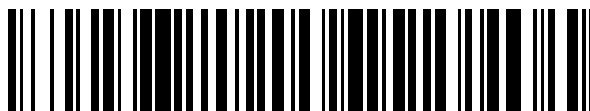


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 560**

51 Int. Cl.:

C07C 233/63 (2006.01)

A61K 31/223 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.04.2011** **PCT/GB2011/000520**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.12.2016** **WO2012076831**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2011** **E 11715726 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016** **EP 2649046**

54 Título: **Éster isopropílico del ácido [((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-acético y compuestos relacionados y su uso en terapia**

30 Prioridad:

06.12.2010 US 928184

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

21.06.2017

73 Titular/es:

AXALBION SA (100.0%)
c/o Fondation EPFL, Innovation Park Bâtiment C,
1015 Lausanne, CH

72 Inventor/es:

WEI, EDWARD TAK

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 618 560 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

Éster isopropílico del ácido [((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-acético y compuestos relacionados y su uso en terapia

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere en general al campo de los agentes refrescantes y la terapia médica. Más en particular, la presente invención se refiere a un agente anti-nociceptivo, el éster isopropílico del ácido [((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-acético, que es potente y de acción prolongada y refresca de forma selectiva los tejidos epiteliales no queratinizados, en comparación con los tejidos epiteliales queratinizados, y es útil, por ejemplo, para el tratamiento (por ejemplo, el alivio de los síntomas, la mejora) del malestar sensorial de tejido epitelial estratificado no queratinizado (EENQ); y así, para el tratamiento de: molestia sensorial de una superficie ocular, el párpado, el margen de un párpado, la parte anterior de un globo ocular, la conjuntiva, el sistema lagrimal, una película pre-corneal, o la córnea, un recubrimiento de la cavidad oral, una porción interna de los labios, una superficie de la faringe, una superficie del esófago, o una superficie anogenital; molestias en los ojos, por ejemplo, causadas por el uso prolongado de lentes de contacto, por la tensión ocular y/o la fatiga, por los contaminantes del aire, por la exposición excesiva al sol, por conjuntivitis, por síndrome del ojo seco; malestar sensorial asociado a mucositis oral; estrechamiento de las vías respiratorias (por ejemplo, la laringe, la tráquea y/o los bronquios), molestias en las vías respiratorias (por ejemplo, la laringe, la tráquea y/o los bronquios), asfixia, tos y/o disnea, por ejemplo, asociada al asma y/o enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC).

Antecedentes

En el presente documento se citan una serie de publicaciones con el fin de describir y divulgar con más detalle la invención y el estado de la técnica a la que pertenece la invención.

A lo largo de esta memoria descriptiva, incluyendo las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera otra cosa, la palabra "comprender", y variaciones tales como "comprende" y "que comprende", se entenderá que implican la inclusión de un número entero o una etapa o un grupo de números enteros o etapas pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

Hay que señalar que, tal como se utiliza en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un vehículo farmacéutico" incluye mezclas de dos o más de dichos vehículos, y similares.

Los intervalos a menudo se expresan en este documento como de "aproximadamente" un valor particular y/o a "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa dicho intervalo, otra realización incluye desde un valor particular y/o al otro valor particular. Del mismo modo, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente" se entenderá que el valor particular forma otra realización.

Nocicepción

La nocicepción puede definirse como los procesos neurales de codificación y procesamiento de estímulos nocivos. De particular interés son los fármacos anti-nociceptivos que actúan periféricamente. Por "anti-nociceptivo", se quiere decir que el medicamento suprime la percepción psíquica y fisiológica de los estímulos nocivos. Por "periféricamente", se quiere decir que el sitio primario de la acción del fármaco se encuentra fuera del sistema nervioso central, es decir, fuera del cerebro y la médula espinal.

Actualmente existen dos clases principales de fármacos anti-nociceptivos que actúan periféricamente para atenuar la transmisión de señales nociceptivas (nocivas) en el sistema nervioso central. Una clase son los anestésicos locales, tales como la procaína y la lidocaína, que actúan sobre las fibras nerviosas periféricas para inhibir la conducción nerviosa de señales nociceptivas hacia el sistema nervioso central. Otra clase son agentes tales como la aspirina y el ibuprofeno que inhiben la síntesis de ciertas prostaglandinas. Estas prostaglandinas, cuando se liberan por los tejidos durante la lesión o la inflamación, reducen el umbral de disparo de las fibras nerviosas sensoriales que responden a estímulos nocivos. Sin embargo, otra clase de fármacos anti-nociceptivos es la de los analgésicos narcóticos, que no suprimen el dolor a través de acciones periféricas, sino que actúan directamente sobre los elementos neuronales en el cerebro y la médula espinal.

El dolor, definido por Sir Charles Sherrington como "el complemento psíquico de un reflejo de protección imprescindible", se activa mediante el aumento de la secreción de las fibras sensoriales no mielinizadas de pequeño diámetro denominadas fibras C polimodales. El dolor se clasifica como nociceptivo o neuropático. El dolor nociceptivo es causado por lesión de las células y el dolor neuropático es causado por daño a las fibras nerviosas que transmiten las señales del dolor. Hay muchas condiciones que producen dolor; siendo la más común, por ejemplo, el traumatismo, la inflamación y los trastornos del sistema inmunitario. Las sensaciones que pueden

acompañar al dolor son la irritación, el prurito (picor), y una sensación de malestar y descontento. Tal como se usa en este documento, los complementos psíquicos de la nocicepción se clasifican conjuntamente como "molestia sensorial".

- 5 Hay cuatro tipos básicos de tejidos animales: tejido conectivo, tejido muscular, tejido nervioso y tejido epitelial. Las células epiteliales revisten cavidades y superficies de los órganos en todo el cuerpo. Cuando la capa tiene una célula de espesor, se llama epitelio simple. Si hay dos o más capas de células, se llama epitelio estratificado. El epitelio estratificado se compone principalmente de células escamosas (aplanadas) y algunas células cúbicas. En la piel, los labios externos, y la lengua, la capa exterior de las células del epitelio estratificado están muertas y se convierten en
- 10 una proteína resistente e impermeable al agua denominada queratina. El epitelio escamoso estratificado que no contiene queratina está presente en las superficies oculares, incluyendo el margen del párpado, la parte anterior del globo ocular, la conjuntiva, el sistema lagrimal, la película pre-corneal, y la córnea; el revestimiento de la cavidad oral, incluyendo la parte interna de los labios; la superficie de la faringe; la superficie del esófago; y la superficie anogenital. Los tejidos queratinizados resisten mejor la lesión que los tejidos no queratinizados. Las superficies
- 15 epiteliales no queratinizadas deben mantenerse húmedas por las secreciones glandulares (serosas y mucosas) con el fin de evitar la desecación.

Los compuestos tópicos anti-nociceptivos (supresores del dolor) actuales tienen una eficacia limitada en el dolor del epitelio estratificado no queratinizado (EENQ). Esto es especialmente cierto para el malestar sensorial de las

20 superficies oculares.

Los compuestos anestésicos locales tales como la lidocaína se utilizan para el dolor y la incomodidad de las superficies anogenitales (por ejemplo, para el dolor vulvovaginal) y de la faringe (por ejemplo, para la tos y la faringitis), pero estos fármacos pueden causar reacciones de hipersensibilidad y tienen la propiedad indeseable de adormecer los tejidos al tacto y a la presión. Los anestésicos locales se pueden utilizar en caso de emergencia para el dolor de las superficies oculares, especialmente dolor de la córnea, pero el uso prolongado es peligroso porque esta clase de fármacos inhibe el crecimiento celular epitelial.

25

Los compuestos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), por ejemplo, el ketorolac, se pueden usar sobre la superficie ocular durante un período de tiempo corto, por ejemplo, para reducir el dolor agudo de la cirugía de cataratas, pero no para un uso prolongado en el ojo. Los AINE tópicos no funcionan para el dolor que surge en el EENQ anogenital o de la cavidad oral.

