

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 864**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

C07D 265/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.05.2008 PCT/GB2008/001627**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.11.2008 WO08139170**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2008 E 08750563 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2019 EP 2167056**

54 Título: **Agentes potenciadores de la administración transdérmica y transmucosa de fármacos**

30 Prioridad:

09.05.2007 GB 0708960

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

26.02.2020

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM ANIMAL HEALTH USA
INC. (100.0%)
3239 Satellite Boulevard, Bldg. 500
Duluth, GA 30096, US**

72 Inventor/es:

**CHAMBER, OLA y
THELIN, BRENT**

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 744 864 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

Agentes potenciadores de la administración transdérmica y transmucosa de fármacos

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere al campo de sistemas de administración de fármacos y más específicamente al uso de sustancias vehículo para mejorar la penetración de agentes farmacológicamente activos a través de la piel animal y humana y la mucosa.

10

Antecedentes de la Invención

[0002] Se sabe que la piel intacta puede ser el sitio de administración de fármacos para proporcionar una administración de fármacos controlada y continua al sistema circulatorio y existe un número de agentes terapéuticamente activos que se aplican mejor por vía tópica para obtener los resultados deseables. Esta administración de fármacos denominada "transdérmica" ofrece varias ventajas potenciales, incluyendo la evitación de incompatibilidad gastrointestinal con los fármacos y la evitación de destrucción no deseada de los fármacos mediante el metabolismo en el tracto gastrointestinal o mediante metabolismo hepático de "primer paso". Se ha descubierto que la absorción transdérmica proporciona una concentración de fármaco constante en el cuerpo y ofrece una mejor eficiencia, es decir, un efecto terapéutico mejorado con efectos secundarios mínimos.

[0003] La administración continua de fármacos permite el uso de fármacos con una vida media biológica corta. Un sistema de administración transdérmica eficiente se puede comparar con terapia intravenosa muy lenta. Por lo tanto, la administración transdérmica puede considerarse para proporcionar la mayoría de las ventajas de dosificación intravenosa sin los riesgos e inconvenientes de la terapia intravenosa.

[0004] Cuando se utiliza piel como una ruta para la administración de fármacos, el fármaco debe tener propiedades fisicoquímicas adecuadas para una penetración transdérmica eficiente, de modo que puede alcanzarse una concentración terapéuticamente activa en el cuerpo y mantenerse durante un período deseado. La mayoría de los fármacos, sin embargo, tienen características subóptimas al respecto y no pueden simplemente ser administrados por vía tópica. Los intentos para lograr un control completo de la absorción percutánea provocan mayores problemas no sólo debido a la impermeabilidad relativa de la piel humana, sino también debido a su variabilidad biológica considerablemente grande.

[0005] Un enfoque para hacer la piel más permeable para un fármaco terapéuticamente activo es administrar el fármaco en combinación con un compuesto que promueve la absorción, a menudo referido como un potenciador de la penetración.

[0006] Es evidente que la administración nasal es una vía útil para la administración de fármacos al sistema circulatorio. Recientemente, el objetivo de utilizar la vía nasal era para la acción local sobre la mucosa. Sin embargo, se pueden lograr varias ventajas usando esta ruta para la administración de fármacos al sistema circulatorio, tales como el gran área superficial de la cavidad nasal, la naturaleza altamente vascularizada y altamente permeable de la mucosa y su baja capacidad de metabolización.

[0007] La desventaja más notable de la administración nasal es la biodisponibilidad relativamente baja del fármaco administrado, el que es mucho más dependiente del tamaño molecular del fármaco. Por consiguiente, sistemas que promuevan la permeabilidad de mucosa serían útiles. Potenciadores de absorción, tales como ácidos biliares y agentes tensoactivos, se han utilizado con este propósito. Sin embargo, están asociados con efectos tóxicos sobre la mucosa nasal. Por lo tanto, existe una necesidad de otros tipos de sustancias que mejoren la penetración de sustancias activas a través de la mucosa nasal.

[0008] Se han ensayado varios compuestos como potenciadores de la penetración y pueden dividirse en tres grupos: disolventes, tensoactivos y diversos.

[0009] Los disolventes adecuados para inducir la mejora de fármacos incluyen agua, alcoholes, sulfóxidos de alquilmétilo, especialmente sulfóxido de dimetilo (DMSO), pirrolidonas y laurocapram (1-dodecilazacicloheptan-2-ona; Azone). Los mecanismos subyacentes a los efectos potenciadores de los disolventes todavía no se entienden completamente.

[0010] Los agentes tensoactivos pueden ser aniónicos (por ejemplo, dodecil sulfato de sodio), catiónicos (por ejemplo, bromuro de cetiltrimetilamonio), o no iónicos, en cuyo caso el grupo polar es normalmente una cadena de polioxietileno (por ejemplo, monopalmitato de polioxietileno sorbitán). Aunque se han ensayado agentes tensoactivos como potenciadores de la penetración, una serie de agentes tensoactivos son irritantes para la piel y/o mucosa y por esta razón han sido de interés limitado.

[0011] En el grupo diverso se pueden clasificar urea, N, N-dietil-m-toluamida, tioglicolato de calcio, agentes

anticolinérgicos, tales como bromuro de benzilonio y bromuro de oxifenonio, y ésteres de alcohol de ácidos grasos saturados, además de insaturados. Los ácidos grasos y alcoholes y ésteres de los mismos también pueden usarse como potenciadores de la penetración.

