

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 315**

51 Int. Cl.:

C07C 327/30 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.07.2006 PCT/IB2006/052461**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.01.2008 WO08010025**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2006 E 06780126 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.01.2017 EP 2041068**

54 Título: **Profármacos de ibuprofeno solubles en agua cargados positivamente con una velocidad de penetración en la piel muy rápida**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.06.2017

73 Titular/es:
**TECHFIELDS BIOCHEM CO. LTD (50.0%)
TECHFIELDS BIOCHEM 2399 JINQIU ROAD 129
SHANGHAI N/A 200444, CN y
YU, CHONGXI (50.0%)**

72 Inventor/es:

**YU, CHONGXI y
XU, LINA**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 616 315 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

Profármacos de ibuprofeno solubles en agua cargados positivamente con una velocidad de penetración en la piel muy rápida

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a las preparaciones de profármacos cargados positivamente y solubles en agua del ácido 2-(p-isobutilfenil) propiónico (ibuprofeno) y su uso medicinal en el tratamiento de cualquier condición que se puede tratar con ibuprofeno en humanos o animales. Más específicamente, la presente invención es para superar los efectos secundarios que están asociados con el uso del ibuprofeno. Estos profármacos se pueden administrar por vía oral o transdérmica.

10 Antecedentes de la técnica

El ibuprofeno es un miembro del grupo del ácido propiónico de fármacos antiinflamatorios no esteroideos. La síntesis del ibuprofeno se informó originalmente en 1964 (J.S. Nicholson and S.S. Adams, Br. Patent No. 971,700) y se utilizó por primera vez en medicina en Europa. El ibuprofeno es más potente que la aspirina en los ensayos de inhibición de la biosíntesis antiinflamatoria y de la prostaglandina. "PDR Generics" (PDR Generics, 1996, segunda edición, Medical Economics, Montvale, Nueva Jersey, pág. 243) ha enumerado muchos usos médicos del ibuprofeno. El ibuprofeno se utiliza para el alivio de la artritis reumatoide y los síntomas de la osteoartritis, la reducción de la fiebre y el tratamiento de la dismenorrea. El ibuprofeno se utiliza solo o como coadyuvante en el tratamiento del síndrome de Bartter y uveítis crónica, tanto anterior como posterior. También se utiliza en hemorragia uterina asociada con IUD y profilácticamente para reducir la gravedad de las náuseas y prevenir el vómito inducido por radiación en pacientes que reciben irradiación pélvica. El ibuprofeno también se prescribe para la neuropatía diabética, dolores de cabeza de migrañas agudas y se utiliza en la artropatía hemofílica. También se utiliza en el tratamiento de la pérdida ósea (Jee; Webster S. S. Patente de los Estados Unidos No. 5,604,259), prevención o tratamiento de quemaduras solares (Sunshine: Abraham. Patente de los Estados Unidos No. 5,100,918)

Desafortunadamente, un número de efectos secundarios están asociados con el uso del ibuprofeno, especialmente trastornos GI tales como dispepsia, hemorragia gastroduodenal, ulceraciones gástricas y gastritis. Fishman (Fishman; Robert, Patente de los Estados Unidos No. 7,052,715) indicó que un problema adicional asociado con los medicamentos orales es que los niveles de concentración que deben alcanzarse en el torrente sanguíneo deben ser significativos para tratar eficazmente las áreas distales de dolor o inflamación. Estos niveles son a menudo mucho más altos de lo que sería necesario si fuera posible dirigirse con precisión al sitio particular de dolor o lesión. Fishman y otros muchos (Van Engelen et al. Patente de los Estados Unidos No. 6,416,772; Macrides et al. Patente de los Estados Unidos No. 6,346,278; Kirby et al. Patente de los Estados Unidos No. 6,444,234, Pearson et al. Patente de los Estados Unidos No. 6,528,040, y Botknecht et al. Patente de los Estados Unidos No. 5,885,597) han intentado desarrollar un sistema de administración para aplicación transdérmica por formulación. Sin embargo, es muy difícil proporcionar niveles en plasma del ibuprofeno terapéuticamente eficaces en el huésped mediante la formulación. Susan Milosovich, et. al. diseñaron y prepararon testosteronil-4-dimetilaminobutirato.HCl (TSBH), que tiene una porción lipofílica y un grupo amina terciaria que existe en la forma protonada a pH fisiológico. Ellos descubrieron que el profármaco (TSBH) se difunde a través de la piel humana 60 veces más rápido que el propio fármaco (TS) [Susan Milosovich, et al., J. Pharm. Sci., 82, 227(1993).

Divulgación de la invención

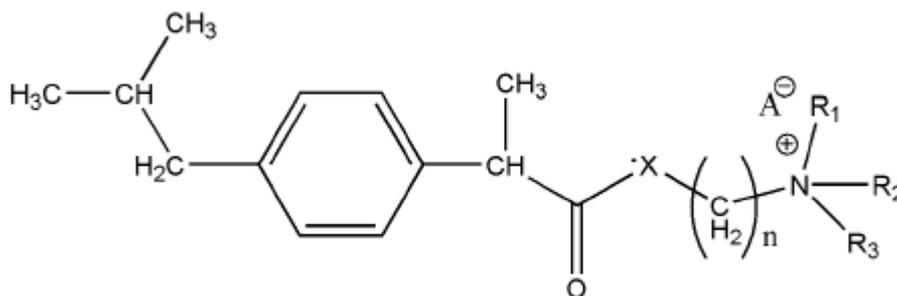
40 Problema técnico

El ibuprofeno se ha utilizado medicinalmente durante más de 30 años y el ibuprofeno es más potente que la aspirina en la inhibición de la biosíntesis de la prostaglandina y antiinflamatoria. El ibuprofeno está indicado para el alivio de la artritis reumatoide y los síntomas de la osteoartritis, el alivio del dolor leve a moderado, la reducción de la fiebre y el tratamiento de la dismenorrea. El ibuprofeno se utiliza solo o como coadyuvante en el tratamiento del síndrome de Bartter y uveítis crónica, tanto anterior como posterior. El ibuprofeno también se prescribe para la neuropatía diabética, dolores de cabeza de migrañas agudas y se utiliza en la artropatía hemofílica. También se utiliza en la hemorragia uterina asociada con IUD y profilácticamente para reducir la gravedad de las náuseas y prevenir el vómito inducido por radiación en pacientes que reciben irradiación pélvica.

Desafortunadamente, un número de efectos secundarios están asociados con el uso del ibuprofeno, especialmente trastornos GI tales como dispepsia, ardor de estómago, vómitos, hemorragia gastroduodenal, ulceraciones gástricas y gastritis. La hemorragia gastroduodenal inducida por el ibuprofeno es generalmente indolora, pero puede conducir a la pérdida de sangre fecal y puede causar una anemia persistente por deficiencia del hierro.

Solución técnica

Esta invención se refiere a la preparación de nuevos profármacos cargados positivamente del ibuprofeno y su uso medicinal. Estos profármacos tienen la fórmula general (1) "Estructura 1".



Estructura 1

5 En la estructura 1, R₁ representa H, uno cualquiera de los residuos alquilo, alquiloxi, alquenoilo, o alquinilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, o residuos arilo; R₂ representa H, uno cualquiera de los residuos alquilo, alquiloxi, alquenoilo o alquinilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, o residuos arilo; R₃ representa H; X representa S; A representa cualquier ion negativo; y n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

10 La absorción del fármaco, ya sea del tracto gastrointestinal u otros sitios, requiere la etapa del fármaco en una forma molecular a través de la membrana de barrera. El fármaco primero debe disolverse, y si el fármaco posee las propiedades biofarmacéuticas deseables, pasará de una región de alta concentración a una región de baja concentración a través de la membrana hacia la sangre o la circulación general. Todas las membranas biológicas contienen lípidos como constituyentes principales. Las moléculas que desempeñan los papeles dominantes en la formación de la membrana tienen grupos principales altamente polares que contienen fosfato y, en la mayoría de los casos, dos colas de hidrocarburo altamente hidrófobas. Las membranas son bicapas, con los grupos principales hidrófilos mirando hacia fuera en las regiones acuosas a cada lado. Los fármacos muy hidrófilos no pueden pasar la capa hidrófoba de la membrana y los fármacos muy hidrófobos permanecerán en la capa hidrófoba como parte de la membrana debido a sus similitudes y no pueden entrar eficazmente en el citosol en el interior.

