

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 976**

51 Int. Cl.:
A61K 31/445 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **00966709 .8**
96 Fecha de presentación: **12.09.2000**
97 Número de publicación de la solicitud: **1218007**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.07.2002**

54 Título: **ISÓMEROS ÓPTICAMENTE ACTIVOS DE CETOTIFENO Y METABOLITOS FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES DE LOS MISMOS.**

30 Prioridad:
13.09.1999 US 153566 P
15.04.2000 US 197363 P
15.04.2000 US 197905 P
15.04.2000 US 197906 P
15.04.2000 US 197985 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.12.2011

73 Titular/es:
BRIDGE PHARMA, INC.
902 CONTENTO STREET
SARASOTA, FL 34242, US

72 Inventor/es:
ABERG, A., K., Gunnar;
WRIGHT, George, E.;
CHEN, Jan, L. y
MAIOLI, Andrew, T.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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).

ES 2 369 976 T3

DESCRIPCIÓN

Isómeros ópticamente activos de cetotifeno y metabolitos farmacéuticamente aceptables de los mismos

Campo técnico

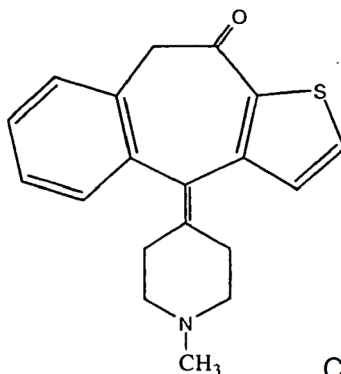
La presente invención se refiere a un compuesto y a composiciones para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y alérgicas. Más particularmente, la presente invención se refiere a procedimientos para tratar enfermedades pulmonares (tales como asma, bronquitis) y trastornos de la piel (tales como urticaria y dermatitis atópica) y trastornos gastrointestinales (tales como irritación gástrica y enteritis), a la vez que se evitan efectos secundarios sedantes y cardiovasculares que están comúnmente asociados al antihistamínico. En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto y a composiciones particularmente útiles para el tratamiento de enfermedades oculares tales como conjuntivitis y queratitis.

Antecedentes de la invención

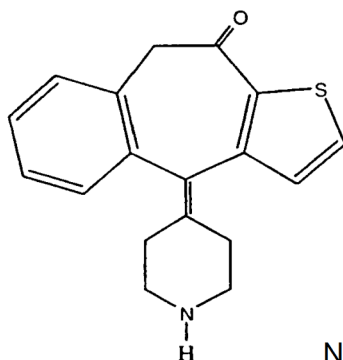
La presente invención se refiere específicamente a compuestos antiinflamatorios y antialérgicos que tienen uso terapéutico en diversas enfermedades y, lo que es más importante, para pacientes que padecen enfermedades pulmonares que incluye asma y bronquitis, enfermedades dérmicas que incluyen urticaria y dermatitis atópica y trastornos gastrointestinales que incluyen irritación gástrica y enteritis.

Los compuestos descritos en la presente invención son metabolitos de cetotifeno (4-(1-metil-4-piperidil)-4H-benzo(4,5)ciclohepta-(1,2-b)tiofen-10-ona). Debido a los graves efectos secundarios sedantes que están relacionados con el cetotifeno, ese compuesto tiene utilidad terapéutica limitada.

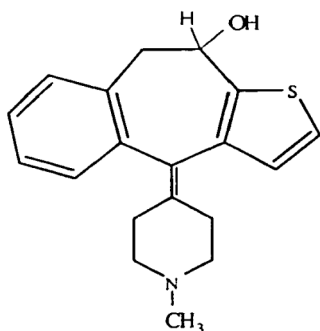
El cetotifeno es metabolizado en el cuerpo por diversas rutas:

**CETOTIFENO**

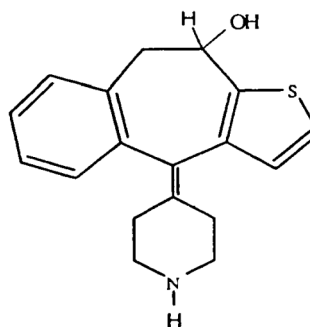
El metabolito norcetotifeno (también llamado nor-cetotifeno) se forma por desmetilación del cetotifeno:

**NOR-CETOTIFENO**

Los metabolitos 10-hidroxi-cetotifeno y 10-hidroxi-norcetotifeno se forman mediante reducción de moléculas de cetotifeno y norcetotifeno, respectivamente.



10-HIDROXI-CETOTIFENO



10-HIDROXI-NORCETOTIFENO

Otros metabolitos de cetotifeno también se forman en el cuerpo después de la administración de cetotifeno. Por tanto, la molécula de cetotifeno puede experimentar N-glucuronidación y convertirse en el N-óxido cetotifeno. Los isómeros hidroxilados pueden metabolizarse adicionalmente en 10-hidroxi-glucuronidatos. También pueden formarse otros metabolitos y las rutas metabólicas son diferentes en diversas especies y también pueden ser diferentes entre lactantes y adultos.

Los inventores conocen estudios farmacológicos no publicados de los racematos o los isómeros del norcetotifeno, 10-hidroxi-cetotifeno o 10-hidroxi-norcetotifeno. Las propiedades farmacológicas de los isómeros del cetotifeno se han descrito por Polivka y col.: 4H-benzo(4,5)cyclohepta(1,2-b)thiophenes and 9,10-dihydro derivatives-sulfonium analogues of pizotifen and ketotifen; chirality of ketotifen; synthesis of the 2-bromo derivative of ketotifen. Collect. Czech. Chem. Commun. 1989, 54, 2443 - 2469.

Los inventores saben de la publicación de patente internacional WO98 43640 A (BRIDGE PHARMA INC.) que desvela análogos de hidroxialquilo o carboxialquiloalquilo N-sustituidos de compuestos de 9- y/o 10-oxo-4Hbenzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno, o análogos sustituidos en 9-OH y/o 10-OH de los mismos, que poseen propiedades antihistamínicas y antiasmáticas con efectos secundarios sedantes reducidos. También se describen los isómeros ópticamente activos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. También se encontró que los compuestos prevenían hiperreactividad del músculo liso.