30

El mentol tiene algún tipo de acción analgésica limitada en pomadas para aliviar las molestias hemorroidales. En pastillas para chupar y productos de confitería, el mentol tiene algún beneficio para el dolor de garganta o para garganta irritada y para la tos. El mentol es altamente irritante para los ojos, pero se utiliza en algunas gotas para los ojos en Japón. Sobre la piel queratinizada, se pueden aplicar altas concentraciones de mentol (por ejemplo, más del 2 % en peso) sin irritación a la piel. Por ejemplo, los parches tópicos que contienen el 5 % en peso de mentol (por ejemplo, IcyHot Medicated Patch; Chattem, Inc.) se pueden aplicar sobre la piel del torso para aliviar el dolor

35

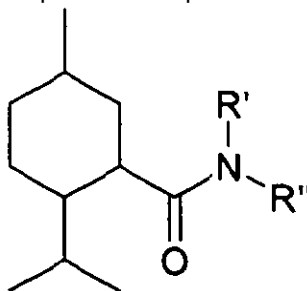
40 muscular. En el epitelio no queratinizado, sin embargo, los efectos irritantes del mentol limitan su uso; por ejemplo, las pastillas para chupar que contienen más de 8 mg de mentol por unidad tienen un sabor repulsivo.

Existe una necesidad de una nueva clase de agentes farmacológicos que pueda suprimir el malestar sensorial derivado de EENQ pero sin los problemas de irritación y toxicidad.

45

Watson *et al.*, 1978, describe una serie de compuestos con efectos refrescantes fisiológicos en epitelios queratinizados tales como la piel y la lengua. Los estudios descritos en ese documento proporcionan los antecedentes para el descubrimiento de otros compuestos con acciones más selectivas sobre el EENQ.

50 Watson *et al.*, 1979, describe "carboxamidas de paramentano N-sustituido" de la siguiente fórmula. Entre sus ejemplos se encuentran compuestos en los que R' es -H y R'' es -CH₂C(=O)OCH₃, -CH₂C(=O)OCH₂CH₃, o -CH₂C(=O)OCH₂CH₂CH₃. No se muestra el compuesto correspondiente en el que R'' es -CH₂C(=O)OCH(CH₃)₂.



55 **Sumario de la invención**

Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto EIP, como se describe en el presente documento.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición que comprende un compuesto EIP, como se describe en el presente documento.

- 5 Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto EIP, como se describe en el presente documento, para el tratamiento del cuerpo humano o de un animal mediante terapia.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto EIP, como se describe en el presente documento, para el tratamiento de las molestias sensoriales en un ser humano, como se describe en el presente documento.

- 10 También en este documento se describe un método de tratamiento del malestar sensorial en un ser humano, como se describe en el presente documento, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto EIP, como se describe en el presente documento.

- 15 También en este documento se describe el uso de un compuesto EIP, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las molestias sensoriales en un ser humano, como se describe en el presente documento.

- 20 Como se apreciará por un experto en la técnica, las características y realizaciones preferidas de un aspecto de la invención también pertenecerán a otros aspectos de la invención.

Descripción detallada

Compuestos

- 25 El inventor ha descubierto que ciertos compuestos, sorprendente e inesperadamente, son agentes refrescantes eficaces para tejido de epitelio estratificado no queratinizado (EENQ). Estos compuestos son potentes y de acción prolongada y refrescan de forma selectiva los tejidos epiteliales no queratinizados, en comparación con los tejidos epiteliales queratinizados.

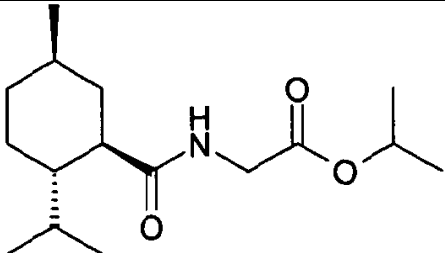
- 30 Estos compuestos se denominan colectivamente en este documento "compuestos de éster de isopropilo" o "compuestos EIP", y son:

- 35 Éster isopropílico del ácido [((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-acético ("Gly-O-iPr") e hidratos farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos.

Por lo tanto, un aspecto de la invención es un compuesto que es:

Éster isopropílico del ácido [((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-acético ("Gly-O-iPr").

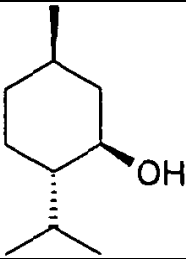
- 40 El compuesto Gly-O-iPr se ilustra en la siguiente tabla.

Nombre clave	Nombre químico	Estructura química
Gly-O-iPr	éster isopropílico del ácido [((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-acético	

Estos compuestos están estructuralmente relacionados con el (-)-mentol, y tienen los mismos centros quirales, en la misma configuración, como los que se encuentran en el (-)- mentol.

45

Nombre	Nombre químico	Estructura química
--------	----------------	--------------------

(-)-mentol	(1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexanol	
------------	---	---

En términos estructurales, los compuestos se pueden describir convenientemente como el éster isopropílico de la amida de glicina del ácido carboxílico correspondiente al (-)- mentol.

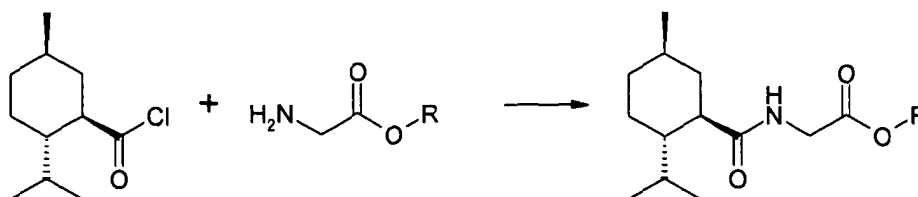
En una forma de realización, el compuesto es éster isopropílico del ácido [((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-acético o un hidrato farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.

En una forma de realización, el compuesto es éster isopropílico del ácido [((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-acético.

Síntesis química

En una estrategia, los alquilésteres de la amida de glicina del ácido carboxílico correspondiente al (-)- mentol se pueden preparar haciendo reaccionar el haluro de ácido (por ejemplo, el cloruro de ácido) del ácido carboxílico correspondiente al (-)- mentol con el alquiléster de glicina apropiado, por ejemplo, como se ilustra a continuación.

Esquema 1

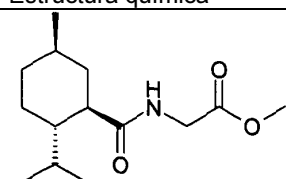


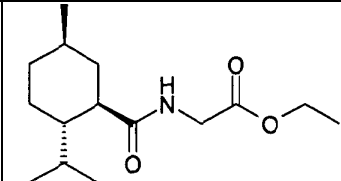
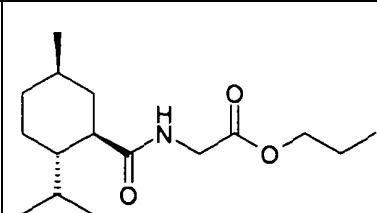
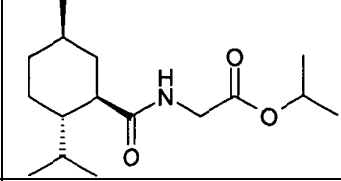
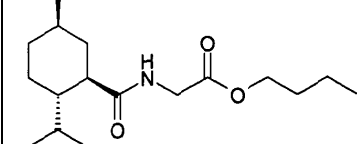
Muchos alquilésteres de glicina (incluyendo metil- y etil-ésteres de glicina) están disponibles en el mercado, por ejemplo, en Sigma-Aldrich. Otros alquilésteres de glicina se pueden preparar por los expertos en la técnica usando métodos conocidos y/o convencionales.

Por ejemplo, el compuesto éster de etilo (en el que R es Et), referido en este documento como Gly-O-Et, se preparó como sigue: 1,0 g de clorhidrato de éster etílico de glicina (Sigma-Aldrich) se disolvió en 28 ml de dietiléter y 1 ml agua destilada dos veces y se enfrió a 0 °C. Se añadió una pizca del catalizador de diaminopirimidina. Se añadió gota a gota 1,62 ml de cloruro de p-mentoilo, seguido de 2 ml de trietilamina. En la mezcla aparecieron grupos de precipitado blanco, y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado se recogió, se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua destilada dos veces, y se secó sobre sulfato de sodio. A continuación, la fase orgánica se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto final (2 g), que cristalizó a temperatura ambiente. La cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) reveló un único pico que supone más del 95 % del material. La espectroscopía de masas (MS) y la resonancia magnética nuclear (RMN) se utilizaron para confirmar su identidad.

El compuesto isopropílico (en el que R es iPr), referido en este documento como Gly-O-iPr, fue preparado por Phoenix Pharmaceuticals, Burlingame, California (www.phoenixpeptide.com): Lote n.º 427497; C₁₆H₂₉NO₃; peso molecular 283,41; pureza ≥ 95 % en peso; aspecto: polvo cristalino de color blanco. Los compuestos adicionales fueron preparados por Diapharm Ltd., San Petersburgo, Rusia.

Se prepararon los siguientes compuestos.