20 El objetivo de esta invención es evitar los efectos secundarios del ibuprofeno aumentando la solubilidad del ibuprofeno en el jugo gástrico y la velocidad de penetración del ibuprofeno a través de la membrana y la barrera de la piel que lo hará administrable vía transdérmica (aplicación tópica). Estos nuevos profármacos del ibuprofeno tienen dos características estructurales en común: tienen una porción lipofílica y un grupo amina primaria, secundaria o terciaria que existe en la forma protonada (parte hidrófila) a pH fisiológico. Se requiere dicho equilibrio hidrófilo-lipófilo para un paso eficaz a través de la membrana de barrera [Susan Milosovich, et al., J. Pharm. Sci., 82, 227(1993)]. Los grupos amino cargados positivamente aumentan en gran medida la solubilidad de los fármacos. Los siguientes ejemplos relacionados con el 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo.AcOH son comparativos.

30 La solubilidad del 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo.AcOH y del ácido 2-(p-isobutilfenil) propiónico (ibuprofeno) en agua fueron >300 mg y 0.05 mg/mL. En muchos casos, la etapa más lenta o limitante de la velocidad en la secuencia es la disolución del fármaco. El ibuprofeno tiene una solubilidad muy baja en el jugo gástrico. Se mantiene en el tracto GI durante mucho tiempo y, por lo tanto, puede causar daño a las células de la mucosa gástrica. Cuando estos nuevos profármacos se administran por vía oral en una forma de dosificación tal como un comprimido, cápsula, solución o suspensión, se disolverán en el jugo gástrico inmediatamente. La carga positiva sobre los grupos amino de estos profármacos se unirá a la carga negativa sobre el grupo principal de fosfato de la membrana. Por lo tanto, la concentración local del exterior de la membrana será muy alta y facilitará el paso de estos profármacos desde una región de alta concentración a una región de baja concentración. Cuando estos profármacos entran en la membrana, la parte hidrófila empujará el profármaco dentro del citosol, una solución o suspensión acuosa concentrada semilíquida. Debido a la corta estancia en el tracto GI, los profármacos no causarán daño a las células mucosas gástricas.

40 Se midieron las velocidades de penetración de 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo.AcOH y ácido 2-(p-isobutilfenil) propiónico a través de la piel humana in vitro utilizando células Franz modificadas, que se aislaron a partir del tejido de la piel humana (360-400 μm de espesor) de las zonas anterior y posterior del muslo. El fluido receptor consistía en 10 mL de albúmina de suero bovino al 2% en solución salina normal y se agitó a 600 rpm. Se determinaron las cantidades acumulativas del ácido 2-(p-isobutilfenil) propiónico (ibuprofeno) y 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo.AcOH, que penetran la piel frente al tiempo por un método específico de cromatografía líquida de alto rendimiento. Los resultados utilizando un donante consistente en una suspensión al 30% del ácido 2-(p-isobutilfenil) propiónico (ibuprofeno) y 2-(p-isobutilfenil) propionato de etilo y una solución al 30% de 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo.AcOH en 2 mL de solución reguladora de fosfato (0.2 M) pH 7.4 se

muestran en la figura 1. Se calcularon valores de flujo aparente de 0.5 mg, 1 mg y 125 mg/cm²/h para ibuprofeno, 2-(p-isobutilfenil) propionato de etilo (el éster cargado normal no positivo del ácido 2-(p-isobutilfenil) propiónico), y 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo.AcOH. Los resultados sugieren que el profármaco, el 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo.AcOH se difunde a través de la piel humana ~250 veces más rápido que el ácido 2-(p-isobutilfenil) propiónico por sí mismo y ~125 veces más rápido que el 2-(p-isobutilfenil) propionato de etilo. El éster normal, 2-(p-isobutilfenil) propionato de etilo y ácido 2-(p-isobutilfenil) propiónico por sí mismo tienen velocidades de penetración muy similares (sólo 2 veces la diferencia). Los resultados sugieren que la carga positiva sobre el grupo dialquilaminoetilo tiene un papel muy importante en la etapa del fármaco a través de la membrana y la barrera de la piel. Otros profármacos de la "Estructura 1" general tienen velocidades de penetración muy altas y están muy próximos a los del 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo.AcOH.

Se compararon las velocidades in vivo de penetración del ácido 2-(p-isobutilfenil) propiónico (IBPP) y 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo.AcOH (DEAE-IBPP) a través de la piel de ratones sin pelo intactos. El donante consistía en ya sea una solución al 30% del ácido 2-(p-isobutilfenil) propiónico (IBPP) o 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo.AcOH (DEAE-IBPP) en 1 mL de isopropanol aplicado a 1 cm² en el dorso de los ratones sin pelo. Los niveles en plasma del ibuprofeno y 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo se determinaron por un método específico de cromatografía líquida de alto rendimiento. Los resultados (Figura 2) muestran que los niveles máximos de 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo se alcanzaron ~30 minutos después de la aplicación de los sistemas donantes. El ibuprofeno tarda 1-2 horas en alcanzar el nivel máximo del ibuprofeno cuando se toma por vía oral. Los máximos fueron de ~0.2 mg/mL para el ácido 2-(p-isobutilfenil) propiónico (ibuprofeno) o ~12 mg/mL para el 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo.AcOH (aproximadamente 60 veces de diferencia). ~12 mg/mL del ácido 2-(p-isobutilfenil) propiónico en el plasma es más de 30 veces superior al nivel en plasma del ácido 2-(p-isobutilfenil) propiónico para una analgesia eficaz y una actividad antiinflamatoria eficaz. Este es un resultado muy estimulante. Será muy fácil y rápido administrar niveles en plasma terapéuticamente eficaces del ácido 2-(p-isobutilfenil) propiónico al huésped mediante estos profármacos. Estos resultados sugieren que los profármacos se pueden administrar no sólo por vía oral, sino también por vía transdérmica para cualquier tipo de tratamiento médico. Las velocidades de penetración in vivo de otros profármacos de la "Estructura 1" general están próximas a las del 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo.AcOH.

Para comprobar la hemorragia gastroduodenal causada por fármacos, se administraron por vía oral a las ratas (dos grupos, cada grupo con 10 ratas) con 100 mg/kg del ibuprofeno o 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo.AcOH por día, durante 21 días. Se encontró un promedio de 4 mg de sangre fecal por gramo de heces en el grupo del ibuprofeno y ninguno en el grupo 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo.AcOH.

El ibuprofeno ha demostrado actividad antiinflamatoria, analgésica, antipirética y antirreumática. Un buen profármaco debe volver al fármaco por sí mismo en plasma. El grupo éster de dietilaminoetilo del 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo.AcOH puede ser escindido rápidamente por las enzimas en plasma humano in vitro y más del 90% del profármaco se cambia de nuevo a ibuprofeno. Debido a que el profármaco tiene una tasa de absorción mucho mejor, el profármaco tendrá más fuerza que el propio ibuprofeno en la misma dosificación. Se analizaron las actividades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias del 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo.AcOH utilizando ibuprofeno como comparación. Otros compuestos de la "Estructura 1" general se ensayaron por los mismos métodos y tienen resultados muy similares a los del 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo.AcOH.

