecuado es un complejo de un derivado fosfato de un agente de transferencia de electrones. También se puede utilizar cuando pueden ser útiles propiedades adicionales tales como estabilidad o facilidad de administración mejoradas. El término "complejos de derivados fosfato" se refiere al producto de reacción de uno o más derivados fosfato de agentes de transferencia de electrones con uno o más agentes de formación de complejos seleccionados del grupo que consiste en tensioactivos anfóteros, tensioactivos catiónicos, aminoácidos que tienen grupos funcionales de nitrógeno y proteínas ricas en estos aminoácidos como se describe en la solicitud de patente internacional n° PCT/AU01/0 1476. Si se usara tal aditivo, sería importante asegurarse de que existe un exceso de agente de transferencia de electrones presente en la formulación. Otros aditivos adecuados serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1: Efecto de diversas formulaciones de atropina en el ritmo cardíaco en cerdos. Los datos son promedios acumulados durante periodos de 10 minutos y se han corregido para basal (promedio de 1 h antes de la aplicación) usando análisis de covarianza.

Figura 2: Curva típica del diferencial del ritmo cardíaco frente al tiempo. Los datos son del cerdo 1 durante la réplica 1 que fue tratado con la preparación C (es decir, el primer cerdo usado). La aplicación del tratamiento comenzó a los 0 minutos y continuó durante 6 minutos. El período durante el que se promediaron los diferenciales se indica por las líneas rectas.

Figura 3: Efecto de diversas cremas base sobre el ritmo cardíaco en cerdos. Los datos son promedios acumulados durante periodos de 10 minutos y se han corregido para basal (promedio de 1 h antes de la aplicación) usando análisis de covarianza.

Figura 4: Curva típica de ritmo cardíaco frente al tiempo. Los datos son del cerdo 1 durante la réplica 1 que se ha tratado con la preparación C (es decir, el primer cerdo usado). La aplicación del tratamiento comenzó a los 0 minutos y continuó 6 minutos. El período durante el que se promediaron los diferenciales se indica por las líneas rectas.

Figura 5: Efecto de tratamiento y tiempo de respuesta de estremecimiento después de la aplicación de la sonda de calor.

Figura 6: Efecto de morfina 1,35, 2,7 y 5,4 mg/kg en la formulación TPM-01/M sobre el tiempo de latencia de retracción de la pata, ensayada hasta 8 horas.

Ejemplos

Diversas realizaciones/aspectos de la invención se describirán ahora en relación a los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1

Este ejemplo investiga la administración transdérmica a cerdos de atropina en diversas formulaciones.

Este experimento investigó los efectos de penetración dérmica de atropina cuando se aplica en forma de gel sobre el ritmo cardíaco de cerdos.

Métodos y materiales

- 5 La atropina (20 mg/kg) se formuló en las siguientes cremas base para ensayo. Además de los componentes especificados más adelante, todas las cremas contenían lo siguiente: 12% de solución Ultrez-10 Carbomer-3%, 0,25% de trietanolamina, 0,1% de Surcide DMDMH y agua desionizada hasta el 100%.
- 10 Las composiciones G y J cuando se combinan con atropina producen una formulación de acuerdo con la invención. Las composiciones B, D y E producen formulaciones de acuerdo con la técnica anterior y las composiciones A, C e I ilustran en efecto de los excipientes. Las composiciones F y H son composiciones de referencia.

Código	Composición
A	1,27% de Deriphat 160
B	7,5% de fosfato de monotocoferilo de lauriliminodipropionato disódico y fosfato de ditocoferilo de lauriliminodipropionato al 40%
C	0,77% de arginina
D	7,5% de fosfato de monotocoferilo de arginina y fosfato de ditocoferilo de arginina al 40%
E	7,5% de fosfato de monotocoferilo de arginina al 40%
F	3% de fosfato de monotocoferilo
G	3% de fosfato de monotocoferilo y fosfato de ditocoferilo
H	7,5% de fosfato de monotocoferilo de lauriliminodipropionato disódico
I	1,5% de trietanolamina
J	fosfato de tocoferilo y fosfato de ditocoferilo