N.º	Código	Nombre químico	Estructura química
1	Gly-O-Me	Éster metílico del ácido [((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-acético	

2	Gly-O-Et	Éster etílico del ácido [((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-acético	
3	Gly-O-nPr	Éster n-propílico del ácido [((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-acético	
4	Gly-O-iPr	Éster isopropílico del ácido [((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-acético	
5	Gly-O-nBu	Éster n-butilico del ácido [((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-acético n-butil éster	

Evaluación Biológica

- 5 Los productos químicos que evocan sensaciones térmicas refrescantes tienen varias propiedades observables cuando se analizan en seres humanos. En primer lugar, está la propia sensación; por ejemplo, al sujeto se le puede preguntar: ¿Qué sensación le produce, ¿ligeramente fresco, fresco, o frío? En segundo lugar, está la intensidad de la sensación; por ejemplo, al sujeto se le puede preguntar: ¿es un frío refrescante, frío robusto, frío intenso, o un frío que quema? En tercer lugar, está la duración de la acción; al sujeto se le puede preguntar: ¿cuánto tiempo dura el efecto? La duración de la acción normalmente se mide por el inicio y la atenuación de la sensación, y generalmente es de minutos o unas pocas horas. En cuarto lugar, está potencia; la potencia de un compuesto de ensayo específico para desencadenar una sensación refrescante normalmente se presenta usando la concentración aplicada (por ejemplo, % en peso; mg/ml; etc.) o la dosificación (por ejemplo, mg por unidad de peso corporal).

15 Bioensayo sobre epitelio estratificado queratinizado: Ensayo del surco nasolabial

El surco nasolabial es el canal en la línea media por encima del borde del labio superior. El sitio de ensayo del fármaco fue la piel por encima del labio superior (por encima del borde bermellón de los labios), en el surco nasolabial, lateral al surco nasolabial hasta los pliegues nasolabiales, y algunas veces en las fosas nasales inferiores (subnasal). Esta parte de la cara es conocida por estar densamente innervada con receptores de frío/calor, solo superada por las superficies del globo ocular y anogenital. También se sabe por la bibliografía científica de que el área alrededor de los labios tiene una alta densidad de "puntos fríos" (véase, por ejemplo, Dhaka *et al.*, 2008).

Para analizar la actividad anti-nociceptiva, la sustancia de ensayo se disuelve primero (5 mg/ml) en una pomada (Aquaphor®, que es el 41 % de vaselina, y el resto aceite mineral, ceresina y alcohol de lanolina) y se aplica por separado (40 a 70 mg) sobre la superficie de la piel del surco nasolabial usando un palo de plástico. En esta localización, se pueden experimentar y clasificar sensaciones frías y calientes en la piel para el tiempo de aparición y la intensidad. La intensidad de la sensación de la piel tiene una clasificación subjetiva como 0, 1, 2 o 3 con: 0 como sin cambio; 1 como ligero frescor, o frío; 2 como clara señal de frescor o frío; y 3 como frescor o frío robusto. Los intervalos para el registro son de 5 a 10 minutos, hasta que se obtengan dos ceros sucesivos. El inicio de la acción del fármaco se toma como el tiempo para alcanzar 2 unidades de intensidad de frescor, y la atenuación de la acción del fármaco es el momento en el que la intensidad del frescor cae por debajo de 2, después de haber superado previamente las 2 unidades. La duración de la acción de enfriamiento se define como el tiempo de atenuación, menos el tiempo de inicio. Un compuesto inactivo se define como uno que no exceda de 2 unidades de enfriamiento durante 5 minutos en cualquier momento después de su aplicación.

Watson *et al.*, 1979 describe el ensayo de las propiedades de carboxamidas de p-mentano *N*-sustituidas en voluntarios poniendo papel de filtro (1x1 cm), impregnados con una cantidad conocida del compuesto de ensayo, sobre la superficie dorsal de la lengua del sujeto de ensayo. Después de 30 segundos, se pedía al sujeto que

señalase la presencia o ausencia de efecto refrescante. Estos datos se presentaron como "Umbral, μg " y se refieren a la cantidad umbral del compuesto de ensayo que produce sensaciones refrescantes después de la aplicación sobre la lengua de un panel de voluntarios humanos. El umbral medio del (-)- mentol para 6 sujetos fue de 0,25 μg , pero había una variación de 100 veces en la sensibilidad individual. La superficie dorsal de la lengua está queratinizada. La queratina es un componente de proyecciones similares a dedos denominadas papilas que están al cargo del sentido del gusto. Las señales de frescor detectadas utilizando el método que se describe en Watson *et al.*, 1979, pueden no reflejar las acciones de fármacos sobre el EENQ.

Bioensayo sobre el epitelio estratificado no queratinizado: Superficie ocular

Para el ensayo sobre la superficie ocular, se utilizó una toallita que contiene el compuesto de ensayo como unidad de administración. El compuesto de ensayo se disolvió primero en etanol absoluto y a continuación se añadió agua destilada, para formar una solución estándar de 1 mg/ml en un 3 a 5 % en peso de solución de etanol-agua. A continuación se añadió tres ml de la solución de ensayo a un rectángulo 0,4 g de algodón (50 mm x 60 mm) (que es CS, Daisan Cotton, Japón) y se sella de forma individual con un aparato de vacío (Foodsaver®, Jarden Corp.). Las muestras se almacenaron en un congelador o en el refrigerador y se descongelaron a temperatura ambiente antes de su uso. El paso con la almohadilla de algodón proporciona de 40 a 45 μl de composición líquida a los párpados cerrados (~20 a 22 μl por superficie del ojo). Por lo tanto, si la concentración del compuesto de ensayo fue de 1 mg/ml, la dosis administrada a ambos ojos es un total de ~40 a 42 μg , o ~20 μg por ojo. La presencia o ausencia de sensaciones refrescantes experimentadas sobre la superficie ocular se observó como presente o ausente en intervalos de 5 a 10 minutos hasta que no se apreció frescor en dos intervalos de ensayo sucesivos. Solo se registró la duración del frescor sobre la superficie ocular, sin intentar cuantificar la intensidad de la sensación.

Bioensayo sobre epitelio estratificado no queratinizado: Superficie de la orofaringe

Se han evaluado una serie de irritantes para evocar la sensación de la tos como medida de la sensibilidad de la faringe (véase, por ejemplo, Morice *et al.*, 2001.) Por lo general, se administra ácido cítrico o capsaicina mediante inhalación a los voluntarios y se cuenta el número de tosidos. El inventor ha descubierto que las sensaciones en la faringe inferior asociada a la necesidad de despejar la garganta se pueden replicar mediante la colocación (con una jeringa o un palo de plástico) de 0,2 a 0,25 ml de una salsa de chile sobre la superficie dorsal posterior de la lengua. La salsa de chile se mezcla con la saliva y la saliva se deposita luego sobre la orofaringe posterior. La salsa de chile utilizada fue Yank Sing® Chili Pepper Sauce (YS Gourmet Productions, Inc., PO Box 26189, San Francisco, CA 94126) y es un condimento muy conocido para su uso con *dim sum* (comida china del té). Las sensaciones asociadas con la salsa de chile se encuentran en la pared posterior de la boca y se reconocen claramente por el sujeto de ensayo y se asocian con el deseo de aclarar la garganta. La salsa de chile evocó sensaciones que se pueden suprimir fácilmente bebiendo agua helada o usando un comprimido de desintegración oral (CDO) que contiene un ingrediente refrescante, pero no se ve afectada por un CDO que solo contiene el excipiente.

El CDO se formuló tomando un ingrediente, disolviéndolo en etanol absoluto, y a continuación añadiendo el 10 % en peso de maltitol, y el 90 % en peso de manitol, y a continuación un volumen igual de agua destilada. La mezcla se agitó con una varilla de vidrio, y se dispensa en un pedazo de papel de cera con una pipeta de plástico desechable. Los comprimidos secos individuales pesaban en promedio 150 mg cada uno y cuando se encuentran sobre la superficie dorsal de la lengua, se disuelven completamente en la saliva y recubren la superficie de la orofaringe. En promedio, la cantidad de la sustancia de ensayo fue de 2,5 a 3 mg por comprimido.

Para analizar la actividad anti-nociceptiva, el CDO que contiene el compuesto de ensayo se administró primero sobre la superficie dorsal de la lengua; 45 a 50 minutos más tarde, se administra el desafío de salsa de chile. En este momento, las sensaciones de frescor del compuesto de ensayo se han disipado y el ensayo es determinar si permanece un efecto antinociceptivo. Los resultados se presentaron de la siguiente manera: Si no había atenuación de los estímulos del desafío, la puntuación era (0), si había inhibición parcial, la puntuación era (+), y si había una atenuación completa de la señal irritante, la puntuación era (++). En presencia de un CDO que contiene un ingrediente activo que se traduce en una puntuación (++), las señales de irritación estaban completamente ausentes, sin embargo, el sabor salado utilizado en la salsa de soja del condimento se podía identificar y saborear fácilmente.