Resumen de la invención

Características esenciales y opcionales de la presente invención se explican en las reivindicaciones principales y subordinadas adjuntas, respectivamente. Ahora se han sintetizado y estudiado farmacológicamente *in vitro* e *in vivo* los isómeros del cetotifeno. También se han sintetizado y estudiado farmacológicamente diversos metabolitos del cetotifeno. Se ha encontrado que los efectos antihistamínicos del norcetotifeno racémico son cualitativamente similares a los efectos antihistamínicos del cetotifeno racémico. Por tanto, tanto el cetotifeno como el nor-cetotifeno son antagonistas de la histamina H-1 con grado variable de antagonismo de la histamina H-2. Sin embargo, sorprendentemente y, lo que es más importante, se encontró una diferencia cualitativa significativa entre el cetotifeno racémico y el S-isómero de nor-cetotifeno (denominado aquí en lo sucesivo "el compuesto de la invención"). El compuesto de la invención no tiene la grave actividad sedante y limitante de la dosis del cetotifeno. Ahora se ha establecido que el norcetotifeno racémico y particularmente el isómero del mismo tienen potentes propiedades antiinflamatorias y antihistamínicas con poco o ningún efecto secundario sedante. Asimismo, se encontró que mientras que ambos isómeros del cetotifeno tenían aproximadamente la misma actividad antihistamínica, se encontró que casi todos los efectos secundarios sedantes residían en el R(+)-cetotifeno. También se encontró que los metabolitos 10-hidroxi-norcetotifeno y 10-hidroxi-cetotifeno y los isómeros de ambos compuestos también inhibían la inflamación y bloqueaban los receptores de la histamina H-1, a la vez que producían significativamente menos sedación que el cetotifeno.

Descripción detallada

Síntesis químicas de cetotifeno, norcetotifeno, 10-hidroxi-cetotifeno y 10-hidroxi-norcetotifeno, formas estereoquímicamente isómeras y diaestereómeros de los mismos.

El cetotifeno y el norcetotifeno racémico se preparan mediante los procedimientos descritos en Waldvogel y col. (Helv. Chim. Acta 59, 866-877, 1976), que se incorpora por el presente documento por referencia. El R-(+)-cetotifeno y el S-(-)-cetotifeno se preparan mediante cristalización fraccionada de las sales de cetotifeno racémico con ácido (-)-O,O'-di(p-toluil)-R-tartárico y ácido (+)-O,O'-di(p-toluil)-S-tartárico, respectivamente, como se describe por Polivka y col. (Collect. Czech. Chem. Commun. 54, 2443-2469, 1989), que se incorpora por el presente documento por referencia.

El procedimiento preferido para la preparación de los isómeros ópticamente activos de norcetotifeno, 10-

hidroxycetotifeno y 10-hidroxi-norcetotifeno es a partir de los enantiómeros R y S individuales del cetotifeno. Se reivindica un nuevo procedimiento de síntesis de norcetotifeno que evita las enérgicas condiciones de Waldvogel y col., 1976, que producirían la racemización del producto. Otros procedimientos incluyen síntesis estereoselectivas usando moldes quirales, resolución de los racematos correspondientes usando medios convencionales tales como cristalización fraccionada de sales diaestereoméricas con ácidos quirales y cromatografía usando soportes quirales.

Los derivados de 10-hidroxi se preparan por reducción catalítica de los enantiómeros de cetotifeno correspondientes mediante los procedimientos descritos por Waldvogel y col., 1976. Debe observarse que los 10-hidroxi-cetotifenos poseen un centro quiral adicional y que se obtienen los diaestereómeros de los enantiómeros R y S correspondientes de los cetotifenos. Éstos pueden separarse por procedimientos de cristalización o cromatográficos convencionales debido a las diferencias en solubilidades y movilidades cromatográficas de los isómeros diaestereoméricos. Alternativamente puede emplearse la reducción de los enantiómeros R y S de los cetotifenos con agentes reductores quirales para preparar exclusivamente (o para enriquecer enormemente mezclas en) el producto diaestereomérico deseado.

Designación de las configuraciones absolutas

Los enantiómeros de cetotifeno y norcetotifeno no poseen átomos de carbono asimétricos como es típico de los isómeros ópticos. Más bien, los enantiómeros resultan de la asimetría molecular debido a la interconversión impedida del anillo de siete miembros. El (+)-cetotifeno se designa R y tiene la configuración observada en la estructura cristalina por rayos X de (-)-O,O'-di(p-toluil)-R-tartrato de (+)-cetotifeno por Polivka y col., 1989. El (-)-cetotifeno tiene la designación S.