Actividad analgésica: El tiempo de prolongación del umbral del dolor de una cola de ratón se determinó de acuerdo con el Método D'Amour-Smith (J. Pharmacol. Exp. Ther., 72, 74(1941)). A continuación, se administraron 200 mg/kg del ibuprofeno por vía oral y se administraron 200 mg/kg de 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo.AcOH, por vía oral y transdérmica, las colas de ratones se expusieron al calor y se determinó el tiempo de prolongación del umbral del dolor. Los resultados obtenidos se muestran en la figura 3. Los grupos administrados con 200 mg/kg de 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo.AcOH, por vía oral (C) y por vía transdérmica (D) mostraron una actividad analgésica más fuerte que el grupo administrado con 200 mg/kg del ibuprofeno.

Se contó el número de contorsiones que se produjeron cuando se administró a los ratones una solución del ácido acético por vía intraperitoneal y se calculó la tasa de inhibición basada en el grupo de control. 42 ratones se dividieron en 7 grupos (6 ratones cada uno). Se administró ibuprofeno (IBPP, 50 mg/kg y 100 mg) a los grupos B1 y B2 de ratones y se administró por vía oral 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo.AcOH (DEAE-IBPP, 50 mg y 100 mg/kg) a los grupos C1 y C2. Se adicionó por vía transdérmica a los grupos D1 y D2. El grupo A es el grupo de control. Los compuestos de ensayo se administraron a los ratones 30 minutos antes de que se administrara la solución del ácido acético. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Tasa de inhibición de las contorsiones por ibuprofeno y sus profármacos

| Grupo | A | B1 | B2 | C1 | C2 | D1 | D2 |
|-------|---|----|----|----|----|----|----|
| | | | | | | | |

ES 2 616 315 T3

| | | | | | | | |
|---------------------|------|------|------|------|------|------|-----|
| Dosis (mg/kg) | 0 | 50 | 100 | 50 | 100 | 50 | 100 |
| No. de contorsiones | 34.2 | 17.2 | 13.1 | 14.1 | 10.2 | 13.3 | 9.8 |
| % | - | 50 | 62 | 59 | 70 | 61 | 71 |

Los resultados muestran que el 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo.AcOH demuestra una mejor actividad analgésica que el ibuprofeno. Otros compuestos de la "Estructura 1" general muestran una actividad analgésica similar.

- 5 Actividad antipirética: Las ratas recibieron una suspensión de E. coli esterilizada como un pirógeno. Se dividieron 56 ratas en 7 grupos. El grupo de control es el grupo A. 2 horas más tarde, se administraron por vía oral ibuprofeno (IBPP, B1 para 100 mg/kg y B2 para 150 mg/kg) y 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo.AcOH (DEAE-IBPP, C1 para 100 mg/kg y C2 para 150 mg) y se administró por vía transdérmica y 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo.AcOH (DEAE-IBPP, D1 para 100 mg y D2 para 150 mg/kg). Las temperaturas corporales de las ratas se tomaron a intervalos de 90 minutos antes y después de la administración de los compuestos de ensayo. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Actividad antipirética del ibuprofeno y sus profármacos

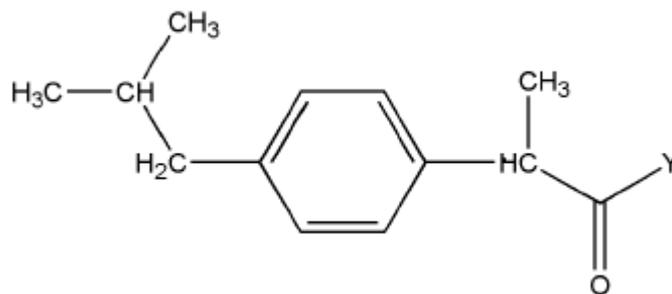
| Compuesto | t=0 min. | T=90 min. | T=180 min. | T=270 min. |
|---|------------|------------|------------|------------|
| Grupo de control (A) | 37.35±0.05 | 37.25±0.07 | 37.33±0.05 | 37.32±0.08 |
| IBPP (100 mg/kg, B1) | 37.25±0.06 | 36.83±0.05 | 36.80±0.08 | 36.78±0.07 |
| IBPP (150 mg/kg, B2) | 37.35±0.09 | 36.59±0.07 | 36.53±0.06 | 36.55±0.05 |
| DEAE-IBPP (100 mg/kg, C1, por vía oral) | 37.22±0.07 | 36.40±0.06 | 36.50±0.05 | 36.45±0.08 |
| DEAE-IBPP (150 mg/kg, C2, por vía oral) | 37.24±0.08 | 36.30±0.05 | 36.35±0.07 | 36.38±0.08 |
| DEAE-IBPP (100 mg/kg, D1, por vía transdérmica) | 37.27±0.06 | 36.30±0.06 | 36.35±0.08 | 36.31±0.07 |
| DEAE-IBPP (150 mg/kg, D2, vía transdérmica) | 37.26±0.05 | 36.25±0.05 | 36.30±0.07 | 36.20±0.05 |

- 15 Los resultados mostraron que el 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo.AcOH demostró actividad antipirética a dosis de 100 mg/kg y mejor que el ibuprofeno. Los resultados muestran que la administración transdérmica de 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo.AcOH es mejor que la administración oral. Otros compuestos de la "Estructura 1" general muestran una actividad antipirética similar.

- 20 Actividad antiinflamatoria: Se administraron por vía oral o transdérmica 50 mg/kg de 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo.AcOH a ratas y se administraron por vía oral 50 mg/kg del ibuprofeno. 60 minutos más tarde, se administró una solución de carragenina por vía subcutánea a las almohadillas de los pies de las ratas. El volumen de la pata trasera se midió cada hora después de la administración de la carragenina y se calculó la velocidad de aumento en el volumen de la pata y se designó como la tasa de hinchamiento (%). Los resultados obtenidos se muestran en la figura 4. Los resultados muestran que el 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo.AcOH por administración oral y administración transdérmica demostró una mejor actividad antiinflamatoria que la del ibuprofeno a 50 mg/kg por administración oral. Otros compuestos de la "Estructura 1" general muestran una actividad antiinflamatoria similar.

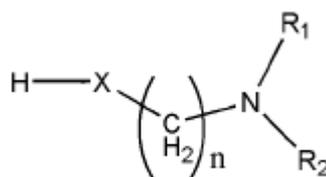
- 30 También se sabe que una dosis alta del ibuprofeno oral muestra una actividad antireactiva antiasmática por inhibición de la actividad de la ciclooxygenasa. Debido a su muy alta velocidad de penetración en la membrana, estos profármacos se pueden utilizar en el tratamiento del asma por pulverización en la boca o nariz del huésped. También se pueden utilizar para tratar el acné debido a sus propiedades antiinflamatorias.

Los compuestos de la fórmula general (1) "Estructura 1" indicados anteriormente se pueden preparar a partir del ibuprofeno o de derivados funcionales del ibuprofeno, por ejemplo, haluros del ácido o anhídridos mixtos de la fórmula general (2) "Estructura 2".



Estructura 2

En la Estructura 2, Y representa halógeno, alcoxicarbonilo o ariloxi-carbonilo sustituido, mediante la reacción con los compuestos de la fórmula general (3) "Estructura 3".