5 **[0012]** A menudo, se combinan los elementos de los grupos mencionados anteriormente. La formulación potenciadora se diseña es en este caso para contener un disolvente para el inicio rápido, así como un componente graso/no polar para la liberación del fármaco durante un período sostenido.

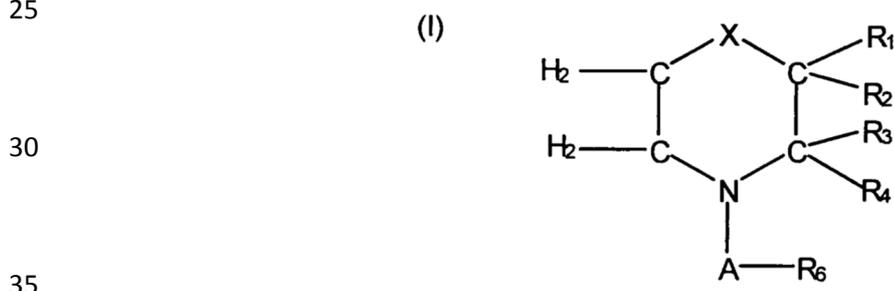
10 **[0013]** El estado de la técnica con respecto a compuestos que inducen una mejora se describe en Kenneth A. Walters "Penetration enhancers and their use in Transdermal Therapeutic Systems" en Hadgraft & Guy "Transdermal Drug Delivery", pág. 197 - 229, Marcel Dekker Inc., Nueva York y Basilea, 1989.

15 **[0014]** Se han encontrado que sistemas de los tipos mencionados anteriormente funcionan de manera aceptable en ciertos casos y especialmente en conexión con fármacos específicos, pero existe claramente una necesidad de mejoras en medios y procedimientos para la administración de fármacos en condiciones para proporcionar resultados eficaces terapéuticamente sin o sustancialmente sin efectos secundarios alérgicos o irritantes.

Características de la invención

20 **[0015]** La presente invención proporciona nuevos y eficaces medios y procedimientos para la administración mejorada de fármacos sin los efectos secundarios mencionados anteriormente.

25 **[0016]** Según un primer aspecto de la invención, una composición comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y un agente farmacológicamente activo:



35 en la que
 X es O o CH-R₅
 R₅ es H o alquilo C₅-C₁₄ lineal o ramificado, especialmente 2-propilpentilo; y
 40 cuando X es O entonces
 R₁, R₂, R₃ y R₄ cada uno independientemente es H o como máximo dos de ellos son alquilo C₄-C₁₆ lineal o ramificado, siendo el resto H,
 A es (CH₂)₂₋₆
 R₆ es OH;
 45 y
 cuando X es CH-R₅ entonces
 R₁, R₂, R₃ y R₄ es H
 A es (CH)₂₋₆ o CO(CH₂)₆₋₁₄
 R₆ es CH₃ o OH;
 50 y N en fórmula (I) está opcionalmente cuaternizado, incluyendo formas enantiómeras y racémicas,

[0017] Según el segundo aspecto de la invención, se utiliza un compuesto de Fórmula (I) en terapia.

55 **[0018]** Según un tercer aspecto de la invención, un compuesto de Fórmula (I) es adecuado para administración nasal.

[0019] Según un cuarto aspecto de la invención, una composición que mejora la penetración transmucosa o transdérmica comprende un compuesto de Fórmula (I).

60 **[0020]** Un quinto aspecto de la invención comprende un procedimiento de administración de un agente farmacológicamente activo a través de una barrera de la mucosa o dérmica, que comprende administrar un compuesto de Fórmula (I) a la barrera, de forma secuencial o simultáneamente, a la administración del agente farmacológicamente activo.

65 **[0021]** Según un sexto aspecto de la invención, un procedimiento de administración transmucosa o transdérmica de fármaco comprende poner en contacto la piel o mucosa de un sujeto con un compuesto de Fórmula (I), de forma

secuencial o simultáneamente, para contactar con un agente farmacológicamente activo.

[0022] Según el séptimo aspecto de la invención, una composición comprende un compuesto de Fórmula (I) como un vehículo de administración de fármaco transmucosa o transdérmico.

[0023] Según un octavo aspecto de la invención, un compuesto de Fórmula (I) se utiliza como un agente de administración transmucosa o transdérmica.

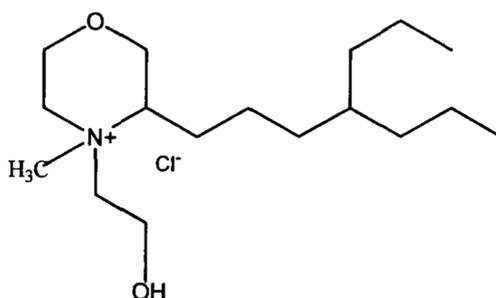
[0024] Según un noveno aspecto de la invención, un procedimiento para aumentar la administración transdérmica o transmucosa de fármaco comprende administrar, junto con un fármaco, un compuesto de Fórmula (I) a la piel o mucosa de un paciente.

[0025] Según el décimo aspecto de la invención, un material tejido comprende una composición según el primer aspecto.