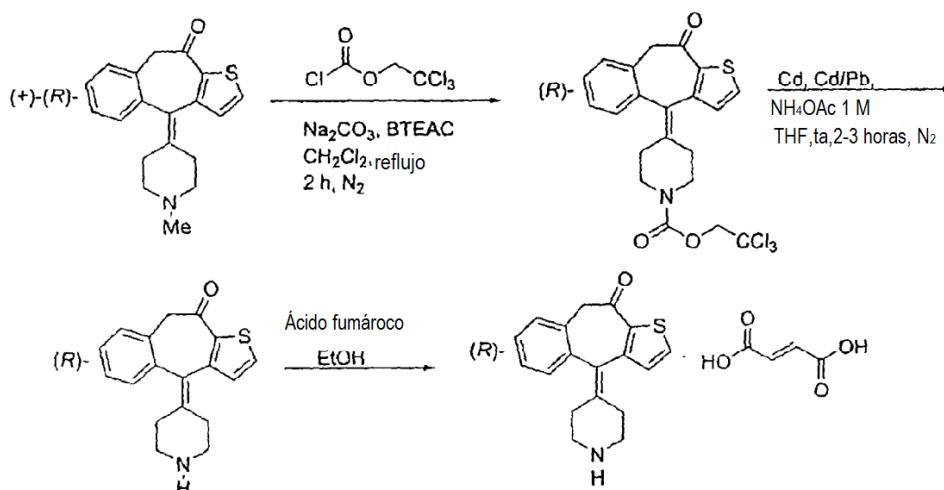
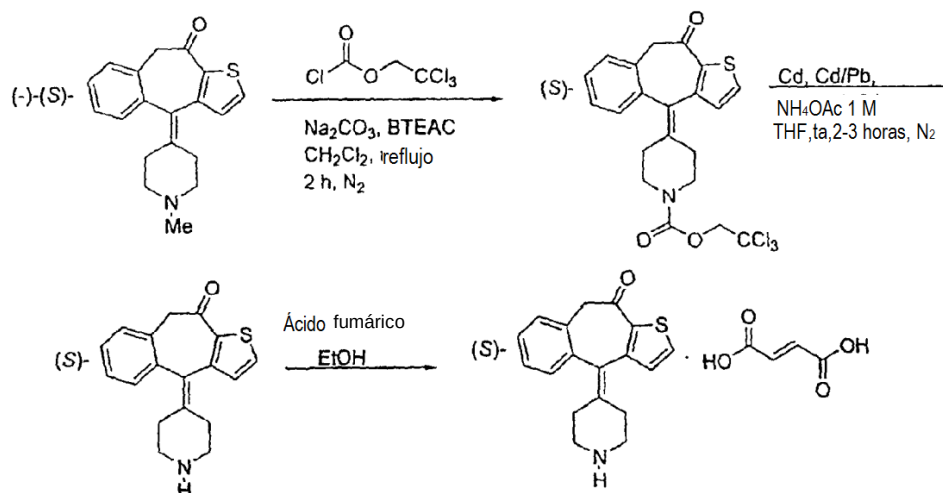
En los derivados de 10-hidroxi-cetotifeno está presente un centro quiral adicional – el átomo de carbono 10 y tanto las configuraciones R como S existen como se definen en reglas estándar de stereoquímica. En la denominación de los diaestereómeros resultantes de la reducción de los enantiómeros de cetotifeno, la primera letra R o S se refiere a la configuración del anillo de siete miembros y la segunda letra R o S a la configuración del átomo de carbono 10.

Síntesis de (R) y (S)-norcetotifeno y de fumaratos de (R) y (S)-norcetotifeno (estas síntesis se resumen en el esquema.)

(R)-4-(1-(2,2,2-Tricloroetoxycarbonil)-4-piperidiliden)-9,10-dihidro-4H-benzo-(4,5)-ciclohepta(1,2-b)tiófen-10-ona: Se combinaron carbonato sódico anhidro (95,0 mg, 898 μ moles), (+)-(*R*)-cetotifeno (278 mg, 898 μ moles) y cloruro de benciltriethylamonio (BTEAC) (205 mg, 898 μ moles) en un matraz seco y se dispusieron bajo alto vacío durante dos días. Luego se añadió diclorometano (2 ml) recientemente destilado a la mezcla bajo N_2 a temperatura ambiente con agitación, seguido de la adición de cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (556 μ l, 4,04 mmoles). La mezcla de reacción bifásica se sometió a reflujo durante una hora y, después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de carbonato sódico acuoso saturado (7 ml). La mezcla resultante se diluyó con diclorometano (50 ml) y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se evaporó y se cromatografió (SiO_2 , acetato de etilo-éter de petróleo 20:1 a 10:1). Las fracciones correspondientes al producto intermedio de carbamato de tricloroetilo se reunieron, se evaporaron y se colocaron bajo alto vacío dando 279 mg, 66 % del compuesto del título: RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58 (s, 1H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,23-7,19 (m, 2H), 7,18-7,11 (m, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 4,88-4,69 (m, 2H), 4,20 (d, 1H, J = 13,0 Hz), 4,03-3,84 (m, 2H), 3,78 (d, 1H, J = 13,0 Hz), 3,35-3,09 (m, 2H), 2,75-2,64 (m, 1H), 2,62-2,57 (M, 1H), 2,50-2,39 (m, 2H).

(R)-4-(4-Piperidiliden)-9,10-dihidro-4H-benzo-(4,5)-ciclohepta(1,2-b)tiófen-10-ona ((R)-norcetotifeno): Se añadieron polvo de cadmio (178 mg, 1,59 mmoles) y un par de 10 % de cadmio/plomo (356 mg, 3,174 mmoles) a una mezcla rápidamente agitada de carbamato de tricloroetilo (279 mg, 592 μ moles) en THF (5,5 ml) y acetato de amonio acuoso (1 M, 3,0 ml) bajo nitrógeno. Después de 2 horas, la mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con abundante diclorometano y agua. El filtrado se basificó con carbonato sódico acuoso saturado y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó dando el (*R*)-norcetotifeno bruto (157 mg, 90 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,23-7,13 (m, 3H), 7,02 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 4,20 (d, 1H, J = 13,6 Hz), 3,76 (m, 1H, J = 13,6 Hz), 3,21-3,14 (m, 1H), 3,13-3,05 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,75-2,58 (m, 3H), 2,47-2,39 (m, 2H). La pureza enantiomérica se midió por HPLC quiral analítica (Merck Chiradex 5 μ m, fase móvil 95:5 a pH 4,0, fosfato de sodio-acetonitrilo, velocidad de flujo 1 ml/min, velocidad de carta 0,3 cm/min, 254 nm): R_t 13,0 min, 95 % de ee.

ESQUEMA

Síntesis de fumarato de (*R*)-norcetotifeno a partir de (+)-(*R*)-cetotifenoSíntesis de fumarato de (*S*)-norcetotifeno a partir de (-)-(*S*)-cetotifeno

Fumarato de (*R*)-norcetotifeno: El (*R*)-norcetotifeno bruto (157 mg, 533 μmoles) se recogió en diclorometano (1 ml) y se añadió a una solución de ácido fumárico (61,8 mg, 533 μmoles) en etanol (2 ml). Después de la evaporación del 50 % del disolvente, los cristales de fumarato de (*R*)-norcetotifeno se recogieron y se lavaron con etanol dando 117 mg de producto, 57 %, después de secar a alto vacío: RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7,99 (m, 1H), 7,40-7,31 (m, 1H), 7,30-7,11 (m, 4H), 6,43 (s, 2H), 4,35 (d, 1H, $J = 13,2$ Hz), 3,65 (d, 1H, $J = 13,2$ Hz), 3,25-3,08 (m, 2H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,70-2,54 (m, 2H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,38-2,28 (m, 1H). La pureza enantiomérica se midió por HPLC quiral analítica (Merck Chiradex 5 μm , fase móvil 95:5 a pH 4,0, fosfato de sodio-acetonitrilo, velocidad de flujo 1 ml/min, velocidad de carta 0,3 cm/min, 254 nm): R_t 13,0 min, 95 % de ee.