Estudio 1

Los datos registrados para los ensayos sobre el epitelio estratificado queratinizado y el epitelio estratificado no queratinizado (EENQ) se resumen en la siguiente tabla.

N.º	Código	Epitelio estratificado queratinizado	Epitelio estratificado no queratinizado (EENQ)	
		Piel del surco nasolabial (min) ⁽¹⁾	Superficie ocular (min) ⁽²⁾	Superficie orofaríngea ⁽³⁾
1	Gly-O-Me	10	5	0
2	Gly-O-Et	24	15	0
3	Gly-O-nPr	42	54	0

4	Gly-O-iPr	27	300	++
5	Gly-O-nBu	38	35	0
⁽¹⁾ aplicado a la piel del surco nasolabial a 5 mg/ml en ungüento Aquaphor®. ⁽²⁾ aplicado a los párpados cerrados utilizando una toallita a 1 mg/ml en el 5 %95 % en v/v de etanol y agua destilada. ⁽³⁾ aplicado sobre la superficie dorsal, en la parte posterior de la lengua, como CDO que contiene 2,5 a 3 mg del ingrediente activo; 45 minutos más tarde, la salsa de chile se aplicó a la superficie de la lengua y se registran las sensaciones subjetivas. Cuando se registró una respuesta (++), ya no se detectan las propiedades irritantes de la salsa de chile.				

El Gly-O-iPr tiene una de las duraciones más cortas sobre el epitelio queratinizado, pero de lejos, la duración más larga sobre el epitelio no queratinizado. El efecto súper-prolongado de Gly-O-iPr sobre la superficie ocular fue sorprendente e inesperado. El efecto refrescante duró en promedio 5 horas. El aumento de la concentración de ensayo de Gly-O-iPr de 1 mg/ml a 1,5 mg/ml aumentó aún más la duración sobre la superficie ocular a aproximadamente 6,5 horas. En comparación, si la concentración de Gly-O-Et se incrementa de 1 mg/ml a 2 mg/ml o incluso hasta 5 mg/ml, se incrementaba la intensidad de la sensación refrescante, pero la duración se incrementa solo 15 a 22 minutos, respectivamente. La acción selectiva de Gly-O-iPr en las superficies oculares no queratinizadas refleja una diferencia en el tipo de actividad farmacológica, y no es simplemente una cuestión de dosis administrada.

Seis sujetos acordaron poner a prueba las toallitas oculares de Gly-O-Et, Gly-O-iPr, y Gly-O-nPr en un estudio aleatorizado, doble ciego, con tres ensayos con cada toallita. Los resultados fueron inequívocos y demostraron una duración de la acción con Gly-O-iPr >> Gly-O-nPr > Gly-O-Et.

Sobre la superficie de la orofaringe, tanto el Gly-O-iPr como el Gly-O-Et ejercieron una sensación fría refrescante. Sin embargo, el Gly-O-iPr produjo una "sensación" refrescante prolongada y persistente en la cavidad oral que no se experimentó con el Gly-O-Et o el Gly-O-nPr, y que bloqueó la respuesta a la salsa de chile. El Gly-O-Et y Gly-O-nPr no eran eficaces en las mismas condiciones de ensayo.

Por lo tanto, el Gly-O-iPr tiene propiedades sorprendentes e inesperadas que son distintas de las de Gly-O-Me, Gly-O-Et, Gly-O-nPr, y Gly-O-nBu.

Estudio 2

La prueba de Ames (denominada así por el Prof. B.N. Ames de la Universidad de California en Berkeley) es un ensayo realizado en bacterias para determinar el potencial mutagénico de un compuesto de ensayo. Si se obtiene un resultado positivo, entonces el compuesto de ensayo puede interactuar con los ácidos nucleicos y ser un riesgo para el material genético. La prueba de Ames es una herramienta estándar en la evaluación de la seguridad.

En la ficha de datos de seguridad de materiales para el Gly-O-Et (MSDS Número 2984, 9 de noviembre de 2005, de SMC Europe SA/NV, 141 Rue St. Lambert Suite 2, B-1200, Bruselas, Bélgica), en la categoría de mutagenicidad, se observa que: "una prueba de Ames arrojó un resultado débilmente mutagénico para el [Gly-O-Et] en la cepa TA1535 en las condiciones del ensayo. Las respuestas eran pequeñas, y mostraron cierto grado de reproducibilidad".

El Gly-O-iPr se evaluó para la actividad mutagénica en la cepa de prueba *Salmonella typhimurium* TA1535 (prueba de Ames para esta cepa) por Notox, BV, Hambakenwetering, PO Box 34763, Hertogenbosch, Países Bajos (una organización de investigación por contrato que se especializa en la evaluación y pruebas de seguridad). El Gly-O-iPr se analizó en TA1535 en presencia y en ausencia de S9-mix (S9-mix de hígado de rata inducida por una combinación de fenobarbital y β -naftoflavona). El Gly-O-iPr se proporciona como un polvo cristalino blanco sintetizado por Phoenix Pharmaceuticals, Inc. (Burlingame, California) con una pureza del $\geq 95\%$ en peso, y se disolvió en sulfóxido de dimetilo (DMSO).

El Gly-O-iPr se analizó a concentraciones que van de 3 a 5000 $\mu\text{g/placa}$, a ocho niveles de dosis. El Gly-O-iPr no precipitó en las placas a una dosis superior a 5000 $\mu\text{g/placa}$. El césped de fondo bacteriano no se redujo a cualquiera de las concentraciones analizadas, y no se observó disminución biológicamente relevante en el número de revertientes.

El Gly-O-iPr no indujo un aumento significativo relacionado con la dosis en el número de colonias revertientes (His^+) en TA1535 en ausencia y presencia de activación metabólica por S9. En este estudio, los valores de los controles positivos y negativos específicos de la cepa (inducido por azida de sodio o 2-aminoantraceno) estaban dentro de los intervalos históricos de los datos de control de laboratorio que indican que las condiciones de ensayo eran adecuadas y que el sistema de activación metabólica funcionaba correctamente. Basándose en los resultados de este estudio, se concluyó que el Gly-O-iPr no es mutagénico en la cepa de ensayo *Salmonella typhimurium* TA1535.

Por lo tanto, el Gly-O-iPr no comparte las propiedades toxicológicas del Gly-O-Et. Este resultado fue sorprendente e inesperado, debido a que las estructuras de estos dos compuestos están estrechamente relacionadas.

Estudio 3

Un científico de laboratorio sufría de conjuntivitis alérgica estacional. Esta condición se agravó severamente cuando empezó a realizar experimentos con animales de laboratorio (ratas y ratones) y se sensibilizó a los alérgenos asociados. La conjuntivitis no se alivió con gotas para los ojos orales o tópicas que contienen antihistamínicos y el sujeto era reacio a considerar el uso de ungüentos esteroides anti-inflamatorios. Tras el examen, tenía los ojos acuosos e inyectados en sangre y seguía frotándose los párpados con los dedos aunque sabía que esta acción puede agravar aún más el picor y el malestar. Se ofreció voluntario para tratarse con toallitas oculares que contienen 1,0 mg/ml de Gly-O-iPr. Obtuvo alivio del picor y el malestar en menos de 5 minutos y se prolongó durante al menos cuatro horas. Utilizó las toallitas "según sea necesario" durante tres días y se sorprendió al observar que su picor y enrojecimiento generales se redujeron significativamente.

Estudio 4

La hija de un hombre de 52 años de edad se mudó de su barrio para ir a la universidad y él quedó al cuidado de sus dos gatos. Al principio todo iba bien, pero entonces se sensibilizó al polvo de la caja de arena generado cuando la limpiaba. Desarrolló garganta áspera y seca, con tos, y esto se vio severamente agravado por su alergia estacional al polen de gramíneas, de modo que estaba constantemente aclarándose la garganta. Los antihistamínicos no sedantes convencionales no aliviaron su irritación de las vías aéreas superiores. Después de dos semanas de tos y malestar, accedió a tratarse con Gly-O-iPr, primero como difusión con 3 mg por oblea de goma de mascar de menta verde Wrigley, y a continuación formulado en un comprimido de desintegración oral de 3 mg por dosis unitaria. La goma de mascar medicada y el CDO ambos proporcionan alivio a los cinco minutos después de su administración. La sensación de incomodidad en la garganta se atenuó y el efecto duró aproximadamente cuatro horas, y la dosis se puede repetir con el mismo efecto beneficioso. Este individuo prefiere el método de administración de CDO puesto que lo consideraba más eficiente que la goma de mascar. Después de usar el CDO que contiene Gly-O-iPr durante diez días "según sea necesario", su tos y la irritación en la garganta desaparecieron y ahora se encuentra bien.