[0026] Según el undécimo aspecto de la invención, un recipiente para administración nasal comprende una composición según el primer aspecto.

[0027] Según el duodécimo aspecto de la invención, un recipiente de aerosol comprende una composición según el primer aspecto.

[0028] Un decimotercero aspecto de la invención proporciona un nuevo compuesto que tiene la fórmula cloruro de 4-(2-hidroxietil)-4-metil-3-(4-propilheptil)morfolinio, es decir,



Descripción detallada de la figura

[0029] La invención se describe con referencia al dibujo adjunto donde la Figura 1 muestra la reducción de glucosa en plasma de glucosa después de la administración de insulina con y sin clorhidrato de octapinol.

Descripción detallada de la invención

[0030] Los compuestos de Fórmula (I) son eficaces como potenciadores de la penetración, para aumentar la absorción a través de la piel y/o mucosa. Al término "piel" se debe dar su significado normal en la técnica, es decir, el órgano externo que comprende tejido epitelial. El término "mucosa" se conoce bien en la técnica y comprende todas las barreras mucosas en el cuerpo, incluyendo las barreras del tracto gastrointestinal, pulmonar (incluyendo bronquial), oral (incluyendo sublingual y bucal), rectal, vaginal, nasal, de la uretra, del esófago y oculares. La persona experta se dará cuenta de que la penetración a través de la piel es "transdérmica" y la penetración a través de la mucosa es "transmucosa". Los compuestos de Fórmula (I) son potenciadores de la penetración transmucosa y transdérmica eficaces y los compuestos de Fórmula (I), por lo tanto, pueden ser considerados como vehículos de administración o agentes de administración transmucosa o transdérmica.

[0031] Una composición potenciadora de la penetración transmucosa o transdérmica comprende un compuesto de Fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) son eficaces como potenciadores de la penetración, tanto en piel humana y animal como en mucosa.

[0032] La penetración transmucosa o transdérmica de un agente farmacológicamente activo se mejora con la presencia de un compuesto de Fórmula (I). Tal como se utiliza en el presente documento, el término "agente farmacológicamente activo" se refiere a una sustancia sintética o natural, inorgánica u orgánica, que cambia una o más funciones de un organismo vivo. El agente farmacológicamente activo es preferiblemente terapéutico. Un nombre alternativo común para un agente farmacológicamente activo es un "fármaco", al que se da su significado habitual en la técnica. La penetración transdérmica o transmucosa se "potencia". Esto se refiere a un aumento en la penetración del agente farmacológicamente activo a través de la piel o mucosa. Por ejemplo, la penetración de un agente que puede atravesar la piel o mucosa sin ayuda se puede mejorar usando un compuesto de Fórmula (I). Alternativamente, un agente que de otro modo no penetraría la piel o mucosa puede penetrar cuando se combina con un compuesto de Fórmula (I).

5 [0033] Los compuestos de Fórmula (I), en una realización, se utilizan para administrar un agente farmacológicamente activo para acción local, de modo que el agente farmacológicamente activo tiene su efecto en el área de contacto entre el agente y la piel o mucosa. Por ejemplo, un agente activo localmente, cuando se aplica a la mucosa nasal, tendrá su efecto farmacológico sobre la mucosa nasal. En una realización separada, los compuestos de Fórmula (I) se utilizan para administrar el agente farmacológicamente activo para acción sistémica, lo que afecta al cuerpo en conjunto más que en un área aislada, localizada. Una realización preferida es la administración de un agente farmacológicamente activo a la mucosa nasal para efecto sistémico. Los términos "sistémico" y "localizado" son conocidos en la técnica y se les da su significado habitual.

10 [0034] La presente invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un agente farmacológicamente activo. El compuesto de Fórmula (I) mejora la penetración transmucosa o transdérmica del agente farmacológicamente activo. El compuesto de Fórmula (I), por lo tanto, actúa como un vehículo que facilita el paso del agente farmacológicamente activo a través de la piel y/o mucosa. Preferiblemente, el compuesto de Fórmula (I) está presente exclusivamente como un vehículo que mejora la penetración y no tiene por sí mismo un efecto farmacológico, más preferiblemente no tiene un efecto farmacológico terapéutico. Por ejemplo, en una realización preferida en la que una composición comprende un compuesto de Fórmula (I) y un analgésico, la composición se utilizará para tratar el dolor. Por lo tanto, el analgésico es el único agente farmacológicamente activo en la composición, ya que el compuesto de Fórmula (I) no tiene propiedades analgésicas.

15 [0035] Una composición según la presente invención es útil en terapia. Como se detalla anteriormente, la utilidad terapéutica es debida a la presencia del agente farmacológicamente activo y no al compuesto de Fórmula (I). Sin embargo, la presencia del compuesto de Fórmula (I) mejora la utilidad terapéutica del agente farmacológicamente activo cuando es administrado por vía transmucosa o transdérmica. Esta sorprendente sinergia no se podría haber predicho.