- 15 Diez machos de cerdos cruzados (Blanco Grande x Landrace) (peso inicial promedio 51,5 kg y peso promedio final de 61,0 kg) se utilizaron en este experimento. Cuatro días antes del estudio se pesaron catorce cerdos y se distribuyeron al azar en corrales individuales (1,75 m x 0,65 m) en la instalación experimental para un período de aclimatación. Durante este período el pelo del dorso de los cerdos se retiró con esquiladoras de animal (Oster - Estados Unidos) seguido de afeitado regular con una maquinilla de afeitar eléctrica humana (Philishave HQ5041 - Philips Aust Pty Ltd). También se colocaron cinturones elásticos alrededor del pecho de los cerdos para acostumbrarlos a llevar puestos los monitores de ritmo cardíaco. Al comienzo del experimento los diez cerdos que se adaptaron mejor al ambiente y manipulación regular se almacenaron y se alojaron de manera que no hubiera cerdos en corrales adyacentes. Esta separación física de los cerdos evitó cualquier conflicto potencial entre señales de los monitores de ritmo cardíaco que funcionaban todos a la misma frecuencia. Los diez cerdos se dividieron en dos grupos de cinco (números impares e pares) y se utilizaron en días alternativos en el experimento. Una réplica experimental se realizó por lo tanto durante dos días de tratamiento consecutivos. Dentro de cada réplica los diez cerdos se asignaron al azar a uno de los diez grupos de tratamiento, por lo tanto cada cerdo se usó para la obtención de datos en cinco ocasiones, y cada tratamiento se aplicó cinco veces.
- 20 En cada día de medición aproximadamente a las 08:00 los cinco cerdos del experimento se pesaron, se les adaptaron monitores de ritmo cardíaco y comenzó el registro de ritmo cardíaco a intervalos de 1 minuto. Se usaron monitores de ritmo cardíaco humanos (Polar Sport Tester PE4000 - Polar Electro Finland) para recoger los datos del ritmo cardíaco. Los cinturones del pecho con sensores y transmisores incorporados se ajustaron alrededor del pecho de los cerdos justo detrás de las patas delanteras. Estos cinturones tenían un recubrimiento abundante de un gel ultra sónico (Virbac Aust Pty Ltd) aplicado a las áreas de contacto del sensor para asegurar que se obtenía una buena señal de ritmo cardíaco. Un segundo cinturón fabricado de elástico de 100 mm de ancho y velcro se colocó alrededor de los cerdos sobre el cinturón transmisor. Este cinturón protegía el transmisor del daño físico e incluía una bolsa para depósito de la unidad de registro del monitor (similar a un reloj de pulsera) durante el período de registro. Un área del dorso de los cerdos se afeitó después con una máquina de afeitar eléctrica humana. Dentro de esta área afeitada se usó una plantilla y un marcador permanente para perfilar un área de aplicación del tratamiento rectangular de 172,5 cm² (75 x 230 mm). Se ofreció alimento a 100 g/kg de peso vivo de 0,75 (por ejemplo: cerdo de 55 kg = 2020 g/d). La aplicación del tratamiento se comenzó al menos 1 h después del comienzo del registro del ritmo cardíaco. Tres empleados que usaban guantes de goma protectores aplicaron cada una de las formulaciones de ensayo en jeringas de 5 ml. Esto implicaba aplicar los productos frotando sobre la piel del cerdo mientras un asistente dirigía aire caliente de un secador de pelo eléctrico sobre el área de tratamiento. Se detuvo la aplicación frotando aproximadamente tras 8 a 10 minutos cuando la superficie de la piel llegó a ser pegajosa al tacto. Se aplicaron después tres vendajes transparentes (10x12 cm) (Tegaderm - 3M Health Care Estados Unidos) sobre el
- 35
- 40
- 45

5 área de tratamiento. Después de la aplicación del tratamiento los cerdos se dejaron sin molestar durante las restantes 6 a 7 horas del período de registro. Las jeringas y guantes usados para las aplicaciones del tratamiento se pesaron antes y después de la aplicación para permitir el cálculo preciso de las dosis reales aplicadas a los cerdos. Al final del período de registro, los monitores de ritmo cardíaco y los vendajes transparentes se retiraron y se lavó el área de aplicación de tratamiento con agua caliente que contenía una pequeña cantidad de un lavador de manos líquido.

Resultados

10 Tabla 1. Efecto de diversas preparaciones de atropina sobre el ritmo cardíaco promedio durante intervalos de 60 minutos.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	sed	χ^2
<u>Ritmo cardíaco (bpm)</u>												
-60-0min	148	147	148	154	148	152	151	149	150	146	5,52	0,916
0-60min	173	155	176	155	165	162	180	170	155	154	9,33	0,007
60-120min	186	170	184	169	170	175	196	190	164	165	10,91	0,011
120-180min	161	156	162	154	148	165	168	171	144	153	10,46	0,124
180-240min	145	148	146	149	139	156	152	164	144	149	9,87	0,353
240-300min	144	146	150	142	147	147	146	155	139	136	7,93	0,471
300-360min	143	142	144	131	137	142	147	150	135	136	7,60	0,271
<u>Diferencia de la línea base (bpm)</u>												
0-60min	24,2	8,7	28,5	1,1	16,1	10,3	30,7	20,0	4,9	7,1	10,41	0,021
60-120min	37,8	22,8	35,6	14,1	21,7	22,6	46,8	40,9	13,2	19,0	12,58	0,045
120-180min	13,0	8,9	13,2	-1,4	-0,8	12,8	20,1	21,2	-6,8	8,0	11,71	0,196

15 Tabla 2. Efecto de diversas preparaciones de atropina sobre el ritmo cardíaco promedio durante intervalos de 60 minutos.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	sed	χ^2
Log de tasa máxima (bpm)	2,341	2,307	2,33	2,29	2,313	2,326	2,351	2,321	2,301	2,288	0,0233	0,078
	(219)	(203)	(214)	(195)	(206)	(212)	(224)	(209)	(200)	(194)		
Log de tiempo al máximo (min)	1,790	1,904	1,762	1,872	1,726	1,787	1,738	1,734	1,764	1,786	0,0953	0,452
	(61,7)	(80,2)	(57,8)	(74,5)	(53,2)	(61,2)	(54,7)	(54,2)	(58,1)	(61,1)		
Log de pendiente ascendente ¹	0,125	0,003	0,171	-0,060	0,061	0,229	0,434	0,250	0,211	0,117	0,1568	<0,001
	(1,33)	(1,01)	(1,48)	(0,87)	(1,15)	(1,69)	(2,72)	(1,78)	(1,62)	(1,31)		
Log de pendiente descendente ^{1,2}	-0,244	-0,312	-0,206	-0,124	-0,186	-0,393	-0,375	-0,427	-0,299	-0,049	0,1095	<0,001
	(0,57)	(0,49)	(0,62)	(0,75)	(0,65)	(0,40)	(0,42)	(0,37)	(0,50)	(0,89)		
Log de relación de pendientes ²	0,354	0,292	0,393	0,072	0,264	0,624	0,808	0,680	0,495	0,196	0,2052	<0,001
	(2,26)	(1,96)	(2,47)	(1,18)	(1,84)	(4,21)	(6,43)	(4,79)	(3,13)	(1,57)		
Las unidades son unidades de bpm por min ² , deben ser negativas pero se multiplicaron por -1 de manera que se pudiera realizar una transformación log.												