(*S*)-4-(1-(2,2,2-Tricloroetoxycarbonil)-4-piperidiliden)-9,10-dihidro-4H-benzo-(4,5)-ciclohepta(1,2-b)tiofen-10-ona:

Siguiendo el procedimiento explicado brevemente anteriormente para el (*R*)-enantiómero dio el (*S*)-enantiómero en rendimientos similares: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,58 (s, 1H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,23-7,19 (m, 2H), 7,18-7,11 (m, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 4,88-4,69 (m, 2H), 4,20 (d, 1H, $J = 13,0$ Hz), 4,03-3,84 (m, 2H), 3,78 (d, 1H, $J = 13,0$ Hz), 3,35-3,09 (m, 2H), 2,75-2,64 (m, 1H), 2,62-2,57 (m, 1H), 2,50-2,39 (m, 2H).

(*S*)-4-(4-Piperidiliden)-9,10-dihidro-4H-benzo-(4,5)-ciclohepta(1,2-b)tiofen-10-ona: Siguiendo el procedimiento

explicado brevemente anteriormente para obtener el (R)-enantiómero dio el (S)-enantiómero en rendimientos similares: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,23-7,13 (m, 3H), 7,02 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 4,20 (d, 1H, $J = 13,6$ Hz), 3,76 (m, 1H, $J = 13,6$ Hz), 3,21-3,14 (m, 1H), 3,13-3,05 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,75-2,58 (m, 3H), 2,47-2,39 (m, 2H). La pureza enantiomérica se midió por HPLC quiral analítica (Merck Chiradex 5 μm , fase móvil 95:5 a pH 4,0, fosfato de sodio-acetonitrilo, velocidad de flujo 1 ml/min, velocidad de carta 0,3 cm/min, 254 nm): R_t 7,5 min, 95 % de ee.

Fumarato de (S)-norcetotifeno: Siguiendo el procedimiento explicado brevemente anteriormente para obtener el (R)-enantiómero dio el (S)-enantiómero en rendimientos similares: RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,99 (m, 1H), 7,40-7,31 (m, 1H), 7,30-7,11 (m, 4H), 6,43 (s, 2H), 4,35 (d, 1H, $J = 13,2$ Hz), 3,65 (d, 1H, $J = 13,2$ Hz), 3,25-3,08 (m, 2H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,70-2,54 (m, 2H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,38-2,28 (m, 1H). La pureza enantiomérica se midió por HPLC quiral analítica (Merck Chiradex 5 μm , fase móvil 95:5 a pH 4,0, fosfato de sodio-acetonitrilo, velocidad de flujo 1 ml/min, velocidad de carta 0,3 cm/min, 254 nm): R_t 7,5 min, 95 % de ee.

Estudios farmacológicos de cetotifeno, norcetotifeno, 10-OH-cetotifeno, 10-OH-nor-cetotifeno y los isómeros ópticamente activos de los mismos.

Como se ha tratado anteriormente, ahora se ha mostrado que el S-isómero de cetotifeno, y los racematos y formas isoméricas de norcetotifeno, 10-OH-cetotifeno y 10-OH-nor-cetotifeno, tienen efectos farmacológicos beneficiosos útiles en el tratamiento de enfermedades tales como, por ejemplo, trastornos alérgicos, trastornos pulmonares, trastornos cutáneos y trastornos gastrointestinales, a la vez que no producen los graves efectos secundarios sedantes del cetotifeno. Los sorprendentes hallazgos se describen en los siguientes ejemplos.

PROCEDIMIENTO DE PRUEBA 1: Unión a receptores histaminérgicos

Las afinidades de los compuestos de prueba racémicos e isoméricos para el receptor de la histamina H_1 se evalúan usando el ensayo de unión a ^3H -pirilamina como se describe por Dini y col. (Agents and Actions, 1991, 33: 181-184). Brevemente, membranas de cerebelo de cobaya se incuban con ^3H -pirilamina y concentraciones variables del (de los) compuesto(s) de prueba. La unión específica del ligando radiactivo al receptor se define como la diferencia entre la unión total y la unión no específica, determinada en presencia de un exceso de ligando sin marcar. Los resultados se expresan como porcentaje de unión específica en presencia de compuestos. Los valores de Cl_{50} (concentración requerida para inhibir el 50 % de la unión específica) y los coeficientes de Hill (n_H) se determinan por análisis de regresión no lineal de las curvas de competencia. Estos parámetros se obtienen por el ajuste de curvas a la ecuación de Hill usando el software SigmaplotTM.

PROCEDIMIENTO DE PRUEBA 2: Efectos antihistamínicos *in vitro*

Tiras de tejidos bronquiales o de otro músculo liso se extraen del cuerpo de cobayas macho que pesan 400-600 g. Los tejidos se suspenden en un tampón oxigenado de la composición (mM): NaCl, 133; KCl, 4,7; CaCl_2 , 2,5; MgSO_4 , 0,6; NaH_2PO_4 , 1,3; NaHCO_3 , 16,3; y glucosa, 7,7, o en una solución de composición similar. La solución se mantiene a 37,5 °C. Las contracciones se registran con transductores isométricos (modelo FT-10) en un polígrafo Grass.

Con el fin de evaluar la viabilidad de cada tejido y para servir de marco de referencia, las contracciones de cada tira de tejido se registran inicialmente en respuesta a la exposición a un tampón oxigenado en el que el NaCl se ha sustituido con KCl dando una concentración de KCl 137,7 mM. Esto es seguido por el retorno al tampón oxigenado estándar, y luego por exposiciones a concentraciones progresivamente crecientes de histamina, con exposiciones separadas a cada concentración sólo hasta que se haya registrado la respuesta pico. Entonces, dejando una tira de tejido sin tratar, las tiras restantes se exponen cada una durante un intervalo de tiempo predeterminado a una concentración de un antagonista. Finalmente se registran una segunda vez las respuestas a concentraciones crecientes de histamina seguido de la exposición a KCl 137,7 mM.