20 [0036] Para evitar dudas, una composición que comprende un agente farmacológicamente activo y un compuesto de Fórmula (I) se usa de manera preferente en terapia, donde la terapia es la prevención o tratamiento de una afección contra la que el agente farmacológicamente activo es eficaz, pero el compuesto de Fórmula (I) no lo es. El término "afección" incluye cualquier dolencia, trastorno, enfermedad, disfunción o aflicción indeseable que se puede prevenir o tratar usando un agente farmacológicamente activo. Las afecciones preferidas incluyen dolor, impotencia y dependencia de drogas, en particular, dependencia de nicotina. Cuando la afección a tratar o prevenir es dolor, el agente farmacológicamente activo es preferiblemente un analgésico. Cuando la afección a tratar o a prevenir es impotencia, el agente farmacológicamente activo es preferiblemente sildenafil, tadalafilo o vardenafilo. Cuando la afección a tratar o a prevenir es la dependencia de nicotina, el agente farmacológicamente activo es preferiblemente ácido nicotínico.

25 [0037] Una composición según la invención está destinada a la administración transdérmica o transmucosa. Por tanto, la composición se pondrá en contacto con una superficie dérmica o mucosa. La superficie dérmica o mucosa puede estar sobre o en el cuerpo animal o humano, tal como se ha detallado anteriormente. Preferiblemente, la superficie es mucosa o piel humana. Una superficie preferida es la superficie de mucosa nasal.

30 [0038] Una composición según la presente invención se preparará en una formulación adecuada para administración transmucosa y/o transdérmica. Las formulaciones adecuadas serán evidentes para el experto y dependerán de la ubicación precisa a la que se administra la composición. Por ejemplo, una composición de micropartículas adecuada para inhalación, para administración en la mucosa pulmonar, de esófago o nasal, es una formulación preferida. Una composición inhalable, por ejemplo, que comprende un polvo seco de micropartículas, formulación de aerosol o pulverización fina, también serán adecuadas para administración nasal de una composición según la presente invención. Son conocidos en la técnica recipientes que están diseñados para administrar fármacos a la mucosa nasal; estos comprenden generalmente una boquilla delgada para la inserción en la fosa nasal y medios para administrar la formulación del fármaco desde el recipiente a la mucosa nasal. Por lo tanto, en una realización preferida, una composición según la invención se proporciona en un recipiente destinado a la administración nasal de la composición. En una realización preferida alternativa, una composición según la invención se prepara como una formulación de aerosol, preferiblemente en un recipiente de aerosol, aún más preferiblemente un bote de aerosol. Los botes de aerosol son conocidos en la técnica y generalmente comprenden un recipiente, una válvula y un activador o botón de válvula.

35 [0039] Una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I) se puede aplicar a la piel o la mucosa en cualquier formulación adecuada. Las formulaciones preferidas incluyen una crema, ungüento, pomada, loción, gel, o pasta.

40 [0040] La formulación se puede proporcionar en cualquier envase adecuado o un dispositivo; un ejemplo de envase adecuado incluye un tubo (preferiblemente similar a un tubo de pasta de dientes), un bote o frasco, una lata o similar. En una realización preferida, el envase es estéril, aún más preferiblemente para un solo uso. Un ejemplo de una formulación envasado de forma adecuada es una crema, gel o ungüento envasado en un tubo, preferiblemente un tubo del tipo utilizado para envasar pasta de dientes.

[0041] En una realización más preferida, un material tejido comprende una composición según la presente invención en cualquier formulación. El material tejido es preferiblemente un tejido, tal como un vendaje, aún más preferiblemente en forma de un apósito para heridas, aún más preferiblemente un apósito estéril (aséptico) para heridas. En una realización aún más preferida, el material tejido es adhesivo o tiene una capa adhesiva, preferiblemente autoadhesiva. Un ejemplo de un material tejido adhesivo adecuado que comprende una composición según la presente invención es un vendaje adhesivo, comúnmente referido como una "tiritita" o "apósito".

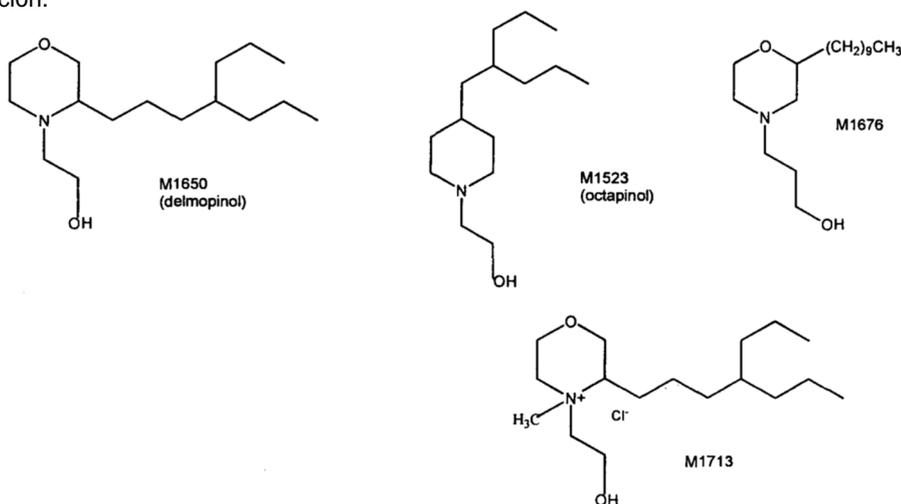
[0042] Los materiales adhesivos, preferiblemente materiales tejidos adhesivos, para la administración de un agente farmacológicamente activo a la piel son conocidos en la técnica como un "parche transdérmico" o "parche para la piel". Estos se utilizan más comúnmente para administración de ácido nicotínico. Los parches transdérmicos (y transmucosa) que comprenden una composición según la presente invención están dentro del ámbito de la presente invención. Dichos parches a menudo contienen múltiples capas, incluyendo una membrana y una capa adhesiva.