Estructura 3

- 5 en la Estructura 3, R₁ representa H, uno cualquiera de los residuos alquilo, alquiloxi, alquenilo, o alquinilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, o residuos arilo; R₂ representa H, uno cualquiera de los residuos alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, o residuos arilo; X representa S; y n=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.
- 10 Los compuestos de la fórmula general (1) "Estructura 1" indicados anteriormente se pueden preparar a partir de ibuprofeno, mediante la reacción con los compuestos de la fórmula general (3) "Estructura 3" utilizando reactivos de acoplamiento, tales como N,N'-Diciclohexilcarbodiimida, N,N'-Diisopropilcarbodiimida, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris (dimetilamino) fosfonio, et al.
- 15 La presente invención se refiere a preparaciones farmacéuticas que comprenden profármacos del ibuprofeno de la "Estructura 1" general además de los auxiliares y excipientes usuales, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas o soluciones para administración oral y en forma de soluciones, loción, ungüento, emulsión o gel para administración transdérmica. Los nuevos compuestos activos de la "Estructura 1" general se pueden combinar con vitaminas tales como A, B, C o E o beta-caroteno, u otros productos farmacéuticos, tales como ácido fólico, etc. para uso en el tratamiento de cualquier condición que se puede tratar con ibuprofeno en humanos o animales.
- 20 También se sabe que el ibuprofeno muestra una actividad antirreactiva antiasmática por inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa. Debido a su muy alta velocidad de penetración en la membrana, estos profármacos se pueden utilizar en el tratamiento del asma por pulverización en la boca o nariz del huésped.
- También se pueden utilizar para tratar el acné y otros trastornos de la piel debido a sus propiedades antiinflamatorias. Se pueden utilizar también para el tratamiento y la prevención de la disfunción endotelial también.
- 25 Estos profármacos son sales neutras solubles en agua y pueden ser tolerados muy bien por el ojo. Pueden ser utilizados para tratar enfermedades oculares inflamatorias, para tratar el dolor ocular después de la cirugía corneal, para tratar el glaucoma o para tratar las condiciones inflamatorias y/o dolorosas del oído (otitis).
- 30 Los sistemas de aplicación terapéutica transdérmica de los compuestos de la "Estructura 1" general o una composición que comprende al menos un compuesto de la "Estructura 1" general, como ingrediente activo, se pueden utilizar para tratar cualquier condición que se puede tratar con ibuprofeno en humanos o animales. Estos sistemas pueden ser un vendaje o un parche que comprende una capa de matriz que contiene una sustancia activa y una capa de respaldo impermeable. El sistema más preferible es un depósito de sustancia activa, que tiene un fondo permeable hacia la piel. Al controlar la velocidad de liberación, este sistema permite que el ibuprofeno alcance

niveles terapéuticos en sangre constantemente óptimos para aumentar la eficacia y reducir los efectos secundarios del ibuprofeno. Estos sistemas se pueden usar en la muñeca, tobillo, brazo, pierna, o cualquier parte del cuerpo.

Efectos beneficiosos

5 Estos profármacos del ibuprofeno tienen una porción lipófila y una porción hidrófila (los grupos amina que existen en la forma protonada a pH fisiológico). Los grupos amino cargados positivamente de estos profármacos tienen dos ventajas principales. En primer lugar, aumenta en gran medida la solubilidad de los fármacos; cuando estos nuevos profármacos se administran por vía oral en una forma de dosificación tal como un comprimido, cápsula, solución o suspensión, se disolverán en el jugo gástrico inmediatamente. En segundo lugar, la carga positiva sobre el grupo amino de estos profármacos se unirá a la carga negativa en el grupo principal de fosfato de la membrana. Por lo tanto, la concentración local fuera de la membrana será muy alta y facilitará el paso de estos profármacos desde una región de alta concentración a una región de baja concentración. Cuando estos profármacos entran en la membrana, la parte hidrófila empujará los profármacos en el citosol, una solución o suspensión acuosa concentrada semilíquida. Debido a la corta estancia en el tracto GI, los profármacos no causarán daño a las células mucosas gástricas. Los resultados del experimento muestran que más del 90% del profármaco se cambió de nuevo al fármaco en sí. Los profármacos tienen una tasa de absorción mucho mejor y, por lo tanto, los profármacos tendrán una mejor resistencia que el propio ibuprofeno en la misma dosificación. Los resultados del experimento sugieren que el profármaco, 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo.AcOH, difunde a través de la piel humana ~250 veces más rápido que el propio ibuprofeno y ~125 veces más rápido que el 2-(p-isobutilfenil) propionato de etilo. Las velocidades de penetración in vivo del 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo.AcOH a través de la piel de ratones sin pelo intactos eran muy altas. Toma 1-2 horas para que los comprimidos del ibuprofeno alcancen el nivel máximo del ibuprofeno en plasma cuando se toma por vía oral, pero el 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo.AcOH sólo tomó aproximadamente 30 minutos para alcanzar el nivel máximo del ibuprofeno en plasma. El resultado más estimulante es que los profármacos se pueden administrar no sólo por vía oral, sino también por vía transdérmica para cualquier tipo de tratamiento médico y deben evitar la mayoría de los efectos secundarios del ibuprofeno, especialmente trastornos GI tales como dispepsia, hemorragia gastroduodenal, ulceraciones gástricas, y gastritis. Otro gran beneficio de la administración transdérmica de estos profármacos es que administrar la medicación, especialmente a los niños, será mucho más fácil.

Descripción de los dibujos

30 Figura 1: Cantidades acumulativas del ácido 2-(p-isobutilfenil) propiónico (IBPP), 2-(p-isobutilfenil) propionato de etilo (E-IBPP), y 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo.AcOH (DEAE-IBPP) que atraviesa el tejido de piel humana aislada en células Franz (n=5). IBPP y E-IBPP se aplicaron como una suspensión al 30%. Se aplicó DEAE-IBPP como solución al 30%. En cada caso, el vehículo fue solución reguladora de fosfato pH 7.4 (0.2 M).

35 Figura 2: Niveles en plasma totales del ácido 2-(p-isobutilfenil) propiónico (IBPP) después de la aplicación tópica de 1 ml de una solución al 30% del ácido 2-(p-isobutilfenil) propiónico (IBPP) o 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo.AcOH (DEAE-IBPP) a la espalda de ratones sin pelo (n=5).

Figura 3: El tiempo de prolongación del umbral de dolor de colas de ratones después de administrar 200 mg/kg del ibuprofeno (B) por vía oral, 200 mg/kg de 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo.AcOH (C) y por vía transdérmica (D). A es el grupo de control.

40 Figura 4. La tasa de hinchamiento (%) después de una inyección de carragenina. 1 hora antes de la inyección de carragenina, se administraron por vía oral 50 mg/kg del ibuprofeno (B), 50 mg/kg de 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo.AcOH (C), y por vía transdérmica (D). A es el grupo de control.

45 Estructura 1: R₁ representa H, uno cualquiera de los residuos alquilo, alquiloxi, alqueniilo, o alquinilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, o residuos arilo; R₂ representa H, uno cualquiera de los residuos alquilo, alquiloxi, alqueniilo o alquinilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, o residuos arilo; R₃ representa H; X representa S; A-representa cualquier ion negativo; y n= 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

Mejor modo

Comparativo: Preparación de 2-(p-isobutilfenil) propionato de dietilaminoetilo.AcOH

50 Se disolvieron 22.5 g (0.1 mol) de cloruro de 2-(p-isobutilfenil) propionilo en 100 mL de cloroformo. La mezcla se enfrió a 0°C. Se adicionaron 15 mL de trietilamina y 11.7 g de dietilaminoetanol en la mezcla de reacción. La mezcla se agita durante 3 horas a RT. El producto secundario sólido se separó por filtración y se lavó con cloroformo (3 x 30 mL). Se adicionan 6 g del ácido acético a la solución de cloroformo con agitación. La solución orgánica se evaporó. Después de secar, se obtuvieron 35 g del producto deseado (92%). Producto higroscópico; Solubilidad en agua: 400 mg/mL; Análisis elemental: C₂₁H₃₅NO₄; MW: 365.51. % calculado C: 69.01; H: 9.65; N: 3.83; O: 17.51; % encontrado C: 68.98; H: 9.68; N:3.82; O: 17.52. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ: 1.10 (d, 6H), 1.52 (d, 3H), 1.56 (t, 6H), 2.21 (s,

3H), 2.22 (m, 1H); 2.51 (d, 2H), 3.28 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 4.52 (t, 2H), 6.8 (b, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.07 (d, 2H).