Tabla 3. Efecto de diversas preparaciones de crema base en el ritmo cardíaco en intervalos de 60 minutos.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	sed	χ^2
Ritmo cardíaco (bpm)												
-60 - 0 min	146	147	147	143	145	127	145	135	124	132	11,1	0,283
0 - 60 min	139	140	129	144	138	123	142	120	123	128	10,7	0,141
60 - 120 min	125	132	124	137	134	122	139	120	120	132	10,9	0,587
120 - 180 min	128	126	126	131	135	119	130	125	119	124	6,7	< 0,001
180 - 240 min	125	121	132	134	129	121	132	122	114	122	8,7	0,358
240 - 300 min	137	122	130	132	120	112	139	130	121	122	9,0	0,040
300 - 360 min	131	120	132	127	116	110	134	126	110	125	6,0	< 0,001
Diferencia de la línea base (bpm)												
0 - 60 min	-4,4	-5,1	-16,5	1,4	-6,6	-6,3	-2,7	-12,5	-0,9	-5,8	6,16	0,162
60 - 120 min	-16,7	-15,3	-20,1	-3,8	-10,3	-7,0	-6,5	-13,7	-5,5	-4,4	11,44	0,708
120 - 180 min	-15,0	-16,0	-21,1	-9,9	-9,8	-9,8	-15,8	-8,3	-4,1	-8,6	12,62	0,971

Discusión y conclusión

5 Los datos sugieren que la aplicación transdérmica de atropina incrementará el ritmo cardíaco en el cerdo apareciendo el máximo a aproximadamente 60 minutos después de aplicación. Los datos también sugieren que las cremas base solas no incrementan el ritmo cardíaco y que los efectos de las preparaciones son debidas a la propia atropina.

10 La formulación G que contiene la mezcla de fosfato de tocoferilo/fosfato de ditocoferilo proporcionó el mejor sistema de administración para atropina. El ritmo cardíaco se incrementó y permaneció mantenido durante períodos de tiempo más largos comparado con otras formulaciones. Esto se muestra en la tabla 1, donde debajo del encabezamiento "Diferencia de la línea base" los valores a 0-60 min y 60-120 min son los mayores con la formulación G. La Tabla 1 demuestra que la formulación G es de manera consistente más eficaz que una concentración similar de atropina en las composiciones que contienen fosfatos de tocoferilo de propionato de lauriliminodipropionato.

20 La evaluación de los datos en la Tabla 2 muestra que existe una eficacia aumentada constante de la formulación G frente a la formulación H para el log de tasa máxima, log del tiempo al máximo y, de manera importante, log de la pendiente ascendente y log de la pendiente descendente.

Además, la formulación de acuerdo con la invención no provocó inflamación, de este modo parece posible permitir un contacto dérmico prolongado sin provocar irritación.

Ejemplo 2

25 Este ejemplo investigó el efecto de administración transdérmica de morfina a cerdos. La piel de los cerdos tiene propiedades similares a la piel humana y de esta manera el cerdo es un modelo excelente para estudiar la administración dérmica de fármacos.

30 Este estudio se diseñó para evaluar el nivel de analgesia como se mide por un retraso en la respuesta de retracción de la cola al calor (62°C) colocado sobre el anca después de la administración transdérmica de morfina a cerdos.

35 Los datos del primer ensayo de retracción se analizaron por REML (Máxima Verosimilitud Restringida) con tratamiento y tiempo como el modelo y cerdo fijados, réplica y tiempo de retracción en el tiempo cero como el modelo al azar. Los datos se analizaron inicialmente en bruto pero debido a que existían algunos datos sesgados a las 6 h también se transformaron en log para análisis. Otros análisis proporcionaron esencialmente la misma interpretación.

40 Se ensayaron las siguientes formulaciones:

Código	Composición
AGM	Morfina en la formulación G como en el Ejemplo 1.
AG	Formulación G sin morfina

AHM	Morfina en la formulación H como en el Ejemplo 1.
AH	Formulación H sin morfina.

- En conjunto, el tiempo de retracción de los cerdos tratados con la preparación AGM tenían un mayor tiempo de retracción que cualquiera de los otros tratamientos (2,63, 2,88, 4,82 y 3,17 segundos para los tratamientos AG, AH, AGM y AHM, Tabla 4). De manera interesante, la respuesta era mayor a 6 h después de tratamiento (figura 5) que sugiere un efecto sostenido, particularmente cuando se compara con el control AG. En este contexto el ensayo de retracción era un 133% mayor a 6 h en los cerdos tratados con AGM comparados con AG. Existía una indicación que AHM tenía un mayor tiempo de retracción a las 2 h después del tratamiento cuando se compara con el control AH, pero esto no se mantenía. AHM no proporcionó los resultados mantenidos que se obtuvieron con AGM.
- En conclusión, los datos demuestran que la administración transdérmica de morfina en una formulación de acuerdo con la invención (AGM) proporciona una analgesia rápida y mantenida como se mide por un retraso en la respuesta de retracción de la cola a un tratamiento de calor a 1 a 6 h. Además, la formulación de acuerdo con la invención no provocó inflamación, de este modo parece posible permitir contacto dérmico prolongado sin provocar irritación.
- Tabla 4. Efecto del tratamiento y tiempo de respuesta de retracción después de la aplicación de la sonda de calor (segundos)¹.