[0043] Una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un agente farmacológicamente activo se aplica a la piel o mucosa de un humano o animal. Esta aplicación es preferiblemente tópica, es decir, solamente un área restringida, pequeña, de la piel o mucosa se pone en contacto con la composición; para evitar dudas, al término "tópico" se le debe dar su significado habitual en la técnica.

[0044] Un procedimiento de administración de un agente farmacológicamente activo, es decir, un fármaco, a través de una barrera dérmica o de mucosa requiere la administración de un compuesto de Fórmula (I) a una barrera dérmica o de mucosa de un sujeto animal o humano, secuencialmente o simultáneamente, a la administración del agente farmacológicamente activo a la barrera dérmica o de mucosa. Preferiblemente, el compuesto de Fórmula (I) se administra simultáneamente con la administración del agente farmacológicamente activo. Sin embargo, es posible administrar el compuesto de Fórmula (I) antes o después del agente farmacológicamente activo y obtener los beneficios de mejorar la penetración. Si el compuesto de Fórmula (I) y el agente farmacológicamente activo no se aplican simultáneamente, entonces se prefiere que el compuesto de Fórmula (I) se aplique a la piel o mucosa antes del agente farmacológicamente activo.

[0045] Una vez que el compuesto de Fórmula (I) y el agente farmacológicamente activo han entrado ambos en contacto con la piel o la mucosa, la acción del compuesto de Fórmula (I) mejorará la penetración transmucosa o transdérmica del agente farmacológicamente activo, que tendrá preferiblemente su efecto farmacológico una vez que la piel o mucosa han sido penetradas.

[0046] Unos pocos compuestos de especial interés para ser usados según la presente invención se ilustran a continuación.



Dichas sustancias, excepto M1713, y análogos relacionados de potencial importancia en procedimientos según la presente invención se describen en las patentes US 4,235,875, 4,894,221 y 4,636,382, que se incorporan en la presente por referencia. Los procedimientos para preparación de delmopinol, así como análogos, excepto M1713, de la sustancia se dan a conocer en dichas patentes y también en la solicitud PCT WO 90/1 4342.

[0047] En una realización preferida, se utilizan octapinol (M1523) y/o delmopinol (M1650) en una composición para mejorar la penetración transmucosa o transdérmica de un agente farmacológicamente activo, aún más preferiblemente a través de la mucosa nasal y aún más preferiblemente donde el agente activo es un péptido.

[0048] El compuesto M1713, es decir, cloruro de 4-(2-hidroxiethyl)-4-metil-3-(4-propilheptil)morfolinio, se preparó de la siguiente manera: 10 g de delmopinol (M1650) y 15 g de yoduro de metilo en 100 ml de etanol (99%) se sometieron a

reflujo durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se evaporó a continuación al vacío, tras lo cual se añadió 1 litro de éter dietílico. La mezcla se colocó a -20°C durante la noche. El disolvente se decantó y el residuo se disolvió en 250 ml de agua destilada. Esta solución se eluyó a través de una columna con Amberlite IRA-400 (OH⁻). El eluato, aproximadamente 1 litro, se acidificó con ácido clorhídrico y se evaporó al vacío a 50°C. Se añadieron 500 ml de etanol (99%) y se evaporó de nuevo el disolvente. El residuo cristalino se secó al vacío y se recristalizó en acetona. El rendimiento fue de 2,5 g (p.f. 140-141°C).

C₁₇H₃₆C₁NO₂ (321,9) calculado C 63,42 H 11,27 N 4,35 Cl 11,01
hallado 62,5 11,45 4,36 11,2

10 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 0,9 (6H, CH₃), 1,2-1,4 (15H, CH₂), 1,9 (1H.OH), 3,4 (3H, CH₃-N+), 3,7-4,3 (11H, CH-N+, CH₂-N+, CH₂-O)
¹³C-RMN (CDCl₃): δ 14,7 (CH₃), 19,8 (CH₂), 23,8 (CH₂), 25,4 (CH₂), 33,8 (CH₂), 35,8 (CH₂), 36,9 (CH), 42,7 (CH₃-N+), 55,5 (CH₂-OH), 60,8 (CH₂-N+), 61,1 (CH₂-N+), 64,4 (CH₂-O), 66,5 (CH₂-O), 69,6 (CH-N+)

15 **[0049]** Los compuestos de Fórmula (I) pueden ser utilizados en su forma de base libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son las sales de ácidos, tales como ácido acético, ácido fosfórico, ácido bórico, ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido málico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido gentísico, ácido valérico, ácido gálico, ácido beta-resorcíclico, ácido acetilsalicílico, ácido salicílico, ácido perclórico, ácido barbitúrico, ácido sulfanílico, ácido fítico, ácido p-nitro benzoico, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido oleico, ácido mirístico, ácido láurico y similares. Las sales más preferidas son aquellas de ácido clorhídrico. Un ejemplo de una sal adecuada es clorhidrato de delmopinol (CAS No. 98092-92-3).