Estudio 5

Un inversor de riesgo de 60 años de edad con una vida estresante y que fumaba dos paquetes de cigarrillos por día. Padece tos del fumador y dijo que su médico le había diagnosticado como un caso límite de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Probó el CDO que contiene 2,5 mg de Gly-O-iPr y dijo que se sentía muy bien, pero tenía miedo de que si lo usaba, fumase más. Más tarde esa noche, fue a un banquete de cocina del norte de China y comenzó a toser cuando comió un trozo de pescado muy condimentado con chiles. Todo el mundo en la mesa estaba alarmado por su ataque de tos, que era bastante intensa e hizo que su cara se volviese de color rojo brillante. De inmediato tomó dos de los comprimidos CDO que contienen Gly-O-iPr y para sorpresa de todos, la tos se detuvo a los pocos minutos.

Estudio 6

Un hombre de 66 años de edad desarrolló asma de aparición adulta en los últimos diez años, que se vio agravada por alergia estacional al polen de los árboles. Fue medicado con un inhalador broncodilatador y Singulair®, y también utilizó antihistamínicos y esteroides inhalados de forma episódica. Tosía a menudo y se quejó de tirantez y molestias en la zona del pecho alrededor del esternón. Accedió a probar un CDO que contiene 3 mg de Gly-O-iPr junto con 12 mg de icilina formulados en un comprimido de 180 mg con manitol como excipiente. Después del uso del primer CDO que contiene Gly-O-iPr/icilina, se sintió mucho mejor durante los primeros 15 minutos, pero una dosis repetida dio como resultado el alivio de las molestias de garganta y las vías respiratorias que se prolongó durante 10 horas. Sentía que se podía mover más fácilmente y con menos molestias. Continuó el uso del CDO que contiene Gly-O-iPr/icilina durante una semana e indicó que tosía menos, se aclaraba la garganta con menos frecuencia y era capaz de dormir mejor.

Composiciones

Un aspecto de la presente invención se refiere a una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto EIP, como se describe en el presente documento, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

También en este documento se describe un método de preparación de una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende mezclar un compuesto EIP, como se describe en el presente documento, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Ciertas composiciones

En una forma de realización, la composición está en forma de líquido (por ejemplo, un líquido acuoso).

En una forma de realización de la misma, el compuesto está presente en la composición a una concentración del 0,01 al 5 % en p/v.

En una forma de realización, la composición está en forma de colirio en solución.

5 En una forma de realización de la misma, el compuesto está presente en la composición a una concentración del 0,01 al 1 % en p/v.

En una forma de realización, la composición está en forma de pomada o crema.

10 En una forma de realización de la misma, el compuesto está presente en la composición a una concentración de 0,5 a 5 mg/ml.

15 En una forma de realización, la composición está en forma de polvo, comprimido, pastilla para chupar, pastilla, película, pasta, o chicle.

En una forma de realización, la composición está en forma de comprimido.

En una forma de realización, la composición está en forma de comprimido de desintegración oral (CDO).

20 En una forma de realización, la composición está en forma de caramelo de azúcar (por ejemplo, un producto de confitería a partir de una solución concentrada de azúcar en agua, a la que se añaden aromas y colorantes).

En una forma de realización, la composición está en forma de chiche.

25 En una forma de realización, la composición está en forma de goma de mascar (por ejemplo, un dulce normalmente de chicle, un producto de látex natural, o un caucho sintético tal como poliisobutileno).

30 En una forma de realización de la misma, el compuesto está presente en la composición a una concentración del 0,5 al 5 % en peso.

Composiciones adecuadas para la administración tópica

En una forma de realización, la composición es adecuada para la administración tópica a un ser humano.

35 En una forma de realización, la composición es adecuada para la administración ocular tópica a un ser humano.

40 En una forma de realización, la composición es adecuada para la administración ocular tópica en el párpado, el margen del párpado, la parte anterior del globo ocular, la conjuntiva, el sistema lagrimal, la película pre-corneal o la córnea de un ser humano.

En una forma de realización, la composición es adecuada para la administración oral tópica a un ser humano.

45 En una forma de realización, la composición es adecuada para la administración tópica a la mucosa de la cavidad oral de un ser humano.

En una forma de realización, la composición es adecuada para la administración tópica a la parte interna de los labios de un ser humano.

50 En una forma de realización, la composición es adecuada para la administración tópica de la faringe a un ser humano.

En una forma de realización, la composición es adecuada para la administración tópica a la superficie de la faringe de un ser humano.

55 En una forma de realización, la composición es adecuada para la administración tópica al esófago a un ser humano.

En una forma de realización, la composición es adecuada para la administración tópica a la superficie del esófago de un ser humano.

60 En una forma de realización, la composición es adecuada para la administración tópica anogenital a un ser humano.

En una forma de realización, la composición es adecuada para la administración tópica a la superficie anogenital de un ser humano.

65 Gasas, almohadillas y toallitas

También en este documento se describe una gasa, almohadilla, o toallita que lleva una composición acuosa que comprende un compuesto EIP.

- 5 En una forma de realización, la composición acuosa es agua que además comprende el compuesto.

En una forma de realización, la composición acuosa es una solución salina isotónica que además comprende el compuesto.

- 10 En una forma de realización, el compuesto está presente en la composición acuosa a una concentración del 0,01 al 1 % en p/v.

En una forma de realización, la composición acuosa comprende además un fármaco ocular adyuvante.

- 15 En una forma de realización, el fármaco ocular adyuvante es un lubricante polimérico, hipromelosa, polietilenglicol 400, hialuronano, o propanodiol.

En una forma de realización, la gasa, almohadilla, o toallita es adecuada para su uso en la administración tópica del compuesto a un ser humano.

- 20 En una forma de realización, la gasa, almohadilla, o toallita es adecuada para su uso en la administración ocular tópica del compuesto a un ser humano.

- 25 En una forma de realización, la gasa, almohadilla, o toallita es adecuada para su uso en la administración ocular tópica del compuesto en el párpado, el margen del párpado, la parte anterior del globo ocular, la conjuntiva, el sistema lagrimal, la película pre-corneal o la córnea de un ser humano.

Por ejemplo, se puede utilizar una gasa ocular con un agente refrescante individual (por ejemplo, el Gly-O-iPr) como ingrediente farmacológico activo (IFA) como gasa analgésica única. Como alternativa, el IFA se puede combinar con otros agentes en la gasa con el fin de mejorar la terapia. Ejemplos de tales fármacos oculares adyuvantes son demulcentes tales como "lubricantes" poliméricos, hipromelosa, polietilenglicol 400, hialuronano, y propanodiol(es). Los lubricantes aumentan las propiedades elastoviscosas de los fluidos oculares (por lo general esto se puede lograr con soluciones oftálmicas en el intervalo de 25 a 50 mPa·s) y son especialmente útiles para el síndrome de ojos secos.

35 Usos

Los compuestos EIP, como se describe en el presente documento, son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de molestias sensoriales en un ser humano, como se describe en el presente documento.

40 Uso en métodos de terapia

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto EIP, como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o de un animal mediante terapia.

45 Uso en la fabricación de medicamentos

También en este documento se describe el uso de un compuesto EIP, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento.

- 50 En una forma de realización, el medicamento comprende el compuesto EIP.

Métodos de tratamiento

- 55 También en este documento se describe un método de tratamiento que comprende administrar a un paciente en necesidad de tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto EIP, como se describe en el presente documento, preferentemente en forma de composición farmacéutica.

Indicaciones

- 60 En una forma de realización (por ejemplo, de uso en métodos de tratamiento, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es el tratamiento o la prevención de molestias sensoriales del tejido epitelial estratificado no queratinizado (EENQ).

- 65 Como se usa en este documento, el término tejido del epitelio estratificado no queratinizado (EENQ) pretende referirse al tejido que comprende (por ejemplo, que comprende principalmente) las células epiteliales estratificadas

no queratinizadas (EENQ). Ejemplos de tejido EENQ son superficies oculares, incluyendo el margen del párpado, la parte anterior del globo ocular, la conjuntiva, el sistema lagrimal, la película pre-corneal, y la córnea; el revestimiento de la cavidad oral, incluyendo la parte interna de los labios; la superficie de la faringe; la superficie del esófago; y la superficie anogenital.