	Tiempo después de tratamiento (h)					Significación (χ^2)		
	1	2	4	6	sed ¹	Tratamiento	Tiempo	Tr x Ti
AG	1,83	2,69	3,26	2,75	1,087	<0,001	0,062	0,45
AH	2,10	2,34	3,60	3,50				
AGM	3,96	3,40	5,49	6,42				
AHM	2,85	3,87	2,97	3,00				
AG	(0,260)	(0,411)	(0,461)	(0,413)	0,0858	0,003	0,011	0,85
AH	(0,313)	(0,335)	(0,465)	(0,438)				
AGM	(0,460)	(0,470)	(0,570)	(0,622)				
AHM	(0,410)	(0,466)	(0,440)	(0,458)				

¹ Los valores en paréntesis son transformados en log.

² Error estándar de la diferencia para el tiempo de tratamiento x. Para efectos del tratamiento y del tiempo, multiplíquese por 0,511 y 0,497, respectivamente.

Ejemplo 3

- Este ejemplo investiga el efecto de diferentes formulaciones de acuerdo con la invención cuando se comparan con un control usando fosfato de tocoferilo complejado en administración transdérmica de morfina a ratas.

Métodos

- Animales: ratas Sprague Dawley conscientes (~ 280 g) n=6 por grupo.

- Preparación de Formulación Transdérmica: Morfina HCl, Glaxo Australia Pty Ltd (número de catálogo 22284). Se derivó base sin morfina de la forma HCl en solución acuosa mediante la adición de carbonato de potasio. Este método se completó en la Universidad de Monash. (Morfina HCl no se podía usar con cremas, así que se usó la base libre).

- La morfina (10 mg/kg) se aplicó en cada una de las formulaciones establecidas en la Tabla 5. El efecto se midió mediante la respuesta retrasada de la rata al calor tomado el retraso en el tiempo hasta la retirada de la pata como la acción de la morfina.

Tabla 5: formulaciones de fosfatos de tocoferilo.

Ingrediente	Propósito	Vital ET®	TP/T ₂ P	TPM-01	TPM-01/M
Fosfato de tocoferilo disódico	Agentes transdérmicos	2,00 %	2,00 %	2,00 %	7,20 %
Fosfato de ditocoferilo		1,00 %	1,00 %	1,00 %	3,60 %

Ácido laurildiaminopropiónico	Agente complejante	3,00 %	-	-	-
Morfina HCl USP-NF	Ingrediente activo	-	-	-	5,4 %
Ultrez-10 carbomer- 3% de solución	Excipiente	0,36%	0,36 %	-	-
Carbomer 934 USP-NF	-	-	-	0,36%	0,36%
Trietanolamina (trolamina) USP	Excipiente	0,25%	0,25 %	0,25%	0,25%
Surcide DMDMH	Conservante	0,10%	0,10 %	-	-
Germall 115	Conservante	-	-	-	-
Metilparabeno USP-NF, BP	Conservante	0,10 %	-	0,10%	0,10 %
Agua purificada USP-NF	Disolvente	QS 100 %	QS 100 %	QS 100 %	QS 100 %

Los geles base usados como controles contenían todos los ingredientes excepto el fosfato de tocoferilo. Vital ET no se usó en este experimento y se enumera aquí como una comparación de los componentes entre Vital ET y la formulación de la invención.

5

Método de ensayo

El analgesiómetro plantar está diseñado para una evaluación rápida y eficaz de los niveles de analgesia en pequeños animales de laboratorio. El dispositivo se usa para aplicar una fuente de calor (~ 45°C de una luz infrarroja) a la pata posterior de los animales y se mide el tiempo tomado para retirar la pata (latencia de retirada de pata). La placa caliente proporciona una temperatura superficial constante, con un termómetro digital incorporado con una precisión de 0,1°C y un temporizador con una precisión de 0,1 segundo. El animal se coloca sobre una placa caliente, confinado en una caja acrílica transparente que rodea la placa y se controla la respuesta del lamido de la pata. Un incremento en el período de tiempo antes de la respuesta de lamido de la pata indica analgesia.

15

A las ratas se les aplicó una crema depilatoria en un área del cuarto trasero dorsal de la piel (bajo anestesia) al menos 24 horas antes de cualquier aplicación de parche transdérmico. Ratas Sprague Dawley rats conscientes (~ 400 gramos) recibieron morfina a una dosis de 10 mg de morfina HCl por kg de peso corporal. La formulación contenía 10% p/p de morfina HCl, y para una rata de 0,2 kg rat la cantidad aplicada era 20 mg de formulación que contenía 2 mg de morfina HCl. Se usó una única aplicación por la mañana, con mediciones de la analgesia realizadas en diversos momentos. El área de la piel expuesta al fármaco/vehículo se cubrió después con un parche de Tegaderm. A todos los animales se les sometió a un ensayo analgésico antes y después de la administración de morfina.