20
25 **[0050]** Uno o más agentes farmacológicamente activos se combinan con uno o más compuestos de Fórmula (I) para proporcionar una composición según la presente invención. El uno o más agentes farmacológicamente activos están presentes en la composición a un nivel terapéuticamente eficaz, que será diferente para cada agente, pero será fácilmente evidente para el experto. El uno o más compuestos de Fórmula (I) estarán presentes a un nivel suficiente para mejorar la penetración transmucosa o transdérmica del agente o agentes farmacológicamente activos. El compuesto de Fórmula (I) está presente preferiblemente en más del 0,01% p/v, más preferiblemente mayor que 0,02% p/v, aún más preferiblemente mayor que 0,2% p/v, por ejemplo 1% p/v o más, 2% p/v o más, 5% p/v o más, 10% p/v o más, 15% p/v o más. La cantidad máxima preferida del compuesto de Fórmula (I) en la composición es del 25% p/v. Un intervalo preferido es de entre 0,1% p/v y 2% p/v.

30
35 **[0051]** El agente o agentes farmacológicamente activos incluidos en el sistema de administración de la presente invención pueden seleccionarse entre muchos grupos terapéuticos incluyendo fármacos antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos (por ejemplo, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, diclofenaco, ácido tolfenámico, piroxicam), analgésicos (por ejemplo, buprenorfina, codeína, fentanilo, morfina, hidromorfona), antiimpotencia (por ejemplo, sildenafil, tadalafilo o vardenafilo), tranquilizantes (por ejemplo, diazepam, droperidol, fluspirileno, haloperidol, lorazepam, propiomazina), glucósidos cardíacos (por ejemplo, digoxina, ouabaína), antagonistas de narcóticos (por ejemplo, naloxona, nalorfina), agentes antiparkinsonianos (por ejemplo, bromocriptina, biperiden, benzhexol, benzotropina), antidepresivos (por ejemplo, imipramina, nortriptilina, protriptileno), agentes antineoplásicos e inmunosupresores (por ejemplo, bleomicina, ciclosporina A, fluorouracilo, mercaptopurina, metotrexato, mitomicina), agentes antivirales (por ejemplo, idoxuridina, aciclovir, interferones, vidarabina), agentes antibióticos (por ejemplo, clindamicina, eritromicina, ácido fusídico, gentamicina), supresores de apetito (por ejemplo, fenfluramina, mazindol, fentermin), antieméticos (por ejemplo, metoclopramida, droperidol, haloperidol, prometazina), antihistamínicos (por ejemplo, clorfeniramina, terfenadina, triprolidina), agentes antimigrañosos (por ejemplo, dihidroergotamina, ergotamina, pizotilina), vasodilatadores coronarios, cerebrales o periféricos (por ejemplo, nifedipina, diltiazem), antianginosos (por ejemplo, trinitrato de glicerilo, dinitrato de isosorbida, molsidomina, verapamilo), bloqueadores de canales de calcio (por ejemplo, verapamil, nifedipina, diltiazem, nicardipina), agentes hormonales (por ejemplo, calcitonina, estradiol, estrona, estriol, poliestradiol, poliestriol, dienestrol, dietilestilbestrol, progesterona, didrogesterona, ciproterona, danazol, testosterona, calcitonina), agentes anticonceptivos (por ejemplo etinil estradiol, linestrenol, etinodiol, noretisterona, mestranol, norgestrel, levonorgestrel, desogestrel, medroxiprogesterona), agentes antitrombóticos (por ejemplo, fragmina, heparina, warfarina), diuréticos (por ejemplo hidroquiorotiazida, flunarizina, minoxidil), agentes antihipertensivos (por ejemplo, propanolol, metoprolol, cionidina, pindolol), fármacos de dependencia química (por ejemplo, nicotina, metadona), anestésicos locales (por ejemplo, lidocaína, prilocaína, benzocaína), corticosteroides (por ejemplo, beclometasona, betametasona, clobetasol, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflucortolona, flumetasona, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, hidrocortisona, metiiprednisolona, acetónido de triamcinolona, budesonida, halcinonida), agentes dermatológicos (por ejemplo, nitrofurantoína, ditranol, clioquinol, hidroxiquinolona, isotretinoína, metoxsalen, metotrexato, tretinoína, trioxsaleno, ácido salicílico, penicilamina), y similares.

60 **[0052]** Ejemplos de sustancias activas específicas son esteroides, tales como estradiol, progesterona, noretindrona, levonorgestrel, etinodiol, levenorgestrel, norgestimato, gestanin, desogestrel, 3-cetona-desogestrel, demegestona, prometoesol, testosterona, espironolactona, y ésteres de los mismos; un compuesto nitro, tal como nitratos de amilo,

nitroglicerina y nitratos de isosorbida; un compuesto de amina, tal como prilocaína, oxibutinincloruro, lidocaína, benzocaína, nicotina, clorfeniramina, terfenadina, triprolidina, propanolol y metoprolol; un derivado de oxicam, tal como piroxicam; un mucopolisacárido, tal como tiomucasa; un opioide, tal como morfina y fármacos similares a morfina, tales como buprenorfina, oximorfona, hidromorfona, levorfanol, fentanilo y derivados y análogos de fentanilo; una prostaglandina, tal como un miembro de las series de PGA, PGB, PGE y PGF, tal como, por ejemplo, misoprostol y enaprostil; una benzamida, tal como metoclopramida y escopolamina; un péptido, tal como factores que liberan la hormona de crecimiento, factores de crecimiento (EGF, TGF, PDGF y similares), somatostatina e insulina; una xantina, tal como cafeína y teofilina; un catecolamina, tal como efedrina, salbutamol y terbutalina; una dihidropiridina, tal como nifedipina; una tiazida, tal como hidroclorotiazida y flunarizina; una sidnonimina, tal como molsidomina; un polisacárido sulfatado, tal como heparina; y un inhibidor de fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5), tal como sildenafil, tadalafilo o vardenafilo.