PROCEDIMIENTO DE PRUEBA 3: Unión a receptores muscarínicos

Los experimentos se llevan a cabo en membranas preparadas a partir de células SF9 infectadas con baculovirus para expresar subtipos de receptores muscarínicos recombinantes humanos. Después de la incubación con el objeto de prueba y el radioligando apropiado y lavando, la radiactividad unida se determina con un contador de centelleo líquido usando una mezcla de centelleo comercial. La unión específica del radioligando a cada receptor se define como la diferencia entre la unión total y la unión no específica determinada en presencia de un exceso de ligando sin marcar. Los valores de Cl_{50} (concentraciones requeridas para inhibir el 50 % de la unión específica) se determinan por análisis de regresión no lineal de las curvas de competencia.

PROCEDIMIENTO DE PRUEBA 4: Inhibición de la acumulación de eosinófilos bronquiales

La inhibición de la acumulación de eosinófilos en el pulmón se determina en cobayas sensibilizadas (400 a 600 gramos) tras la inyección intraperitoneal de un alérgeno tal como, por ejemplo, PAF (factor de agregación plaquetaria) o albúmina de suero bovino. En un momento predeterminado después de esto, los animales se sacrifican con un barbitúrico. La tráquea se expone y se canula. Sucesivamente se introducen alícuotas de 6 x 10 ml de solución de Tyrode modificada tamponada (composición: NaHCO_3 11,9, NaCl 136,9, KCl 2,7, Na_2HPO_4 0,4,

glucosa 5,6, EDTA 19,8, gelatina 0,1 % en peso/volumen; pH 7,4) y se aspiran por compresión cuidadosa de los pulmones. La recuperación de fluido total normalmente supera el 80 %. Las suspensiones de células se concentran a centrifugación a baja velocidad (200 g durante 10 min) y el sedimento de células resultante se resuspende en 1 ml de solución de Tyrode modificada. Las cifras de células totales se preparan diluyendo 10 µl de suspensión de células en 90 µl de fluido de Turk. Las cifras de células diferenciales se preparan a partir de frotis fijados en metanol (100 %) y se tiñen en tinción de Leishman. Se cuenta un total de al menos 500 células por frotis a 1000 aumentos con el fin de diferenciar los tipos de células. Los fármacos se administran como infusiones subcutáneas sostenidas a partir de una minibomba Alza implantada (Alzet 2001 o similar) o por inyecciones por vía oral repetidas o parenterales repetidas.

10 PROCEDIMIENTO DE PRUEBA 5: Efectos antiinflamatorios dérmicos

Los efectos antiinflamatorios dérmicos se prueban usando el procedimiento de inflamación por aceite de croton de la oreja de ratón. Este procedimiento de prueba se basa en Tarrida, J. y col., Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol. (1996) 18(4):233-234 y Blazzo y col., Prostaglandins (1995) 50:161-168. Resumidamente, ratones macho (25-30 g) se tratan con 5 ml/kg de una solución de 2 mg/ml de cada compuesto de prueba en solución salina fisiológica por inyección intraperitoneal. Treinta minutos después de la inyección, el aceite de croton (0,20 µl de aceite de croton del 1,0 % en acetona) o acetona (control) se administra tópicamente a ambas orejas de cada ratón. Los animales son retenidos durante la aplicación del aceite de croton o la acetona y luego se dejan en una jaula. Antes de y a intervalos de tiempo predeterminados tras la aplicación del aceite de croton o la acetona, los grupos de animales se anestesian con halotano y se eutanizan por dislocación cervical. Las orejas se extirpan y se pesan. El peso promedio de las orejas se representa en función del tiempo. Se prueban un total de 4 animales por momento de tiempo para cada compuesto y el control de vehículo.

PROCEDIMIENTO DE PRUEBA 6: Estudios sobre los efectos secundarios sedantes

La prueba de letalidad inducida por fisostigmina está siendo usada en los presentes estudios. Esta prueba es una modificación de la técnica de la prueba de sedación informada por VILLANI y col. en la patente de EE.UU. 4.659.716. Resumidamente, la fisostigmina (1,9 mg/kg s.c.) produce el 90-100 % de letalidad cuando se administra a ratones agrupados con 10 animales en cada jaula de plástico (11 cm x 26 cm x 13 cm). Los ratones a los que se les administró un agente sedante tal como, por ejemplo, un sedante antihistamínico antes de la fisostigmina son protegidos y sobreviven. En el presente estudio, los compuestos de prueba se administran por vía oral 60 minutos antes de la fisostigmina. Los números de supervivientes se cuentan 30 minutos después de la administración de fisostigmina.

Composiciones farmacéuticas

Los términos "sales farmacéuticamente aceptables" o "una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" se refieren a sales o solvatos preparados a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas para el compuesto de la presente invención incluyen acético, bencenosulfónico (besilato), benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Se prefiere particularmente el fumarato de hidrógeno.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la invención formulado junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse especialmente para administración por vía oral, instilación conjuntival, administración sublingual, administración parenteral, administración transdérmica, administración rectal, administración por vía oral o para administración tópica, o para administración por inhalación o insuflación de polvo o aerosol.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse a seres humanos y otros mamíferos por vía oral, sublingualmente, parenteralmente, cutáneamente, transdérmicamente, rectalmente, bucalmente, tópicamente, por instilación conjuntival o como un spray o aerosol oral o nasal. El término administración "parenteral" incluye inyección e infusión intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, intracutánea, subcutánea o intraarticular. El término "transdérmica" incluye el uso de diversos dispositivos ("parches", etc.) que pueden facilitar o modificar el transporte o la absorción del fármaco a través de la piel. El término "tópica" se refiere a la administración de una composición que contiene un fármaco sobre la piel o sobre las membranas mucosas.

Formas de administración por vía oral

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención para administración por vía oral de formas farmacéuticas sólidas incluyen cápsulas, gránulos, píldoras, polvos y comprimidos. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, citrato de sodio, fosfato de dicalcio), cargas o sustancias de relleno (por ejemplo, almidón, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, ácido silícico), aglutinantes (por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, goma arábica), humectantes (por ejemplo, glicerol), agentes retardantes de la

disolución (por ejemplo, parafina), agentes de disgregación (por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico, almidón, ácido algínico, silicatos, carbonato sódico), aceleradores de la absorción (por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario), agentes humectantes (por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol), absorbentes (por ejemplo, caolín, bentonita arcilla), agentes lubricantes (por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles, laurilsulfato de sodio) y/o agentes de tamponamiento.