20

Resultados

La figura 6 ilustra los resultados logrados con cada una de las formulaciones. Los resultados muestran un incremento en el tiempo de respuesta, que indica analgesia, de una manera dependiente de la dosis. El ensayo control de gel con morfina pero sin TPM muestra el requerimiento esencial de TPM para que la vía transdérmica funcione. Los resultados se expresan como un cambio en el tiempo de retirada comparado con los controles, donde los valores de control son de las ratas tratadas con formulaciones incompletas (es decir, sin morfina o sin TPM), así como los valores de tiempo cero para ratas tratadas con la formulación completa, TPM-01/M)

30

Conclusión

35

La formulación usada en este estudio contiene mezcla TP/T2P (o TPM), morfina HCl y otros excipientes como se enumera en la tabla 5. La formulación no contenía nada de ácido laurildiaminopropiónico.

40

La figura 6 muestra una clara respuesta a la dosis y un efecto sostenido. Cuando se compara con los 2 tipos de control (es decir un gel control con excipientes base solamente, y sin morfina y sin mezcla de TP/T2P, y un gel control con excipientes base y morfina pero sin TP/T2P) los resultados muestran que la morfina se administra mejor cuando se formula con la mezcla TP/T2P.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación tópica de alcaloide, que comprende el producto de reacción de:

5 (i) un alcaloide que tiene un grupo amino terciario; con

(ii) uno o más derivados fosfato de uno o más agentes de transferencia de electrones que es una mezcla de fosfato de monotocoferilo y fosfato de ditocoferilo, donde el término "derivados fosfato" no incluye complejos de los derivados fosfato con un agente de formación de complejos seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos anfóteros, tensioactivos catiónicos, aminoácidos que tienen grupos funcionales de nitrógeno y proteínas ricas en estos aminoácidos.
10

2. La formulación de alcaloide de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el alcaloide se selecciona del grupo que consiste en atropina, quinina, opiáceos que tienen un grupo amino terciario, fentanilo, nicotina, fenspirida, flurazepam y codeína.
15

3. La formulación de alcaloide de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en la que el alcaloide es atropina o morfina.

4. La formulación de alcaloide de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que es una forma seleccionada del grupo que consiste en una forma de administración dérmica o formulación transdérmica.
20

5. Un método para la preparación de una formulación tópica de alcaloide de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, comprendiendo dicho método la etapa de hacer reaccionar el alcaloide con uno o más derivados fosfato de uno o más agentes de transferencia de electrones que es una mezcla de monofosfato de tocoferilo y fosfato de ditocoferilo, donde el término "derivados fosfato" no incluye complejos de los derivados fosfato con un agente de formación de complejos seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos anfóteros, tensioactivos catiónicos, aminoácidos que tienen grupos funcionales de nitrógeno y proteínas ricas en estos aminoácidos.
25

6. Una composición farmacéutica que comprende la formulación de alcaloide como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
30