Modo de la invención

Comparativo: de 2-(p-isobutilfenil) propionato de dimetilaminoetilo.AcOH

- 5 Se disolvieron 22.5 g (0.1 mol) de cloruro de 2-(p-isobutilfenil) propionilo en 100 mL de cloroformo. La mezcla se enfrió a 0°C. Se adicionaron 15 mL de trietilamina y 8.9 g de dimetilaminoetanol en la mezcla de reacción. La mezcla se agita durante 3 horas a RT. Se adicionan 6 g del ácido acético en la mezcla de reacción con agitación. El producto secundario sólido se separó por filtración y se lavó con cloroformo (3 x 30 mL). La solución orgánica se evaporó. Después de secar, se obtuvieron 31 g del producto deseado (92%). Producto higroscópico; Solubilidad en agua: 400 mg/mL; Análisis elemental: C₁₉H₃₁NO₄; MW: 337.45. % calculado C: 67.63; H: 9.26; N: 4.15; O: 18.96; % encontrado C: 67.60; H: 7.28; N: 4.14; O: 18.98. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ: 1.01 (d, 6H), 1.52 (d, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.22 (m, 1H); 2.51 (d, 2H), 2.90 (s, 6H), 3.52 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 4.52 (t, 2H), 6.8 (b, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.07 (d, 2H).

Preparación de S-dimetilaminoetil 2-(p-isobutilfenil)tiopropionato.AcOH

- 15 Se disolvieron 22.5 g (0.1 mol) de cloruro de 2-(p-isobutilfenil) propionilo en 100 mL de cloroformo. La mezcla se enfrió a 0°C. Se adicionaron 15 mL de trietilamina y 9.3 g de dimetilaminoetilmercaptano en la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 3 horas a RT. Se adicionaron 6 g del ácido acético en la mezcla de reacción con agitación. El producto secundario sólido se separó por filtración y se lavó con cloroformo (3 x 30 mL). La solución orgánica se evaporó. Después del secado, se obtuvieron 32 g del producto deseado (90.5%). Producto higroscópico; Solubilidad en agua: 300 mg/mL; Análisis elemental: C₁₉H₃₁NO₃S; MW: 353.52. % calculado C: 64.55; H: 8.84; N: 3.96; O: 13.58; S: 9.07; % encontrado C: 64.52; H: 8.86; N: 3.95; O: 13.62; S: 9.05. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ: 1.01 (d, 6H), 1.52 (d, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.22 (m, 1H); 2.50 (d, 2H), 2.90 (s, 6H), 3.31 (t, 2H), 3.81 (t, 1H), 3.91 (t, 2H), 6.8 (b, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.07 (d, 2H).

Comparativo: Preparación de N-dimetilaminoetil 2-(p-isobutilfenil)propionamida.AcOH

- 25 Se disolvieron 22.5 g (0.1 mol) de cloruro de 2-(p-isobutilfenil) propionilo en 100 mL de cloroformo. La mezcla se enfrió a 0°C. Se adicionaron 15 mL de trietilamina y 8.9 g de dimetilaminoetilamina en la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 3 horas a RT. Se adicionaron 6 g del ácido acético en la mezcla de reacción con agitación. El producto secundario sólido se separó por filtración y se lavó con cloroformo (3 x 30 mL). La solución orgánica se evaporó. Después del secado, se obtuvieron 30 g del producto deseado (89.1%). Producto higroscópico; Solubilidad en agua: 300 mg/mL; Análisis elemental: C₁₉H₃₂N₂O₃; MW: 336.47. % calculado C: 67.82; H: 9.59; N: 8.33; O: 14.27; % encontrado C: 67.80; H: 9.61; N: 8.31; O: 14.26. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ: 1.01 (d, 6H), 1.52 (d, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.22 (m, 1H); 2.50 (d, 2H), 2.90 (s, 6H), 3.50(t, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.89 (m, 1H), 6.8 (b, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.8 (b, 1H).

Preparación de S-dietilaminoetil 2-(p-isobutilfenil)tiopropionato.AcOH

- 35 Se disolvieron 20.6 g (0.1 mol) del ácido 2-(p-isobutilfenil) propiónico en 100 mL de diclorometano (DCM). La mezcla se enfrió a 0°C. Se adicionaron 20.6 g de 1,3-diciclohexilcarbodiimida en la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C. Se adicionaron 13.4 g (0.1 mol) de dietilaminoetilmercaptano en la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 3 h a RT. Se adicionaron 6 g del ácido acético en la mezcla de reacción con agitación. El producto secundario sólido se separó por filtración y se lavó con cloroformo (3 x 50 mL). La solución orgánica se evaporó. Después de secar, se obtuvieron 34 g del producto deseado (89.1%). Producto higroscópico; Solubilidad en agua: 300 mg/mL; Análisis elemental: C₂₁H₃₅NO₃S; MW: 381.57. % calculado C: 66.10; H: 9.25; N: 3.67; O: 12.58; S: 8.40; % encontrado C: 66.07; H: 9.29; N: 3.66; O: 12.60; S: 8.38. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ: 1.01 (d, 6H), 1.52 (d, 3H), 1.56 (t, 6H) 2.20 (s, 3H), 2.22 (m, 1H); 2.50 (d, 2H), 3.26 (m, 4H), 3.31 (t, 2H), 3.81 (t, 1H), 3.91 (t, 2H), 6.8 (b, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.07 (d, 2H).

- 45 Comparativo: Preparación de N-dimetilaminopropil 2-(p-isobutilfenil)propionamida.AcOH

Se disolvieron 20.6 g (0.1 mol) del ácido 2-(p-isobutilfenil) propiónico en 100 mL de acetonitrilo. Se adicionaron en la mezcla de reacción 32.1 g de tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y 30 mL de trietilamina. Se adicionaron 13.1 g de dimetilaminopropilamina en la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 3 horas a RT. Los solventes se evaporaron. Se adicionaron 250 mL de acetato de etilo en la mezcla de reacción y la mezcla se lavó con agua (3 x 100 mL). La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio se separó por filtración. Se adicionaron 6 g del ácido acético en la mezcla de reacción con agitación. se adicionó hexano (200 mL). El producto sólido se recogió por filtración. Después de secar, se obtuvieron 32 g del producto deseado (91.2%). Producto higroscópico; Solubilidad en agua: 320 mg/mL; Análisis elemental: C₂₀H₃₄N₂O₃; MW: 350.5. % calculado C: 68.54; H: 9.78; N: 7.99; O: 13.69; % encontrado C: 68.51; H: 9.80; N: 7.98; O: 13.71. ¹H-

ES 2 616 315 T3

NMR (400 MHz, CDCl₃): δ: 1.01 (d, 6H), 1.52 (d, 3H), 1.98 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.22 (m, 1H); 2.50 (d, 2H), 2.90 (s, 6H), 3.20(m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 6.8 (b, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.8 (b, 1H).

Comparativo: Preparación de 2-(p-isobutilfenil)propionato de dipropilaminoetilo.AcOH

- 5 Se suspendieron 22.3 g (0.1 mol) de 2-(p-isobutilfenil) propionato de sodio en 180 mL de cloroformo. Se adicionaron 28.8 g (0.1 mol) de bromuro de dipropilaminoetilo HBr en la mezcla y la mezcla se agitó durante 5 horas a RT. Se adicionaron 8.2 g (0.1 mol) de acetato de sodio en la mezcla de reacción con agitación. La mezcla se agita durante 2 horas. El sólido se separó por filtración y se lavó con cloroformo (3 x 50 mL). La solución se concentra a vacío hasta 100 mL. A continuación, se adicionaron 300 mL de hexano a la solución. El producto sólido se recogió por filtración y se lavó con hexano (3 x 100 mL). Después de secar, se obtuvieron 35 g del producto deseado (88.9%). Producto higroscópico; Solubilidad en agua: 300 mg/mL; Análisis elemental: C₂₃H₃₉NO₄; MW: 393.56. % calculado C: 70.19; H: 9.99; N: 3.56; O: 16.26; % encontrado C: 70.14; H: 10.03; N: 3.55; O: 16.28. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ: 0.96 (d, 6H), δ: 1.10 (d, 6H), 1.52 (d, 3H), 1.77 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.22 (m, 1H); 2.51 (d, 2H), 3.24 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 4.52 (t, 2H), 6.8 (b, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.07 (d, 2H).