5 En una forma de realización (por ejemplo, de uso en métodos de tratamiento, de uso en la fabricación de medicamentos, de los métodos de tratamiento), el tratamiento es el tratamiento o la prevención de uno o más de los siguientes:

- 10 malestar sensorial de un párpado, un margen de un párpado, una parte anterior de un globo ocular, una conjuntiva, un sistema lagrimal, una película pre-corneal, o una córnea;
- malestar sensorial de un revestimiento de la cavidad oral, una porción interna de los labios, una superficie de la faringe, o una superficie del esófago;
- malestar sensorial de una superficie anogenital;
- 15 molestias en los ojos;
- molestias en los ojos causadas por el uso prolongado de lentes de contacto, molestias en los ojos causada por la tensión ocular y/o fatiga, molestias en los ojos causada por los contaminantes del aire, o incomodidad ocular causada por la exposición excesiva al sol;
- molestias en los ojos causada por conjuntivitis;
- 20 molestias en los ojos causada por el síndrome de ojo seco;
- malestar sensorial asociada con mucositis oral;
- estrechamiento de las vías respiratorias (por ejemplo, la laringe, la tráquea y/o los bronquios), molestias en las vías respiratorias (por ejemplo, la laringe, la tráquea y/o los bronquios), asfixia, tos y/o disnea;
- estrechamiento de las vías respiratorias (por ejemplo, la laringe, la tráquea y/o los bronquios) y/o molestias
- 25 en las vías respiratorias (por ejemplo, la laringe, la tráquea y/o los bronquios);
- tos;
- estrechamiento de las vías respiratorias (por ejemplo, la laringe, la tráquea y/o los bronquios), molestias en las vías respiratorias (por ejemplo, la laringe, la tráquea y/o los bronquios), asfixia, tos y/o disnea asociada al asma; y
- 30 estrechamiento de las vías respiratorias (por ejemplo, la laringe, la tráquea y/o los bronquios), molestias en las vías respiratorias (por ejemplo, la laringe, la tráquea y/o los bronquios), asfixia, tos y/o disnea asociada a enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC).

Ciertas indicaciones: Ocular

35 Las superficies de los ojos están expuestas al ambiente externo. Estas estructuras anatómicas –los párpados, la parte frontal (anterior) del globo ocular, la conjuntiva, el sistema lagrimal, la película pre-córnea y la córnea– son objeto de lesiones por agentes físicos, biológicos y químicos. Los resultados de lesiones a las superficies de los ojos son síntomas de malestar, que generalmente incluyen visión borrosa, picor, irritación, fatiga en la visión, una

40 sensación de sequedad, sensación de quemazón, y/o dolor. Los signos de lesión en el ojo normalmente son enrojecimiento, hinchazón y/o aumento del flujo sanguíneo. Se utilizan productos oftálmicos tales como soluciones (por ejemplo, gotas para los ojos), ungüentos e inserciones para controlar los síntomas y signos de lesión ocular.

Una superficie ocular irritada es un síntoma muy común de la enfermedad conocida como "ojos secos", que es causada por una disminución de la formación de lágrima y exacerbada, por ejemplo, por un clima seco, un mayor uso de lentes de contacto, uso excesivo de la pantalla del ordenador, y envejecimiento. La prevalencia estimada de ojos secos en los Estados Unidos es de aproximadamente el 10 al 30 % de la población mayor de 40 años, con cerca de 4,9 millones de casos graves que requieren tratamiento médico específico. Existe la necesidad de un

45 tratamiento mejorado.

50 Trastornos oculares adicionales que causan molestias en los ojos incluyen:

malestar general de los ojos: por ejemplo, causado por el uso prolongado de lentes de contacto, por la tensión ocular y/o fatiga, por los contaminantes del aire, o por la exposición excesiva al sol.

55 Conjuntivitis: una inflamación de la conjuntiva que más comúnmente es causada por alérgenos, humo y/o contaminantes, pero que también puede ser causada por infecciones bacterianas y virales, o por agentes físicos tales como traumatismos, el viento y la luz solar.

60 El síndrome de ojo seco (queratoconjuntivitis seca): la humectación insuficiente de la superficie ocular causada, por ejemplo, por una secreción lagrimal insuficiente o la rápida evaporación de las lágrimas debido a la mala calidad de la lágrima.

Ciertas Indicaciones: cavidad oral y faríngea

65 La superficie dorsal de la lengua está revestida de epitelio queratinizado. Las superficies de las cavidades orales y

faringeas están revestidas por epitelio estratificado no queratinizado (EENQ). La faringe se divide en tres regiones: naso, oro y laringo. La orofaringe es una zona de tráfico especialmente intenso puesto que todos los días para un adulto pasa a su través un promedio de 12.000 litros de aire y 2 kg de alimentos, y es esencial para la supervivencia que el flujo de tráfico sea correcto y que la comida no entre en las vías respiratorias. El reflejo de tragar y el reflejo de la tos protegen las vías respiratorias contra las partículas sólidas. El punto más estrecho de la zona de tráfico se denomina orofaringe retropalatal inferior (ORI) y tiene una sección transversal de aproximadamente 1 cm².

Las sensaciones que dan lugar a malestar sensorial de las superficies de la cavidad oral y faríngea son multifactoriales e incluyen condiciones a corto plazo, tales como infecciones, alergias, quimioterapia contra el cáncer, inflamación causada por contaminantes y enfermedades crónicas, tales como faringitis, laringitis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad de reflujo gastroesofágico, cáncer de pulmón, neumonía, edema pulmonar e insuficiencia cardíaca congestiva.

La sensibilidad de las superficies de la cavidad oral y de la faringe a lesiones y el dolor se ilustra por las condiciones conocidas como mucositis oral (20 a 40 % de incidencia) causada por los tratamientos del cáncer, como la radioterapia y la quimioterapia para el cáncer de cabeza y cuello. La mucositis se origina en la mucosa de la cavidad oral/faringe y es el resultado de una lesión tóxica a las células pluripotenciales epiteliales que no se rejuvenecen y reemplazan capas superiores de células perdidas normalmente por descamación. La mucositis oral produce sensaciones de sequedad; dolor, especialmente al comer y masticar; disfagia; y la pérdida de calidad de vida. La enfermedad progresa durante varias semanas, y en las formas ulceradas e infectadas, pone en peligro la vida e interrumpe el tratamiento. El dolor, un síntoma prominente, está causado probablemente por mediadores de la inflamación y la pérdida de las células epiteliales hacia la membrana basal, que a continuación, expone las terminaciones nerviosas sensoriales del estroma de tejido conectivo. El alivio del dolor se trató con enjuagues bucales que contienen anestésicos locales, morfina, antihistamínicos o remedios calmantes como la miel. Estos agentes tienen una duración de eficacia limitada y efectos secundarios no deseados; por ejemplo, los anestésicos locales pueden interferir con la masticación adecuada de los alimentos.

Las terminaciones nerviosas sensoriales dentro del EENQ de la cavidad oral/faríngea se encuentran sobre las superficies tópicas o lumbales de los tejidos y por lo tanto, accesibles a la administración localizada de fármacos.

Tratamiento

El término "tratamiento", como se usa en el presente documento en el contexto del tratamiento de un trastorno, se refiere en general al tratamiento y terapia, de un ser humano, en el que se consigue algún efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la inhibición del progreso de la enfermedad, e incluye una reducción en la tasa de progreso, una detención de la tasa de progreso, el alivio de los síntomas del trastorno, la mejora del trastorno, y la cura de la enfermedad. También está incluido el tratamiento como medida profiláctica (es decir, profilaxis). Para ejemplo, el uso con pacientes que aún no han desarrollado la enfermedad, pero que están en riesgo de desarrollar el trastorno, está abarcada por el término "tratamiento".

Por ejemplo, el tratamiento incluye la profilaxis de molestias en los ojos, la reducción de la incidencia de molestias en los ojos, el alivio de los síntomas de molestias en los ojos, etc.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en este documento, se refiere a aquella cantidad de un compuesto, o un material, composición o forma de dosificación que comprende un compuesto, que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable, cuando se administra de acuerdo con un régimen de tratamiento deseado.

Terapias de combinación

El término "tratamiento" incluye tratamientos y terapias de combinación, en los que se combinan dos o más tratamientos o terapias, por ejemplo, secuencial o simultáneamente. Por ejemplo, los compuestos descritos en este documento también se pueden usar en terapias de combinación, por ejemplo, en combinación con otros agentes.