Las formas sólidas de cápsulas, comprimidos recubiertos de azúcar, gránulos, píldoras y comprimidos pueden tener recubrimientos y/o vainas (por ejemplo, recubrimientos entéricos) conocidos en la técnica. Las composiciones también pueden diseñarse para liberar el (los) principio(s) activo(s) en una cierta parte del tracto gastrointestinal o en un modo de liberación controlada, liberación lenta o liberación retrasada.

La composición también puede diseñarse para absorción linfática del (de los) principio(s) activo(s).

El (Los) compuesto(s) activo(s) también puede(n) estar microencapsulado(s) con uno o más de los excipientes anteriormente mencionados.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración por vía oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. La forma farmacéutica líquida también puede contener diluyentes comúnmente conocidos (por ejemplo, agua, otros disolventes, agentes solubilizantes), emulsionantes (por ejemplo, etanol, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, butilenglicol, dimetilformamida, aceites, ácido oleico, glicerol, polietilenglicoles, ésteres grasos de sorbitano y mezclas de los mismos.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como humectantes, emulsionantes, agentes de suspensión, edulcorantes o aromatizantes.

Las suspensiones pueden contener uno o más agentes de suspensión conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica.

Formas de administración tópica

Las composiciones para administración tópica del compuesto de la presente invención incluyen soluciones, suspensiones, gotitas, esprays, pomadas, cremas y polvos. Las composiciones previstas para aplicaciones dérmicas pueden contener agentes promotores de la penetración y otros como conocen aquellos expertos en la materia. También pueden usarse parches, vendajes, etc., para fines de aplicación de fármacos dérmicos.

Además de los principios terapéuticamente activos, la composición de la presente invención para administración tópica, que incluye diversas formulaciones previstas para administración oftálmica tópica, puede comprender adicionalmente diversos componentes de formulación tales como conservantes antimicrobianos y agentes de tonicidad. Ejemplos de conservantes antimicrobianos adecuados incluyen: cloruro de benzalconio, timerosal, clorobutanol, metilparabeno, propilparabeno, alcohol feniletílico, edetato de disodio, ácido sórbico, ONAMER M y otros agentes conocidos para aquellos expertos en la materia. Tales conservantes, si se usan, se emplearán normalmente en una cantidad del 0,001 % al 1,0 % en peso. Ejemplos de agentes adecuados que pueden usarse para ajustar la tonicidad u osmolalidad de las formulaciones incluyen cloruro sódico, cloruro de potasio, manitol, dextrosa, glicerina y propilenglicol. Tales agentes, si se usan, se emplearán en una cantidad del 0,1 % al 10,0 % en peso (% en peso). Las composiciones son preferentemente acuosas y tienen un pH en el intervalo de 3,5 a 8,0.

Como comprenden los expertos en la materia, las composiciones pueden formularse en diversas formas farmacéuticas adecuadas para administración oftálmica tópica que incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones, geles e insertos oculares sólidos erosionables.

Formas de administración parenteral

Las composiciones farmacéuticas para inyecciones parenterales incluyen soluciones estériles acuosas o no acuosas farmacéuticamente aceptables, dispersiones, suspensiones, emulsiones y polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de uso. Pueden usarse diversos excipientes, diluyentes, disolventes y vehículos acuosos y no acuosos (por ejemplo, agua, etanol, glicerol, glicol), además de aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva) y ésteres orgánicos (por ejemplo, oleato de etilo), o mezclas de los mismos. La fluidez puede mantenerse usando material de recubrimiento tal como lecitina, restringiendo el tamaño de partícula y usando tensioactivos.

Las composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, humectantes, emulsionantes, dispersantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes isotónicos y/o agentes retardantes de la absorción. Los efectos que prolongan la absorción o que ralentizan la absorción pueden lograrse inyectando una suspensión cristalina o amorfa con baja solubilidad en agua. La absorción retardada también puede obtenerse disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo de aceite o usando formas de liberación prolongada inyectables (por ejemplo, matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida, poliortoésteres, polianhídridos) o usando diversos tipos de liposomas o microemulsiones

para contener el fármaco. Las formulaciones para inyección pueden esterilizarse por diversos procedimientos.

Administración por inhalación

- 5 El compuesto de la invención puede administrarse por inhalación, que puede ser una vía de administración preferida en ciertos pacientes tales como, por ejemplo, pacientes que padecen asma. Pueden usarse diversos dispositivos de inhalación tales como, por ejemplo, inhaladores de dosis medida, inhaladores de polvo seco y nebulizadores, como es conocido por aquellos expertos en la materia.

Formas de administración rectal

Las composiciones para administración rectal son preferentemente supositorios.

Formas de administración por vía oral

- 10 Las composiciones para administración por vía oral son preferentemente pastas de dientes, enjuagues bucales, preparaciones sublinguales, chicles, etc.

Formas de administración sublingual

- 15 Pueden usarse diversas formulaciones galénicas: soluciones o suspensiones concentradas del fármaco pueden aplicarse sublingualmente por diversos dispositivos de goteo; pueden usarse diversos dispositivos de aerosol para pulverizar el fármaco sobre las membranas de la mucosa bucal; también pueden usarse comprimidos, cápsulas o polvos de disolución rápida específicamente diseñados para la rápida administración de la dosis completa.

Formas de administración transdérmica

Las composiciones para administración transdérmica de los compuestos de la presente invención incluyen diversos parches, vendajes, etc., conocidos.

- 20 Administración de esprays o gotitas orales (bucales) o nasales

Las composiciones para esprays o gotitas orales o nasales pueden estar en forma de soluciones, suspensiones o polvos secos y pueden diseñarse para absorción nasal, bucal, bronquial/pulmonar y/o gástrica del fármaco.

Niveles de dosis terapéutica

- 25 Como el compuesto de la invención no expresa los graves efectos secundarios sedantes y limitantes de la dosis del cetotifeno, el compuesto de la invención puede administrarse en dosis mayores a las que actualmente se usan para el cetotifeno.