Comparativo: Preparación de 2-(p-isobutilfenil)propionato de dipropilaminoetilo.AcOH

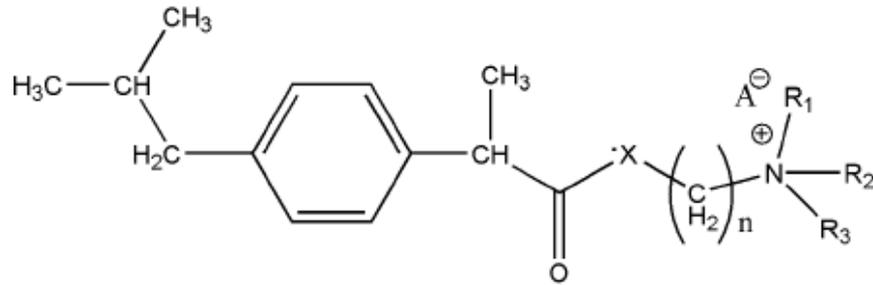
- 15 Se suspendieron 60 g de trietilamina unida a polímero (3 mmol/g, malla 100-200) en 180 mL de cloroformo. Se adicionaron 20.6 g (0.1 mol) del ácido 2-(p-isobutilfenil) propiónico a la mezcla con agitación. Se adicionaron 43 g (0.15 mol) de bromuro de dipropilaminoetilo.HBr a la mezcla y la mezcla se agitó durante 5 horas a RT. El polímero se separó por filtración y se lavó con tetrahidrofurano (3 x 50 mL). Se adicionaron 8.2 g (0.1 mol) de acetato de sodio en la mezcla de reacción con agitación. La mezcla se agitó durante 2 h. El sólido se separó por filtración y se lavó con cloroformo (3 x 50 mL). La solución se concentró a vacío hasta 100 mL. A continuación, se adicionaron 300 mL de hexano a la solución. El producto sólido se recogió por filtración y se lavó con hexano (3 x 100 mL). Después de secar, se obtuvieron 36 g del producto deseado (91.5%). Producto higroscópico; Solubilidad en agua: 350 mg/mL; Análisis elemental: C₂₃H₃₉NO₄; MW: 393.56. % calculado C: 70.19; H: 9.99; N: 3.56; O: 16.26; % encontrado C: 70.14; H: 10.03; N: 3.55; O: 16.28. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ: 0.96 (d, 6H), δ: 1.10 (d, 6H), 1.52 (d, 3H), 1.77 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.22 (m, 1H); 2.51 (d, 2H), 3.24 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 4.52 (t, 2H), 6.8 (b, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.07 (d, 2H).

Aplicabilidad Industrial

- Los profármacos de la fórmula general (1) "Estructura 1" son superiores al ibuprofeno. Se pueden utilizar medicinalmente en el tratamiento de cualquier condición que se puede tratar con ibuprofeno en humanos o animales. Pueden ser utilizados para el alivio de signos y síntomas de artritis reumatoide y osteoartritis, la reducción de la fiebre y el tratamiento de la dismenorrea. Se utilizan solos o como complemento en el tratamiento del síndrome de Bartter y uveítis crónica, tanto anterior como posterior. También se utilizan en la hemorragia uterina asociada con IUD y profilácticamente para reducir la gravedad de las náuseas y prevenir el vómito inducido por radiación en pacientes que reciben irradiación pélvica. También se prescriben para la neuropatía diabética y dolores de cabeza de migraña aguda y se utilizan en la artropatía hemofílica. También se utilizan en el tratamiento de la pérdida ósea, la prevención o el tratamiento de las quemaduras solares. Pueden ser utilizados en la prevención del cáncer. Debido a su muy alta velocidad de penetración en la membrana, estos profármacos se pueden utilizar en el tratamiento del asma por inhalación a un huésped. Se pueden utilizar para tratar el acné debido a sus propiedades antiinflamatorias. Estos profármacos son sales neutras solubles en agua y pueden ser tolerados muy bien por el ojo. Pueden ser utilizados para tratar enfermedades oculares inflamatorias, para tratar el dolor ocular después de la cirugía corneal, para tratar el glaucoma o para tratar condiciones inflamatorias y/o dolorosas del oído (otitis).

Reivindicaciones

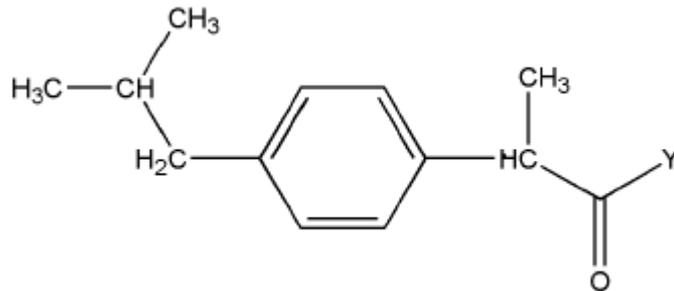
1. Compuestos de estructura 1



Estructura 1

5 En la Estructura 1, R₁ representa H, uno cualquiera de los residuos alquilo, alquiloxi, alqueniilo, o alquiniilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, o residuos arilo; R₂ representa H, uno cualquiera de los residuos alquilo, alquiloxi, alqueniilo o alquiniilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, o residuos arilo; R₃ representa H; X representa S; A⁻ representa cualquier ion negativo; y n= 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

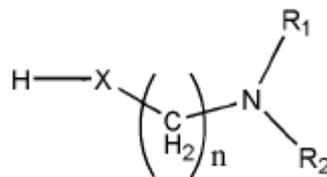
2. Proceso para la preparación de compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde se hacen reaccionar haluros del ácido o anhídridos mixtos de Estructura 2 con los compuestos de Estructura 3, en donde



Estructura 2

10

en la Estructura 2, Y representa halógeno, alcóxicarbonilo o ariloxi-carbonilo sustituido, y en donde

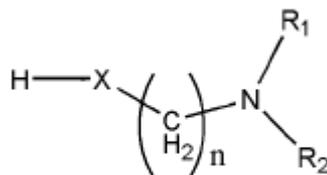


Estructura 3

15

en la Estructura 3, R₁ representa H, uno cualquiera de los residuos alquilo, alquiloxi, alqueniilo, o alquiniilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, o residuos arilo; R₂ representa H, uno cualquiera de los residuos alquilo, alquiloxi, alqueniilo o alquiniilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, o residuos arilo; X representa S; y n=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

3. Proceso para la preparación de compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los compuestos se preparan a partir del ibuprofeno mediante la reacción con los compuestos de Estructura 3, utilizando reactivos de acoplamiento, en donde

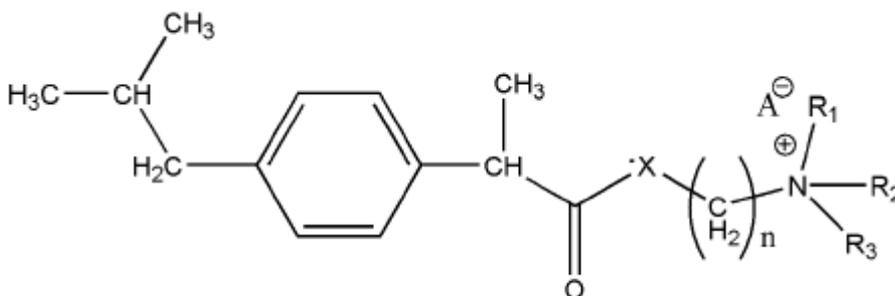


Estructura 3

en la Estructura 3, R₁ representa H, uno cualquiera de los residuos alquilo, alquiloxi, alquenilo, o alquinilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, o residuos arilo; R₂ representa H, uno cualquiera de los residuos alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, o residuos arilo; X representa S; y n=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, y el reactivo de acoplamiento se selecciona entre N,N'-Diciclohexilcarbodiimida, N, N'-Diisopropilcarbodiimida, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris (dimetilamino)fosfonio.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una composición que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, como ingrediente activo para uso en el tratamiento de cualquier condición que se puede tratar con ibuprofeno en humanos o animales, en donde el compuesto o composición se administra por vía oral, Las condiciones que se pueden tratar con ibuprofeno se seleccionan del grupo que incluye dolor de muelas, dolor de cabeza, dolor de cabeza de migraña aguda, dolor de artritis, dolor inflamatorio, dismenorrea, fiebre, cáncer, síndrome de Bartter, uveítis crónica anterior y posterior, hemorragia uterina asociada con IUD, náuseas, vómitos inducidos por radiación, neuropatía diabética, artropatía hemofílica, pérdida ósea y quemaduras solares.