En este documento también se describe un compuesto como se describe en el presente documento, en combinación con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, etc.) agentes terapéuticos adicionales.

La combinación particular estará a discreción del médico que seleccionará las dosificaciones usando su conocimiento general común y regímenes de dosificación conocidos para un experto en la materia.

Los agentes (es decir, el compuesto descrito en el presente documento, además de uno o más de otros agentes) se pueden administrar simultánea o secuencialmente, y se pueden administrar en programas de dosis que varían de forma individual y por diferentes vías. Por ejemplo, cuando se administran secuencialmente, los agentes se pueden administrar a intervalos espaciados estrechamente (por ejemplo, durante un periodo de 5-10 minutos) o a intervalos más largos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o más horas de separación, o incluso periodos separados por más tiempo cuando sea necesario), el régimen de dosificación precisa que está en consonancia con las propiedades del agente(s)

terapéutico(s).

Los agentes (es decir, el compuesto descrito en este documento, además de uno o más de otros agentes) se pueden formular juntos en una forma de dosificación única, o como alternativa, los agentes individuales se pueden formular por separado y presentarse juntos en forma de kit, opcionalmente con instrucciones para su uso.

Aplicaciones en la faringe y el esófago

Suministro localizado de agonistas PRT-M8 a sitios en la faringe y el esófago puede tener un beneficio en el alivio de síntomas de estrechamiento de las vías respiratorias, asfixia, tos y disnea en enfermedades como el asma y/o enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC). Este mecanismo de acción es indirecto y se basa en la convergencia de estímulos sensoriales procedentes del tracto gastrointestinal superior (faringe y esófago) y de los aferentes en las vías respiratorias superiores (laringe, tráquea y bronquios) en el tronco cerebral. Estos estímulos sensoriales provienen de dos nervios craneales, el glossofaríngeo (9º nervio) y el vago (10º). Por lo tanto, la administración de un agonista PRT-M8 en la superficie orofaríngea y del esófago enviará, a través de los nervios glossofaríngeo/vago, una señal en el tronco del encéfalo que se indirectamente "controlará" las señales nociceptivas del vago y así logrará los objetivos terapéuticos de reducción de la tos e irritación de las vías respiratorias.

El inventor ha determinado, experimentalmente, que Gly-O-iPr formulado junto con icilina (un conocido agonista de TRP-M8), tiene la propiedad deseada de causar sensaciones refrescantes suaves en el pecho que se extiende hasta el proceso xifoides, muy probablemente debido a la acción sobre los receptores de la faringe y del esófago. El Gly-O-iPr solo es menos eficaz porque sus acciones permanecen localizadas en la orofaringe. Las sensaciones refrescantes en el pecho que resultan de la combinación Gly-O-iPr/icilina pueden proporcionar alivio sintomático de las molestias en las vías respiratorias (laringe, tráquea, bronquios) en enfermedades como el asma y la EPOC.

Por lo tanto, en una forma de realización, el agente terapéutico adicional es la icilina. Por ejemplo, en una forma de realización, descrita en este documento es un compuesto como se describe en el presente documento, o el uso de un compuesto como se describe en el presente documento, en combinación con icilina.

Kits

También en este documento se describe un kit que comprende (a) un compuesto EIP como se describe en este documento, o una composición que comprende un compuesto EIP como se describe en este documento, por ejemplo, preferentemente proporcionado en un contenedor adecuado y/o con un envase adecuado; y (b) instrucciones de uso, por ejemplo, instrucciones escritas sobre cómo administrar el compuesto o la composición.

Las instrucciones escritas también pueden incluir una lista de indicaciones para las que el ingrediente activo es un tratamiento adecuado.

Ruta de administración

El compuesto o composición farmacéutica que comprende el compuesto EIP se administra a un sujeto por vía tópica (es decir, en el sitio de acción deseada).

En una forma de realización, la administración es la administración tópica a un ser humano.

En una forma de realización, la administración es la administración ocular tópica a un ser humano.

En una forma de realización, la administración es la administración ocular tópica en el párpado, el margen del párpado, la parte anterior del globo ocular, la conjuntiva, el sistema lagrimal, la película pre-corneal o la córnea de un ser humano.

En una forma de realización, la administración es la administración oral tópica a un ser humano.

En una forma de realización, la administración es la administración tópica a la mucosa de la cavidad oral de un ser humano.

En una forma de realización, la administración es la administración tópica a la parte interna de los labios de un ser humano.

En una forma de realización, la administración es la administración tópica a la faringe a un ser humano.

En una forma de realización, la administración es la administración tópica a la superficie de la faringe de un ser humano.

En una forma de realización, la administración es la administración esofágica tópica a un ser humano.

En una forma de realización, la administración es la administración tópica a la superficie del esófago de un ser humano.

- 5 En una forma de realización, la administración es la administración anogenital tópica a un ser humano.

En una forma de realización, la administración es la administración tópica a la superficie anogenital de un ser humano.

10 Sujeto/paciente

En una forma de realización, el sujeto/paciente es un ser humano.

Formulaciones

- 15 Si bien es posible que el compuesto EIP se administre solo, es preferible presentarlo como formulación farmacéutica (por ejemplo, composición, preparación, medicamento) que comprende al menos un compuesto EIP, como se describe en el presente documento, junto con uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo, pero no limitado a, vehículos, diluyentes, excipientes, adyuvantes, cargas, tampones, conservantes, antioxidantes, lubricantes, estabilizantes, solubilizantes, tensioactivos, 20 (por ejemplo, agentes humectantes), agentes de enmascaramiento, agentes colorantes, agentes aromatizantes y agentes edulcorantes farmacéuticamente aceptables. La formulación además puede comprender otros agentes activos, por ejemplo, otros agentes terapéuticos o profilácticos.

- 25 También se describen en este documento composiciones farmacéuticas, como se define anteriormente; y los métodos de fabricación de una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un compuesto EIP, como se describe en el presente documento, junto con uno o más otros ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, vehículos, diluyentes, excipientes, etc. Si se formula como unidades discretas (por ejemplo, comprimidos, etc.), cada unidad contiene una cantidad predeterminada 30 (dosis) del compuesto.

- El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa en este documento, se refiere a compuestos, ingredientes, materiales, composiciones, formas de dosificación, etc., que, dentro del alcance del juicio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos del sujeto en cuestión sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesivas, u 35 otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable. Cada vehículo, diluyente, excipiente, etc. también debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

- Los vehículos adecuados, diluyentes, excipientes, etc., se pueden encontrar en textos farmacéuticos convencionales, por ejemplo, Pharmaceutical Sciences, 18a edición de Remington, Mack Publishing Company, 40 Easton, Pa., 1990; y Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ª edición, 2005.

- Las formulaciones se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Dichos métodos incluyen la etapa de poner en asociación el compuesto con un vehículo que constituye uno o más 45 ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación uniforme e íntimamente el compuesto con vehículos (por ejemplo, vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, etc.), y luego dar forma al producto, si es necesario.

- Las formulaciones pueden estar adecuadamente en forma de líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en 50 aceite), elixires, jarabes, electuarios, enjuagues bucales, gotas, comprimidos (incluyendo, por ejemplo, comprimidos recubiertos), gránulos, polvos, pastillas para chupar, pastillas, cápsulas (incluyendo, por ejemplo, cápsulas de gelatina duras y blandas), sellos, píldoras, geles, pastas, ungüentos, cremas, lociones, aceites, espumas, pulverizadores, nieblas o aerosoles.

- 55 Las formulaciones adecuadas para la administración oral tópica incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), elixires, jarabes, electuarios, comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas, sellos, y pastillas.

- 60 Las formulaciones adecuadas para la administración tópica oral (bucal) incluyen colutorios, pastillas para chupar, pastillas, así como parches, esparadrapos, reservorios y depósitos. Las pastillas para chupar normalmente comprenden el compuesto en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto. Las pastillas normalmente comprenden el compuesto en una matriz inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga. Los enjuagues bucales normalmente comprenden el compuesto en un vehículo líquido adecuado.

- 65 Las formulaciones adecuadas para la administración oral tópica (sublingual) incluyen comprimidos, pastillas para

chupar, pastillas, cápsulas, y píldoras.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral tópica (transmucosa) incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), enjuagues bucales, pastillas para chupar, pastillas, así como parches, esparadrapos, depósitos, y reservorios.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica (transmucosa no oral) incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), geles, pastas, ungüentos, cremas, lociones, aceites, así como parches, esparadrapos, depósitos, y reservorios.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica (transdérmica) incluyen geles, pastas, ungüentos, cremas, lociones y aceites, así como parches, esparadrapos, vendas, apósitos, depósitos y reservorios.