Figura 1

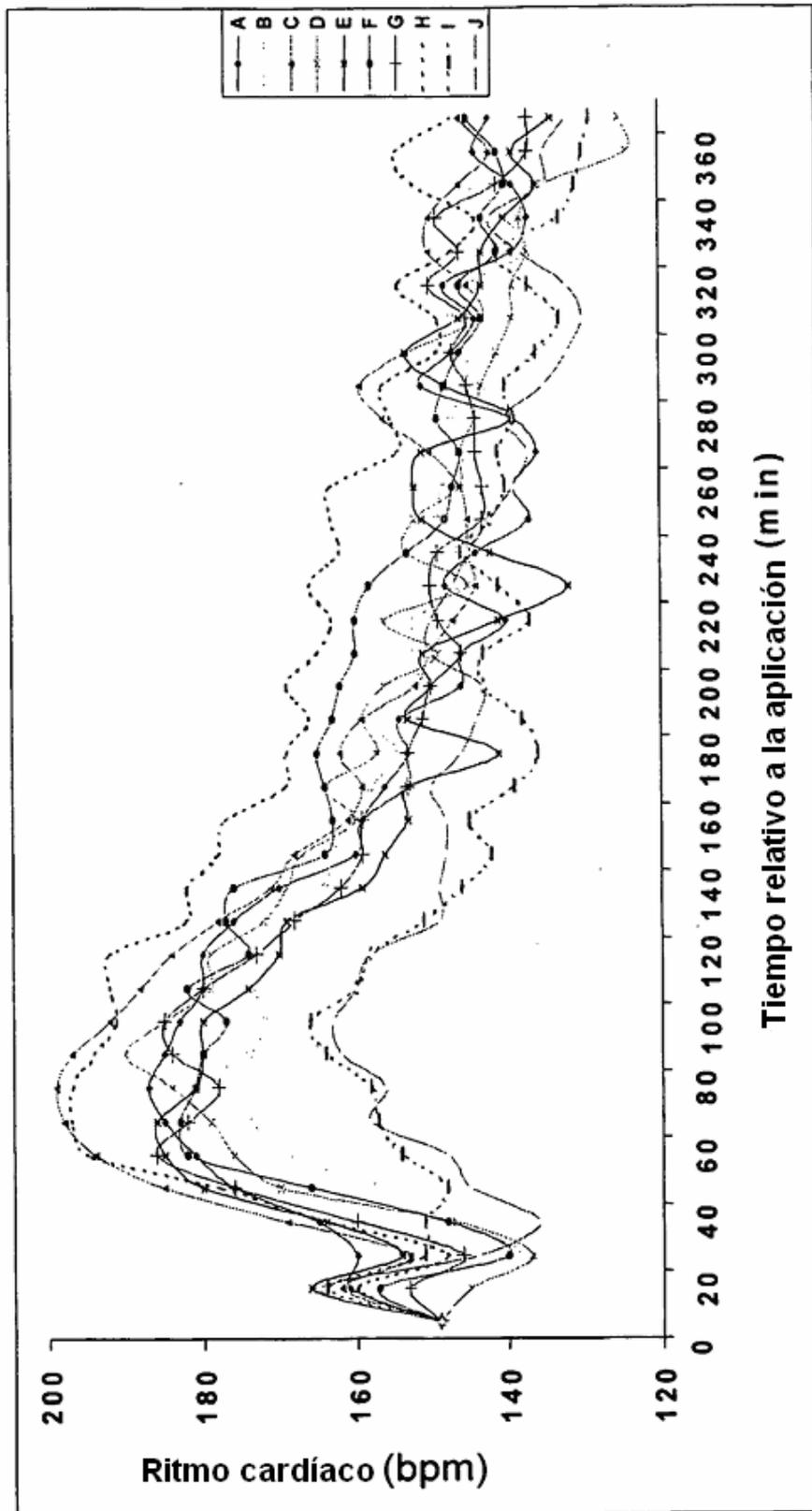


Figura 2

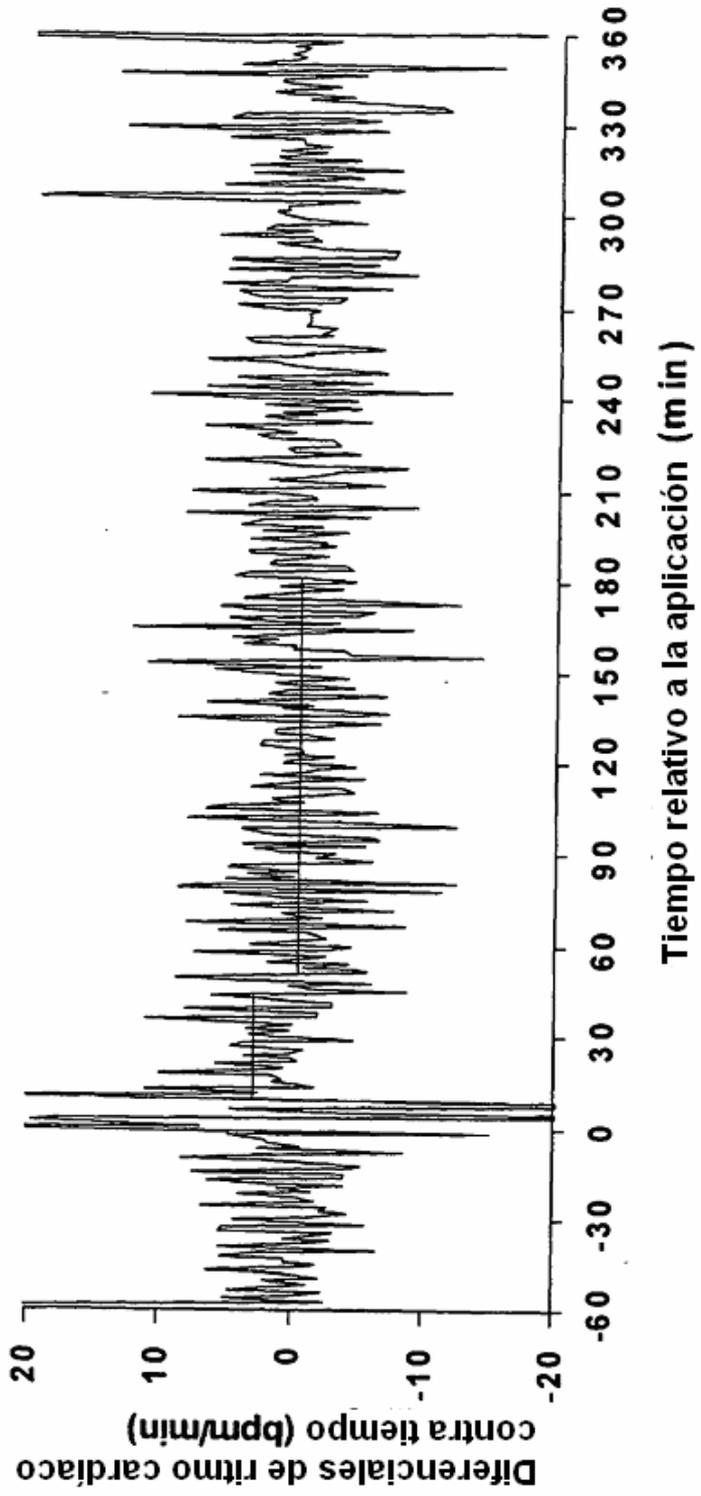


Figura 3

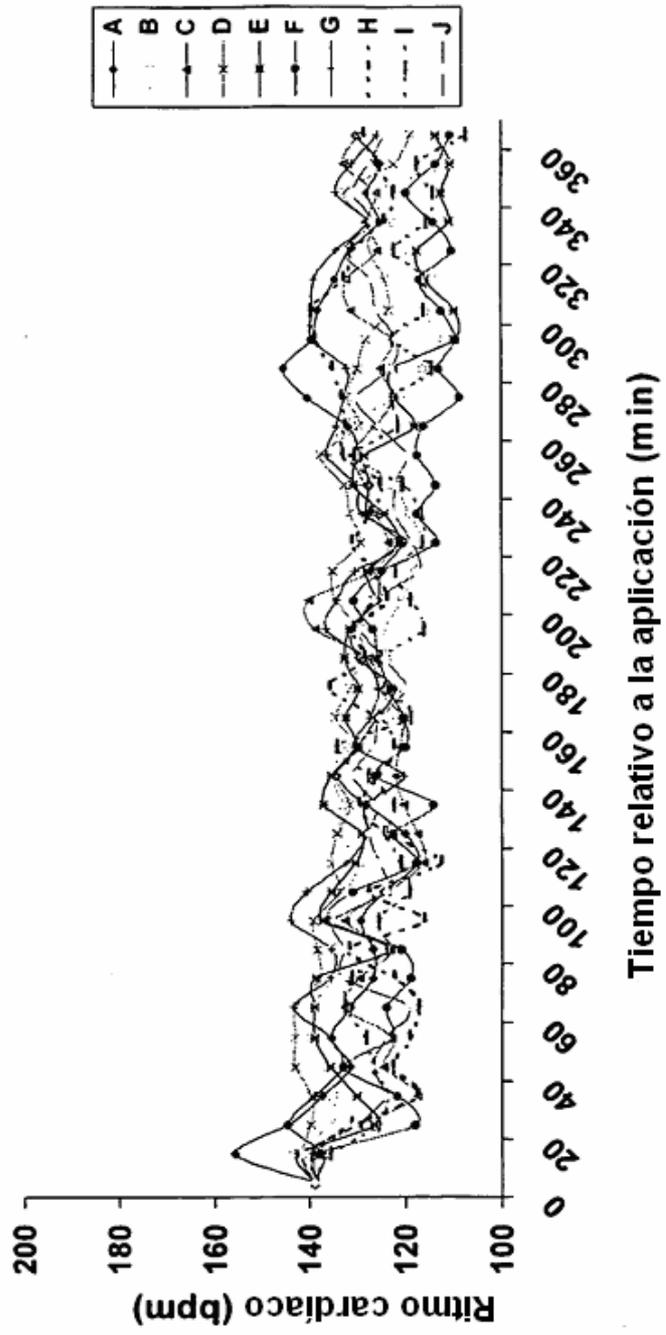


Figura 4

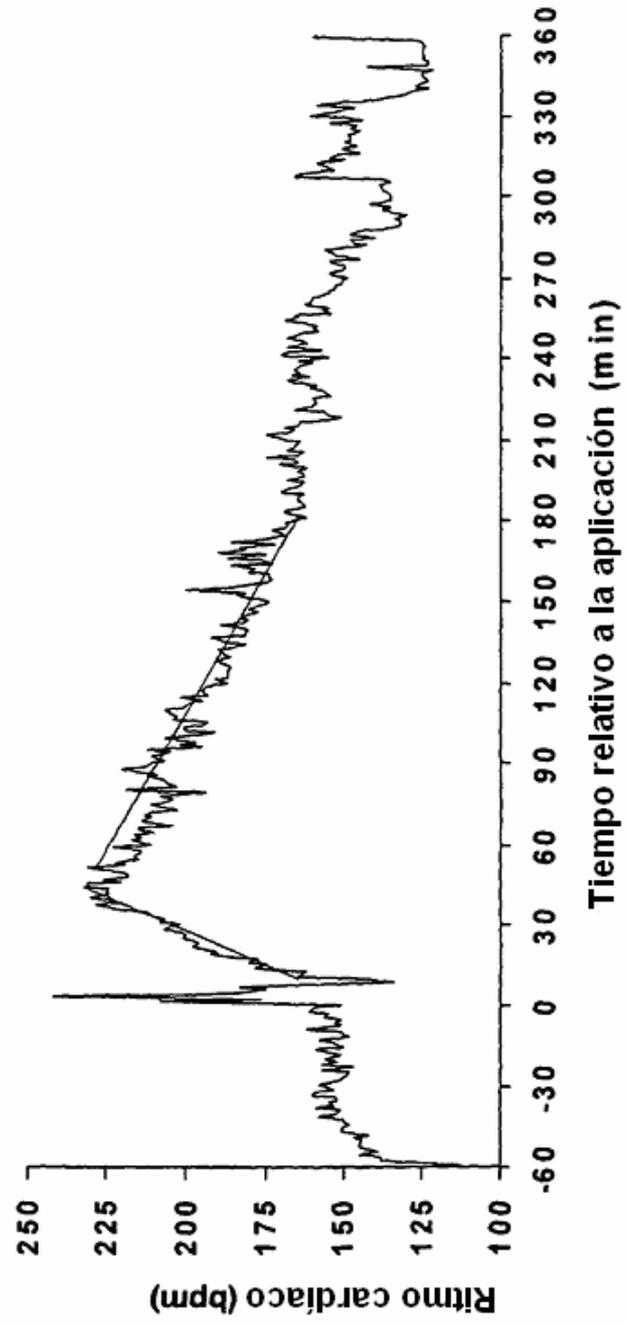


Figura 5

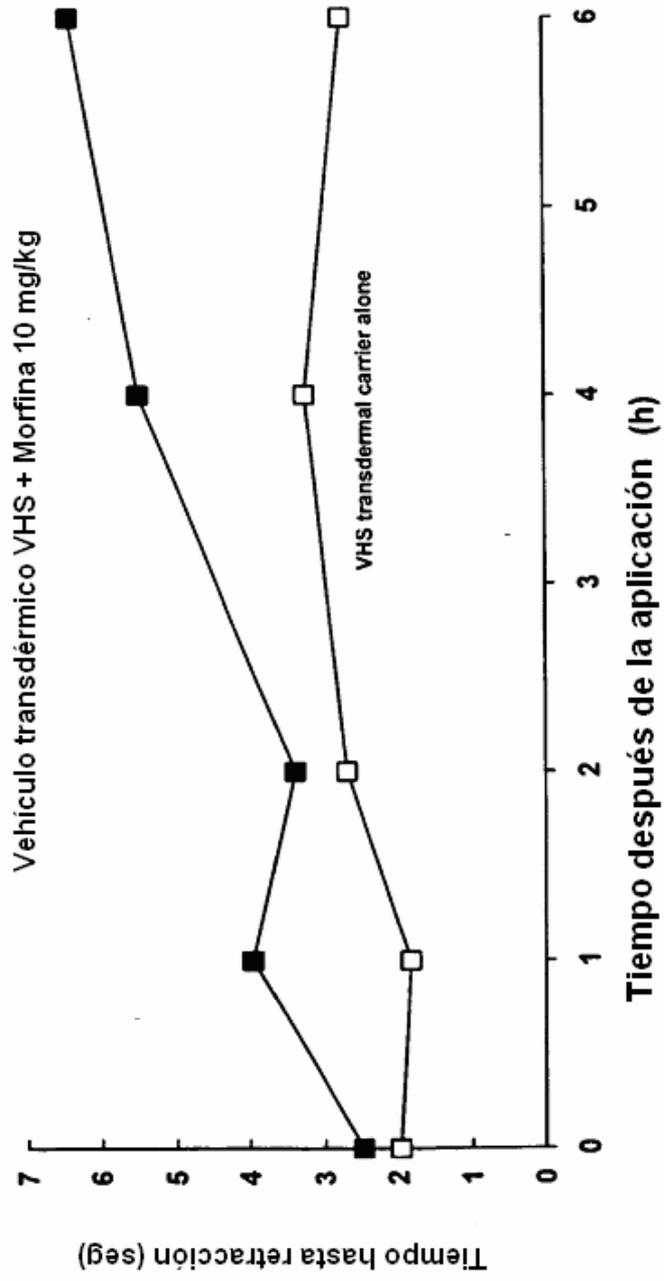
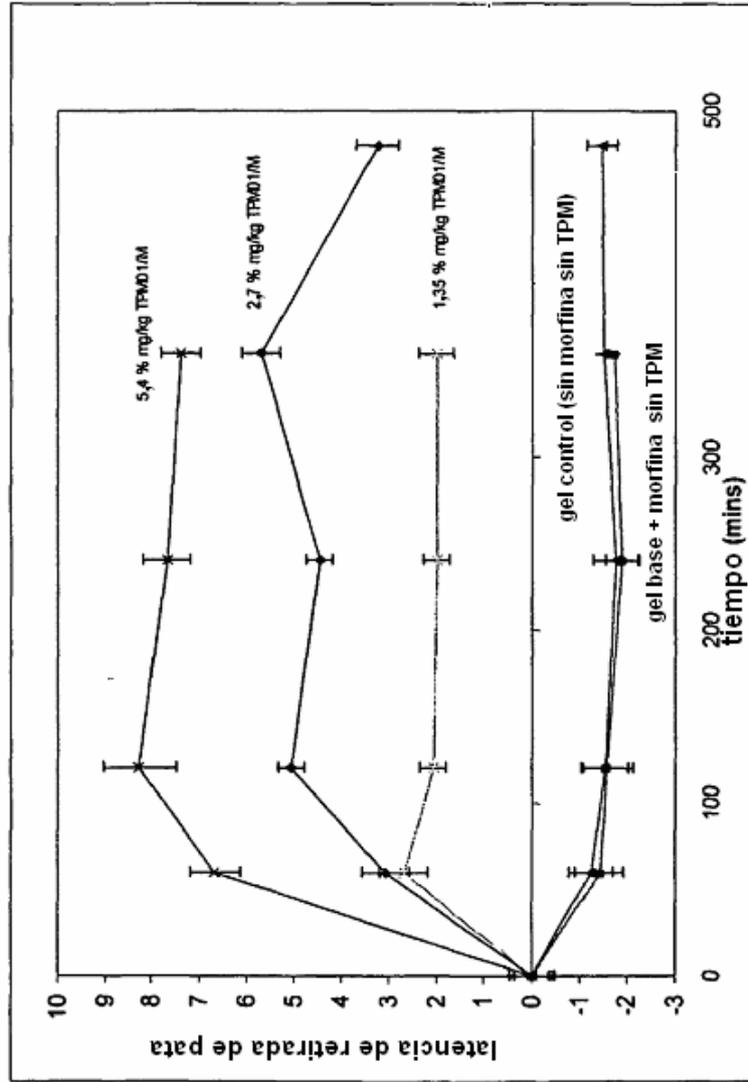


Figura 6



DOCUMENTOS CITADOS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de documentos citados por el solicitante se recoge sólo a modo de información para el lector y no forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha recopilado con mucho cuidado, la OEP rechaza toda responsabilidad respecto a posibles errores u omisiones.

5 Documentos de patente citados en la descripción

- | | |
|--------------------------|------------------------|
| * AU 0300998 W [0011] | * WO 03026673 A [0016] |
| * WO 2004091636 A [0013] | * AU 0101475 W [0024] |
| * WO 0240034 A [0014] | * AU 0101476 W [0027] |
| * WO 03013550 A [0015] | |