- 30 Los niveles de dosificación reales de principios activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden variarse de forma que se obtenga el efecto terapéutico deseado. Por tanto, la cantidad de fármaco usada varía y puede depender de factores tales como la forma de administración, la gravedad de la enfermedad, la frecuencia de dosificación, etc. Para su uso como medicación a pacientes que padecen trastornos benignos de las vías respiratorias o bronquiales (tales como asma, bronquitis, etc.), las dosis orales del compuesto de la invención se usan a niveles de dosis de 0,5 mg a aproximadamente 200 mg, preferentemente de 1 mg a 20 mg, una vez a cuatro veces al día a un paciente que pesa 60 kg. La dosis diaria puede aumentarse o disminuirse dependiendo de diversos factores, por ejemplo, el peso y el estado de enfermedad del paciente.

- 35 Como ejemplo, para su uso como medicación a pacientes que padecen una afección alérgica estacional tal como, por ejemplo, rinitis alérgica, la dosis oral de un compuesto de la invención puede usarse a niveles de dosis de 0,1 mg a aproximadamente 100 mg, preferentemente de 1 mg a 20 mg, una vez a cuatro veces al día a un paciente que pesa 60 kg. Para pacientes que padecen conjuntivitis alérgica estacional, la concentración de una solución que contiene un compuesto de la invención para instilación en el saco conjuntival puede contener del 0,01 % al 4,0 %, preferentemente del 0,02 % al 2,0 % del principio activo. Para pacientes que padecen asma, un compuesto de la invención se usa a un nivel de dosis oral de 2 a 100 mg, preferentemente de 2 a 20 mg, una vez a cuatro veces al día a un paciente que pesa 60 kg. La frecuencia y la cantidad de la dosificación serán determinadas por el médico basándose en diversos factores clínicos tales como, por ejemplo, el peso y la gravedad de la enfermedad del paciente. El uso ocular comprenderá normalmente la administración tópica de una a dos gotas (o una cantidad de una forma farmacéutica sólida o semisólida) al ojo afectado de una a cuatro veces al día. El uso dérmico comprenderá normalmente la administración dérmica de una pomada que contiene del 0,1 % al 10,0 % de un compuesto de la invención.

Indicaciones terapéuticas

- 50 El compuesto de la invención puede usarse para diversas indicaciones terapéuticas que incluyen aquellas indicaciones para las que el cetotifeno puede ser útil. El compuesto de la invención tiene efectos farmacológicos que son similares a los del cetotifeno, pero el presente compuesto no tiene los graves efectos secundarios sedantes que

son limitantes de la dosis cuando el compuesto parental (cetotifeno) se usa para fines terapéuticos.

Las composiciones de la invención pueden usarse para el tratamiento y/o la profilaxis de todas las formas de trastornos alérgicos que incluyen, pero no se limitan a, rinitis alérgica, alergias multisistémicas, alergias dérmicas y oculares. Estos procedimientos comprenden administrar a un mamífero el compuesto de la invención en composición con una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

Las composiciones de la invención pueden usarse para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos bronquiales y pulmonares que incluyen, pero no se limitan a, asma, bronquitis, hiperreactividad bronquial, tos y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Estos procedimientos comprenden administrar a un mamífero el compuesto de la invención con una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

Las composiciones de la invención pueden usarse para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos dérmicos que incluyen, pero no se limitan a, dermatitis atópica, urticaria, otras afecciones pruriginosas o inflamatorias y psoriasis. Estos procedimientos comprenden administrar a un mamífero el compuesto de la invención con una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

Las composiciones de la invención pueden usarse para el tratamiento y/o la profilaxis de formas de enfermedades oculares tales como conjuntivitis, queratitis, blefaritis, epiescleritis, escleritis, uveítis anterior, uveítis posterior, endoftalmitis, neuritis óptica, arteritis craneal, oftalmia simpática en mamíferos tales como seres humanos, a la vez que se evita la irritación ocular, sedación y otras manifestaciones tóxicas del cetotifeno y los esteroides. Estos procedimientos comprenden administrar a un mamífero el compuesto de la invención con una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

Las composiciones de la invención pueden usarse para el tratamiento y/o la profilaxis de formas de enfermedades gastroenterológicas tales como, por ejemplo, síndromes de hiperactividad o hipersecretores que incluyen síndrome de Zollinger-Ellison, irritación gástrica, enteritis, úlceras gástricas o duodenales, hiperclorhidria, pirosis, trastornos de la motilidad, reflujo gástrico o secreción no deseada de ácido gástrico. Esto comprende administrar a un mamífero el compuesto de la invención con una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

Co-administración

Es posible la co-administración del compuesto de la invención opcionalmente junto con uno o más de 10-hidroxi-cetotifeno, 10-hidroxi-nor-cetotifeno, o isómeros ópticamente activos de los mismos, o isómeros ópticamente activos del cetotifeno con agonistas adrenérgicos que incluyen, pero no se limitan a, albuterol, terbutalina, fenoterol, formoterol o salmeterol, eliminándose o disminuyéndose así los efectos secundarios que pueden inducirse por dicha terapia con beta-agonistas.

También es posible la co-administración del compuesto de la invención con agentes o fármacos que producen hiperreactividad bronquial que incluyen, pero no se limitan a, agentes de bloqueo de los receptores adrenérgicos beta o inhibidores de la ciclooxigenasa, eliminándose o disminuyéndose así la hiperreactividad bronquial que se induce por tal terapia. También es posible la co-administración del compuesto de la presente invención con al menos un fármaco de las siguientes clases: agentes antihipertensores oculares, antagonistas adrenérgicos, agentes antibacterianos, agentes antivirales, esteroides, inhibidores de la ciclooxigenasa, antagonistas del leucotrieno, inhibidores de la lipoxigenasa, anestésicos locales y remedios terapéuticos oculares. También es posible la co-administración del compuesto de la presente invención con descongestivos tales como, por ejemplo, fenilefedrina, nafazolina, tetrahidrozolina o con agentes antibacterianos tales como bacitracina, neomicina y polimixina.