Los comprimidos se pueden preparar por medios convencionales, por ejemplo, compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el compuesto en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con uno o más aglutinantes (por ejemplo, povidona, gelatina, goma arábiga, sorbitol, tragacanto, hidroxipropilmetil celulosa); cargas o diluyentes (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, hidrógeno fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón glicolato de sodio, povidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica reticulada); agentes de superficie activa o dispersantes o humectantes (por ejemplo, lauril sulfato de sodio); conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo, ácido sórbico); sabores, agentes que mejoran el sabor, y edulcorantes. Los comprimidos moldeados se pueden preparar por moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los ungüentos normalmente se preparan a partir del compuesto y una base de pomada parafrínica o miscible en agua.

Las cremas normalmente se preparan a partir del compuesto y una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos aproximadamente el 30 % en p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tales como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol y mezclas de los mismos.

Las emulsiones normalmente se preparan a partir del compuesto y de una fase aceitosa, que puede comprender opcionalmente solo un emulsionante (conocido de otra manera como emulgente), o puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) constituyen la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y/o la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase aceitosa dispersada de las formulaciones de crema.

Los emulgentes y estabilizadores de emulsión adecuados incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárilico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato de sodio. La elección de los aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas, ya que la solubilidad del compuesto en la mayoría de los aceites que probablemente se utilice en las formulaciones de emulsiones farmacéuticas puede ser muy baja. Así, la crema debe ser preferentemente un producto no graso, que no manche y lavable con una consistencia adecuada para evitar fugas de los tubos u otros recipientes. Se pueden utilizar alquilésteres mono- o dibásicos de cadena lineal o ramificada, tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocidos como Crodamol CAP, siendo los tres últimos los ésteres preferidos. Estos se pueden usar solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, se pueden usar lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica (intranasal), donde el vehículo es un líquido, incluyen, por ejemplo, pulverizador nasal, gotas nasales, o por administración de aerosol por nebulizador, incluyen soluciones acuosas u oleosas del compuesto.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica (intranasal), en las que el vehículo es un sólido, incluyen, por ejemplo, las presentadas como polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 micras que se administra de la manera en que se toma el tabaco, es decir, por inhalación rápida a través del conducto nasal desde un recipiente del polvo mantenido cerca de la nariz.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica (pulmonar) (por ejemplo, por terapia de inhalación o insuflación) incluyen las presentadas como pulverizador de aerosol desde un envase presurizado, con el uso de un

propulsor adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, dicloro-tetrafluoroetano, dióxido de carbono, u otros gases adecuados.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica (ocular) incluyen gotas para los ojos en las que el compuesto se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el compuesto.

Las formulaciones adecuadas para la cavidad oral y la orofaringe incluyen, por ejemplo, composiciones tales como líquidos, polvos, comprimidos, películas, o pastas. Los comprimidos de desintegración oral (CDO), como se contempla en el presente documento, son formas de dosificación farmacéuticas que se desintegran en la saliva en los 30 segundos desde la aplicación tópica sobre la superficie de la lengua. Un CDO típico se compone predominantemente de un vehículo, diluyente, o portador inerte. Un agente medicinal (por ejemplo, el Gly-O-iPr) se intercala dentro de este soporte. El CDO se disolverá cuando se coloca sobre la superficie dorsal de la lengua liberando de este modo el agente medicinal de modo que pueda entrar en contacto con los tejidos de la orofaringe inferior (ORI). Un diluyente, vehículo, o portador típico puede ser un "alcohol polihidroxílico" limitado a la descripción de las siguientes sustancias: xilitol, manitol, sorbitol, maltitol, isomaltitol, maltotriitol, lactitol, y glucopiranasido-sorbitol unido en β . Se pueden añadir agentes aromatizantes tales como edulcorantes, aspartamo, sucralosa, o alitamo, para enmascarar cualquier gusto. Normalmente, la mezcla se granula en una mezcla dispersada uniformemente; se pueden añadir agentes dispersantes, agentes antiaglomerantes, y/o lubricantes; y la mezcla se comprime a continuación para formar el CDO.

En una formulación (utilizada en los estudios de evaluación biológicos descritos en el presente documento), se prepararon comprimidos de desintegración oral (CDO) usando una mezcla 80:20 en peso de manitol-maltitol (Pearlitol™ y Sweetpearl™; Roquette Freres, Francia). Este soporte tiene la ventaja de enmascarar completamente sabores amargos que pueden estar presentes en algunos de los compuestos de ensayo. El compuesto de ensayo se mezcló primero con el manitol-maltitol usando un mortero y una mano de mortero, y a continuación se suspendió en un volumen igual de etanol y agua destilada a 10:90 en v/v. Después se usó una pipeta desechable para tomar una alícuota de la mezcla líquida en una hoja de papel de cera y se secó a temperatura ambiente. Los comprimidos secos se pesaron y se clasifican. Se comprobó experimentalmente que un comprimido de 80 mg que contiene de 2 a 3 mg de compuesto de ensayo se disuelve en 15 segundos cuando se coloca sobre la superficie dorsal de la lengua y proporciona una buena dosis de ensayo.

Referencias

Anteriormente se han citado una serie de publicaciones con el fin de describir y divulgar con más detalle la invención y el estado de la técnica a la que pertenece la invención. Las citas completas de estas referencias se proporcionan a continuación.

Dhaka *et al.*, 2008, "Visualizing cold spots: TRPM8-expressing sensory neurons and their projections", J. Neuroscience, Vol. 28, pp. 566-575.

Morice *et al.*, 2001, "Cough Challenge in the Assessment of Cough Reflex", Brit. J. Clin. Pharmacol., Vol. 52, pp. 365-375.

Watson *et al.*, 1978, "Compounds with the Menthol Cooling Effect", J. Soc. Cosmet. Chem., Vol. 29, pp. 185-200.

Watson *et al.*, 1979, "N-Substituted paramenthane carboxamides", patente de Estados Unidos N.º 4.178.459 concedida el 11 de diciembre 1979.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es éster isopropílico del ácido [((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-acético.
2. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo, un diluyente o un excipiente farmacéuticamente aceptables.
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2 en forma de líquido.
4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el compuesto está presente en la composición a una concentración del 0,01 al 5 % en p/v.
5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2 en forma de pomada o crema.
6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el compuesto está presente en la composición a una concentración de 0,5 a 5 mg/ml.
7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2 en forma de polvo, comprimido, pastilla para chupar, pastilla, película, pasta o goma.
8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2 en forma de comprimido.
9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2 en forma de comprimido de desintegración oral (CDO).
10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2 en forma de caramelo de azúcar.
11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2 en forma de goma.
12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2 en forma de goma de mascar.
13. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, en donde el compuesto está presente en la composición a una concentración del 0,5 al 5 % en peso.
14. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2 en forma de aerosol.
15. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 14 que es adecuada para la administración tópica a un ser humano.
16. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 14 que es adecuada para la administración tópica al revestimiento de la cavidad oral de un ser humano.
17. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 14 que es adecuada para la administración tópica a la superficie de la faringe de un ser humano.
18. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 14 que es adecuada para la administración tópica a la superficie del esófago de un ser humano.
19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento del cuerpo humano o de un animal mediante terapia.
20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de molestias sensoriales del tejido del epitelio estratificado no queratinizado (EENQ) de un ser humano.
21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de las molestias sensoriales de un revestimiento de la cavidad oral, una porción interna de los labios, una superficie de la faringe o una superficie del esófago de un ser humano.
22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de las molestias sensoriales asociadas a la mucositis oral en un ser humano.
23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento del estrechamiento de las vías respiratorias (por ejemplo, la laringe, la tráquea y/o los bronquios), molestias en las vías respiratorias (por ejemplo, la laringe, la tráquea y/o los bronquios), asfixia, tos y/o disnea en un ser humano.
24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la tos en un ser humano.

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento del estrechamiento de las vías respiratorias (por ejemplo, la laringe, la tráquea y/o los bronquios), molestias en las vías respiratorias (por ejemplo, la laringe, la tráquea y/o los bronquios), asfixia, tos y/o disnea asociada al asma en un ser humano.
- 5 26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento del estrechamiento de las vías respiratorias (por ejemplo, la laringe, la tráquea y/o los bronquios), molestias en las vías respiratorias (por ejemplo, la laringe, la tráquea y/o los bronquios), asfixia, tos y/o disnea asociada a enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC) en un ser humano.
- 10 27. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 26, en donde el tratamiento es por administración tópica.