[0053] Una composición preferida es la combinación de un compuesto de Fórmula (I) y un analgésico, preferiblemente clorhidrato de hidromorfina o sulfato de morfina. Una combinación preferida alternativa es un compuesto de Fórmula (I) y ácido nicotínico. Aún, una combinación preferida alternativa adicional es un compuesto de Fórmula (I) y un agente anti-impotencia, preferiblemente sildenafil, tadalafilo o vardenafilo. Otras composiciones preferidas incluyen un compuesto de Fórmula (I) en combinación con un corticosteroide, un péptido o una hormona.

[0054] La invención se ilustrará mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1. Delmopinol como potenciador de penetración transdérmica para agentes analgésicos fuertes.

Procedimiento.

[0055] La prueba de permeación se realizó utilizando una celda de difusión de Franz con un área de difusión de 1,8 cm². Se colocó una muestra de piel completa de ser humano en la celda con una solución tampón de acetato 0,1 M (pH 4,5) como fase receptora en la "parte receptora de la piel. Se utilizaron 180 µl de clorhidrato de hidromorfona al 10%, sulfato de morfina al 10% en agua destilada, con o sin la adición de clorhidrato de delmopinol al 25% en la parte "donante" de la piel. La penetración con y sin adición de clorhidrato de delmopinol se estudió en 2 ensayos paralelos (3 celdas por ensayo).

[0056] Se analizaron muestras de 2 ml de la fase receptora durante un período de dos semanas mediante un procedimiento de HPLC que se había visto que no estaba influenciado por concentraciones de delmopinol por debajo de 0,2 mg/ml.

[0057] La permeación de hidromorfona aumentó considerablemente con la presencia de delmopinol, tal como se indica por un valor de flujo en estado estacionario de 58 µg/h/cm² en comparación con 0,2 µg/h/cm², sin la adición de delmopinol (véase Tabla 1). Esto significa que en presencia de delmopinol al 25%, la permeación de clorhidrato de hidromorfona se incrementa con un factor de aproximadamente 290, que es un valor muy alto en comparación con otros vehículos estudiados en la literatura.

Potenciador	Flujo µg/h/cm ²
ninguno	0,2
delmopinol	58

[0058] En los experimentos con sulfato de morfina, se observó un flujo en estado estacionario de aproximadamente 26 µg/h/cm². La permeación de esta sustancia sin que el vehículo de delmopinol era, sin embargo, demasiado baja para ser determinada mediante el procedimiento de análisis utilizado y la mejora debido a delmopinol podría, por lo tanto, no ser cuantificada.

Ejemplo 2. Análogos de delmopinol como potenciadores de la penetración transdérmica para agentes analgésicos fuertes.

Procedimiento.

[0059] La prueba de permeación se realizó utilizando una celda de difusión de Franz con un área de difusión de 1,8 cm² como en el ejemplo 1. Se colocó una muestra de piel completa de ser humano en la celda con una solución tampón de acetato 0,1 M (pH 4,5) como fase receptora en la "parte receptora" de la piel. Se utilizaron 180 µl de clorhidrato de hidromorfona al 5% en agua destilada con la adición de clorhidrato de delmopinol al 25% en la parte "donante" de la piel. La penetración con y sin adición de diferentes análogos de delmopinol se estudió en 5 ensayos paralelos (3 celdas por ensayo). Los resultados se muestran en Tabla 2.

[0060] Cuando no se añadió ningún agente potenciador, no se encontró ninguna cantidad detectable de clorhidrato de hidromorfona en la parte "receptora".

Tabla 2.

Potenciador	Flujo $\mu\text{g}/\text{h}/\text{cm}^2$
M 1523 (octapinol)	13
M 1676	19
M 1713	4,8

Ejemplo 3 Delmopinol como un potenciador de la penetración transdérmica para ácido nicotínico.

10 Procedimiento.

[0061] La prueba de permeación se realizó utilizando una celda de difusión de Franz con un área de difusión de 1,8 cm^2 como en el ejemplo 1. Se colocó una muestra de piel completa de ser humano en la celda con una solución tampón de acetato 0,05 M (pH 7,4) como fase receptora en la "parte receptora" de la piel. Se utilizaron 180 μl de ácido nicotínico al 1% en agua destilada con y sin la adición de clorhidrato de delmopinol al 25% en la parte "donante" de la piel. El ácido nicotínico estaba marcado con ^{14}C . La penetración con y sin adición de clorhidrato de delmopinol se estudió en 2 ensayos paralelos (3 celdas por ensayo).