5. Compuestos de Estructura 1



Estructura 1

En la Estructura 1, R₁ representa H, uno cualquiera de los residuos alquilo, alquiloxi, alquenilo, o alquinilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, o residuos arilo; R₂ representa H, uno cualquiera de los residuos alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, o residuos arilo; R₃ representa H; X representa O o S; A⁻ representa cualquier ion negativo; y n= 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, o una composición que comprende al menos un compuesto de Estructura 1 como un ingrediente activo para uso en el tratamiento de cualquier condición que se puede tratar con ibuprofeno en humanos o animales, en donde el compuesto o composición se administra vía transdérmica, en donde las condiciones que se puede tratar con ibuprofeno se seleccionan del grupo que incluye dolor de muelas, dolor de cabeza, dolor de cabeza de migraña aguda, dolor de artritis, dolor inflamatorio, dismenorrea, fiebre, cáncer, síndrome de Bartter, uveítis crónica anterior y posterior, hemorragia uterina asociada con IUD, náuseas, vómitos inducidos por radiación, neuropatía diabética, artropatía hemofílica, pérdida ósea y quemaduras solares.

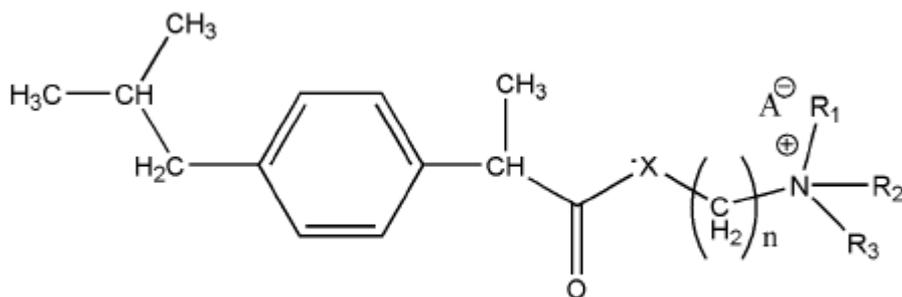
6. El compuesto o composición para uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el compuesto o composición está en forma de una solución, pulverización, loción, ungüento, emulsión o gel y se administra por vía transdérmica a cualquier parte del cuerpo para administrar niveles en plasma terapéuticamente eficaces.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una composición que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, como un ingrediente activo para uso en el tratamiento del dolor, en donde el compuesto o composición se administra por vía tópica a la zona inflamada en una cantidad terapéuticamente eficaz.

8. El compuesto o composición para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el dolor es dolor de cabeza, dolor de muelas y dolor muscular, y artritis y otro dolor inflamatorio.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una composición que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 como un ingrediente activo para uso en el tratamiento de acné, quemaduras solares u otros trastornos cutáneos, y donde el compuesto o composición está en forma de una solución, aerosol, loción, ungüento, emulsión o gel.

10. Compuestos de estructura 1



Estructura 1

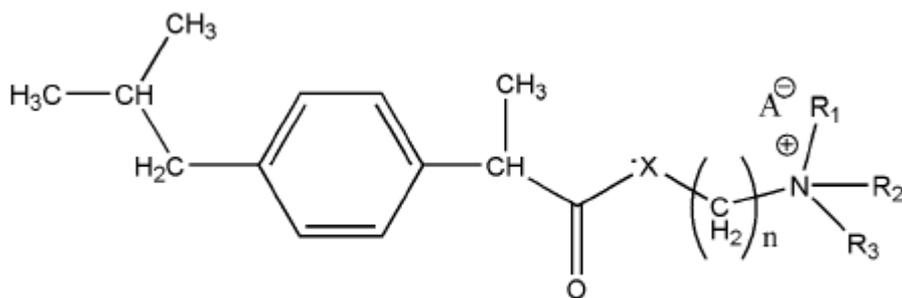
10 En la Estructura 1, R₁ representa H, uno cualquiera de los residuos alquilo, alquiloxi, alquenoilo, o alquiniilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, o residuos arilo; R₂ representa H, uno cualquiera de los residuos alquilo, alquiloxi, alquenoilo o alquiniilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, o residuos arilo; R₃ representa H; X representa O o S; A⁻ representa cualquier ion negativo; y n= 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, o una composición que comprende al menos un compuesto de Estructura 1, como un ingrediente activo para uso en el tratamiento de acné, quemaduras solares u otros trastornos de la piel, en donde el compuesto o composición está en forma de una solución, pulverización, loción, ungüento, emulsión o gel, y en donde compuesto o composición se administra vía transdérmica.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una composición que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, como ingrediente activo para uso en el tratamiento del asma, en donde el compuesto o composición se administra por pulverización a través de la boca o nariz u otras partes del cuerpo.

20 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una composición que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, como ingrediente activo para uso en el tratamiento de cualquier enfermedad inflamatoria ocular, dolor ocular después de cirugía corneal, glaucoma o condiciones de dolor y/o inflamatorias en humanos o animales.

25 13. El compuesto o composición para uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la condición de dolor y/o inflamatoria del oído es la otitis.