EQUIVALENTES

Aquellos expertos en la materia reconocerán, o podrán determinar, usando nada más que la experimentación rutinaria, muchos equivalentes a las realizaciones específicas de la invención descritas en el presente documento. Los equivalentes incluyen numerosas formas de sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sulfato, bromhidrato, clorhidrato, diclorhidrato, metanosulfonato, fumarato, hidroxinaftoato o, cuando corresponda, una o varias de las formas de hidrato de las mismas, véase Merck Index 11ª edición (1989) puntos 9089, 209, 3927, 4628, 8223, 5053, 5836, 8142, 2347, 7765, 1840, 9720, 7461, 1317, 4159 y 963 y las referencias citadas en su interior y Am. Rev. Resp. Dis. 1988, 137: (4;2/2) 32. Los equivalentes también incluyen la co-administración del compuesto de la invención con cualquier otro fármaco que se usa para combatir enfermedades en mamíferos, mencionadas en esta memoria descriptiva. Aquellos expertos en la materia de la medicina también pueden darse cuenta de que pueden preferirse dosis mayores o menores a las aquí indicadas y que las dosis pueden administrarse más o menos frecuentemente a lo aquí sugerido.

Aquellos expertos en la materia de la farmacología se dan cuenta que de la hiperreactividad bronquial se observa comúnmente en pacientes que padecen diversas afecciones pulmonares tales como, por ejemplo, asma. Además, los expertos en la materia también se dan cuenta de que la hiperreactividad bronquial puede inducirse por fármacos tales como, por ejemplo, agonistas de los receptores beta adrenérgicos.

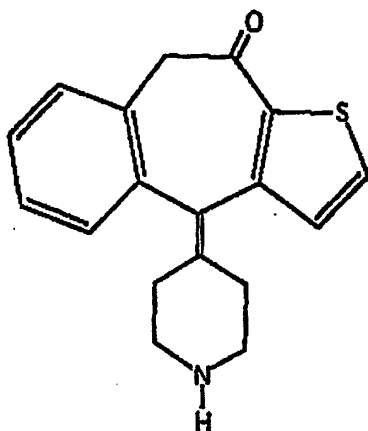
El compuesto de la invención, que tiene ciertas propiedades farmacológicas (tales como actividad inhibitoria sobre

diversos tipos de receptores de histamina, actividad antagonista de PAF, efectos sobre la óxido nítrico sintasa, actividad estabilizante de mastocitos, etc.), es útil para otras indicaciones distintas a la aquí enumeradas. Tales indicaciones son equivalentes a las realizaciones específicas de la invención descritas en el presente documento.

- 5 Usando el isómero individual de un compuesto de la invención es posible evitar efectos secundarios que residen en el distómero correspondientes. Tales efectos secundarios pueden incluir, por ejemplo, efectos secundarios cardiovasculares tales como, por ejemplo, depresión cardíaca y arritmias cardíacas, efectos secundarios gastrointestinales tales como, por ejemplo, irritación, o efectos secundarios del SNC tales como, por ejemplo, sedación o somnolencia. Todos los equivalentes pretenden incluirse en esta presente invención.

REIVINDICACIONES

1. El S-isómero de un compuesto de la estructura (1)



(1)

o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 2. Una composición farmacéutica que comprende el S-isómero de la reivindicación 1, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, estando dicha composición libre de efectos secundarios sedantes.
3. Un procedimiento para la síntesis del S-isómero de la reivindicación 1 que comprende la conversión del isómero estereoquímico correspondiente de cetotifeno en un nor-producto intermedio de 1-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilo), seguido de escisión catalizada por Cd/Pb.
- 10 4. La composición según la reivindicación 2 para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en trastornos respiratorios, trastornos alérgicos, trastornos dérmicos, trastornos gastrointestinales y trastornos oculares.
5. La composición de la reivindicación 4, en la que
- 15 (i) dicho trastorno respiratorio se selecciona del grupo que consiste en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, tos, bronquitis e hiperreactividad bronquial; o
- (ii) dicho trastorno alérgico se selecciona del grupo que consiste en rinitis alérgica, urticaria, conjuntivitis alérgica y queratitis alérgica; o
- 20 (iii) dicho trastorno dérmico se selecciona del grupo que consiste en dermatitis atópica, urticaria, otras afecciones pruriginosas o inflamatorias y psoriasis; o
- (iv) dicho trastorno gastrointestinal se selecciona del grupo que consiste en síndromes hipersecretores que incluyen el síndrome de Zollinger-Ellison, irritación gástrica, enteritis, úlceras gástricas y duodenales, reflujo gástrico, hiperclorhidria, trastornos de la motilidad y pirosis; o
- 25 (v) dicho trastorno ocular se selecciona del grupo que consiste en conjuntivitis, queratitis, blefaritis, epiescleritis, escleritis, uveítis, neuritis y arteritis.
6. La composición de la reivindicación 4, en la que el compuesto terapéuticamente activo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo se administran por inhalación o insuflación nasal o por administración parenteral, tópica, dérmica, transdérmica, rectal, sublingual, conjuntival o por vía oral.
7. La composición según la reivindicación 4, en la que el compuesto terapéuticamente activo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo se administran por vía oral.
8. La composición según la reivindicación 4, en la que el compuesto terapéuticamente activo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo se administran por vía oral en una formulación de liberación sostenida.
9. La composición según la reivindicación 4, en la que el compuesto terapéuticamente activo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo se administran tópicamente.
- 35 10. La composición según la reivindicación 4, en la que el compuesto terapéuticamente activo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo se administran transdérmicamente.
11. La composición de la reivindicación 4, en la que la cantidad del compuesto terapéuticamente activo se administra de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg, una a cuatro veces al día.
12. La composición de la reivindicación 4, en la que una composición farmacéutica sólida, semi-sólida, líquida, en

suspensión, en aerosol o tópica o transdérmica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto terapéuticamente activo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra en combinación con un vehículo o sistema de vehículos farmacéuticamente aceptables.

- 5 13. Una composición para su uso en terapia, comprendiendo dicha composición una cantidad terapéuticamente activa del S-isómero de la reivindicación 1, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, junto con uno o más fármacos de la clase que consiste en antagonistas adrenérgicos, analgésicos, agentes antihipertensores, antagonistas del calcio, antihistamínicos, agentes anticolinérgicos, agentes antibacterianos, agentes antivíricos, agentes antiinflamatorios, broncodilatadores, descongestionantes, esteroides, antagonistas del leucotrieno, inhibidores de la lipoxigenasa, anestésicos locales, vasoconstrictores, vasodilatadores, supresores de la
- 10 tos y expectorantes.