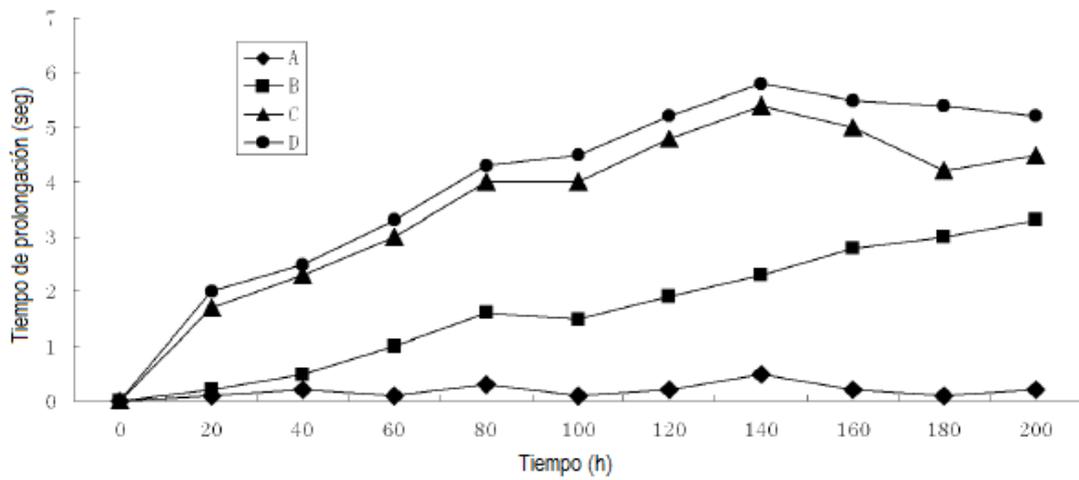
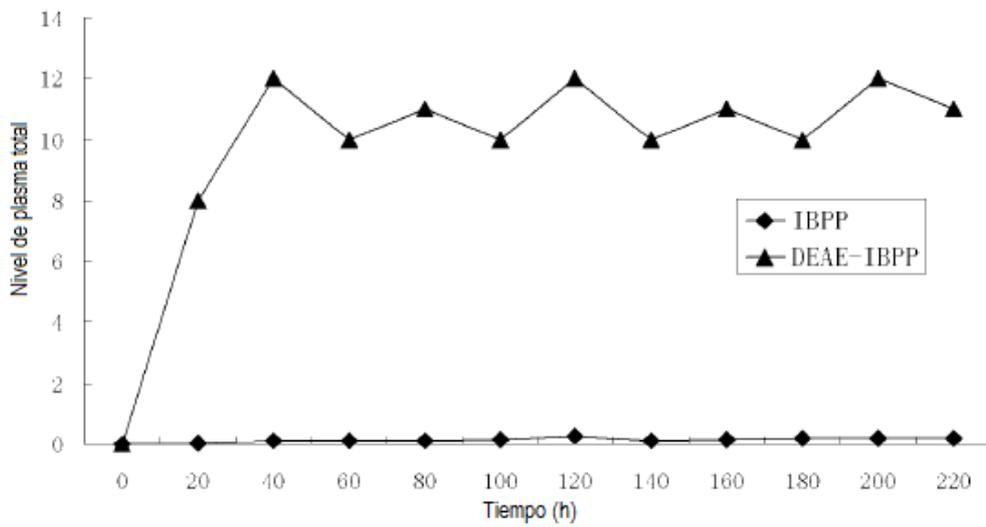
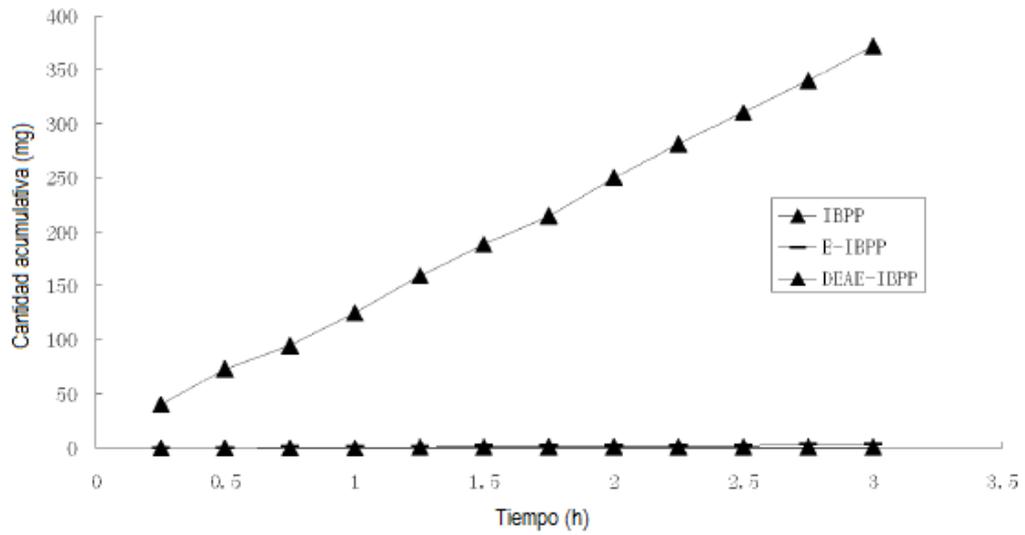
14. Sistemas de aplicación terapéutica transdérmica de compuestos de Estructura 1

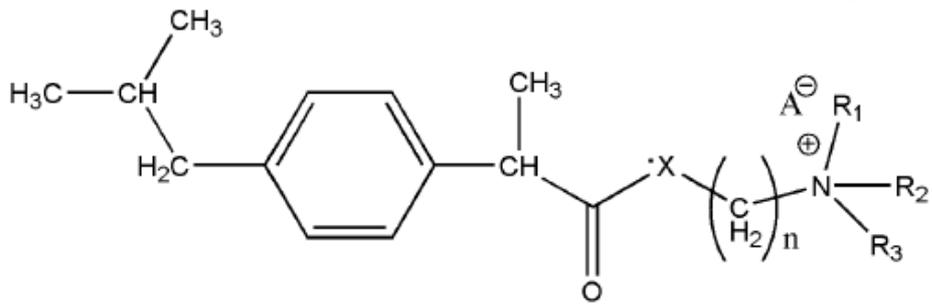
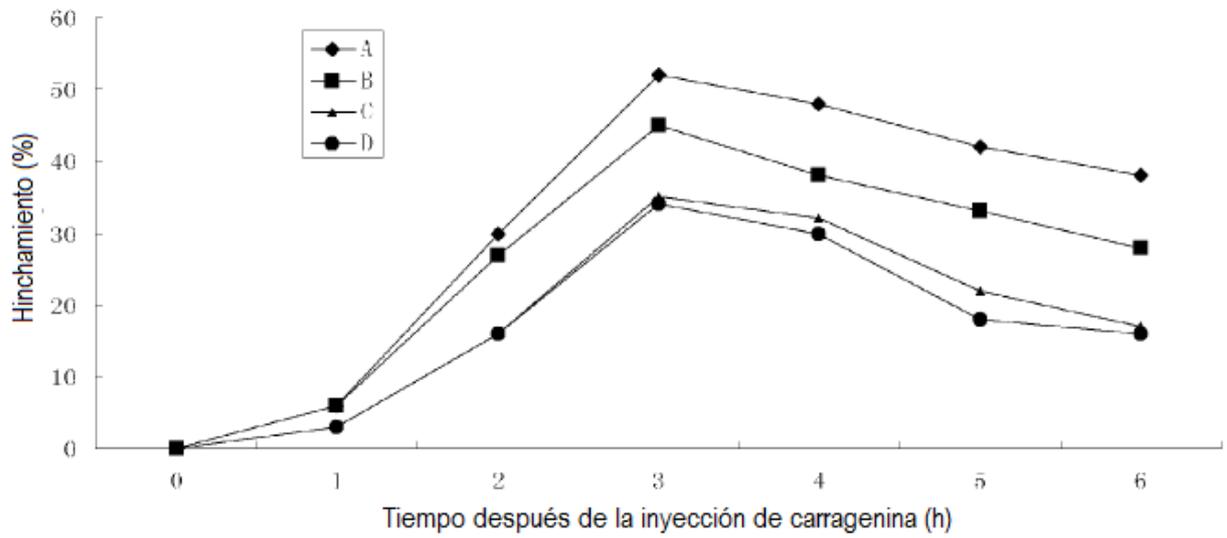


Estructura 1

En la Estructura 1, R₁ representa H, uno cualquiera de los residuos alquilo, alquiloxi, alquenoilo, o alquiniilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, o residuos arilo; R₂ representa H, uno cualquiera de los residuos alquilo, alquiloxi,

- alquenilo o alquinilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, o residuos arilo; R₃ representa H; X representa O o S; A- representa cualquier ion negativo; y n= 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, o una composición que comprende al menos un compuesto de estructura 1, como un ingrediente activo para uso en el tratamiento de cualquier condición que se puede tratar con ibuprofeno en humanos o animales, en donde los sistemas de aplicación terapéutica transdérmica permiten que el ibuprofeno alcance niveles en sangre terapéuticos constantemente óptimos para aumentar la eficacia y reducir los efectos secundarios del ibuprofeno en donde las condiciones que se puede tratar con ibuprofeno se seleccionan del grupo que incluye dolor de muelas, dolor de cabeza, dolor de cabeza de migraña aguda, dolor de artritis, dolor inflamatorio, dismenorrea, fiebre, cáncer, síndrome de Bartter, uveítis crónica anterior y posterior, hemorragia uterina asociada con IUD, náuseas, vómitos inducidos por radiación, neuropatía diabética, artropatía hemofílica, pérdida ósea, y quemaduras solares.
- 5
- 10
15. Los sistemas de aplicación terapéutica transdérmica de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizados porque estos sistemas son un vendaje o un parche que comprende una capa de matriz que contiene una sustancia activa y una capa de respaldo impermeable.
- 15
16. Los sistemas de aplicación terapéutica transdérmica de acuerdo con las reivindicaciones 14-15, caracterizados porque el sistema tiene un depósito de sustancia activa, que tiene un fondo permeable enfrentado a la piel.





Estructura 1