[0062] La radiactividad en la fase receptora se leyó a intervalos de tiempo diferentes durante un período de una semana. El flujo en estado estacionario de ácido nicotínico fue de 0,15 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{cm}^2$ sin potenciador mientras que aumentó a 1,5 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{cm}^2$ en presencia de clorhidrato de delmopinol al 25%, tal como se muestra en Tabla 3.

Tabla 3.

Potenciador	Flujo $\mu\text{g}/\text{h}/\text{cm}^2$
ninguno	0,15
delmopinol	1,5

Ejemplo 4. Delmopinol como potenciador de la penetración transdérmica para manitol

30 Procedimiento.

[0063] La prueba de permeación se realizó utilizando una celda de difusión de Franz con un área de difusión de 1,8 cm^2 como en el ejemplo 1. Se colocó una muestra de piel completa de ser humano en la celda con una solución tampón de acetato 0,05 M (pH 7,4) como fase receptora en la "parte receptora" de la piel. Se utilizaron 180 μl de manitol al 1% en agua destilada con y sin la adición de clorhidrato de delmopinol al 1, 5, 10 y 25% en la parte "donante" de la piel. El ácido nicotínico estaba marcado con ^3H . La penetración con y sin adición de clorhidrato de delmopinol se estudió en 5 ensayos paralelos (3 celdas por ensayo).

[0064] La radiactividad en la fase receptora se leyó a intervalos de tiempo diferentes durante un período de una semana. Se observó un efecto muy pronunciado del potenciador de penetración, pero sólo poca o ninguna diferencia entre las concentraciones de 5, 10 y 25%, tal como se muestra en Tabla 4.

Tabla 4.

% clorhidrato de delmopinol	Flujo $\mu\text{g}/\text{h}/\text{cm}^2$
0	6,6
1	140
5	230
10	230
25	260

Ejemplo 5. Delmopinol como potenciador de a penetración transdérmica para la hormona liberadora de tiroides (TRH)

Procedimiento.

[0065] La prueba de permeación se realizó utilizando una celda de difusión de Franz con un área de difusión de 1,8 cm^2 como en el ejemplo 1. Se colocó una muestra de piel completa de ser humano en la celda con una solución tampón de acetato 0,05 M (pH 6,0) como fase receptora en la "parte receptora" de la piel. Se utilizaron 180 μl de hormona liberadora de tiroides al 5% en agua destilada con y sin la adición de clorhidrato de delmopinol al 25% en la parte "donante" de la piel. La TRH estaba marcada con ^3H . La penetración con y sin adición de clorhidrato de delmopinol se estudió en 2 ensayos paralelos (4 celdas por ensayo).

[0066] La radiactividad en la fase receptora se leyó a intervalos de tiempo diferentes durante un período de una semana. Es decir, para el conocimiento de los inventores, un raro ejemplo donde un potenciador de penetración tiene un efecto pronunciado sobre la administración de un péptido a través de piel humana, tal como puede verse en Tabla 5, que muestra flujos en estado estacionario.

Tabla 5.

Potenciador	Flujo ng/h/cm ²
ninguno	4
delmopinol	34

Ejemplo 6. Efecto de octapinol (M1523) en la absorción nasal de péptidos**Procedimiento.**

[0067] Se llevaron a cabo ensayos sobre el efecto potenciador de octapinol (M1523), es decir, 4-(2-propilpentil)-1-2-propilpentil)-1-piperidina-etanol, un compuesto según Fórmula (I), para la absorción nasal de péptidos en ratas macho Sprague Dawley con un peso individual de 250-300 g. Las ratas se mantuvieron en ayunas durante 15-17 horas y se anestesiaron antes de los ensayos. La tráquea y arteria carótida se cateterizaron con un tubo de polietileno. El péptido usado para los ensayos fue insulina.

[0068] Las ratas se dividieron en 5 grupos y se les administró a través de las fosas nasales mediante un tubo de polietileno:

- clorhidrato de octapinol al 1% (grupo placebo)
- insulina (Actrapid ® humano de NovoNordisk, Dinamarca) 5 IE/kg de peso corporal en NaCl fisiológico (grupo de control)
- 2,5 IE de insulina/kg de peso corporal con clorhidrato de octapinol al 0,02% (grupo de ensayo)
- 2,5 IE de insulina /kg de peso corporal con clorhidrato de octapinol al 0,2% (grupo de ensayo)
- 2,5 IE de insulina /kg de peso corporal con clorhidrato de octapinol al 1% (grupo de ensayo)

El valor de pH fue de 3,1 en las soluciones de ensayo.
El volumen de administración por rata fue de 25-30 µl.

[0069] Había 4 ratas en el grupo placebo, 3 ratas en el grupo de control y 6 ratas en cada uno de los tres grupos de ensayo.

[0070] Durante los ensayos iniciales se administró clorhidrato de octapinol por vía nasal junto con 5 IE de insulina /kg de peso corporal. En una fase temprana, se observaron reducciones pronunciadas de glucosa en plasma con clorhidrato de octapinol al 1%.

[0071] Estas reducciones fueron del orden de 85 - 90% del valor inicial de glucosa en plasma. Estas reducciones eran tan importantes que una reducción en la dosis de insulina en los ensayos posteriores fue considerada como necesaria. La razón para utilizar inicialmente la dosis más alta de 5 IE de insulina/kg de peso corporal fue que el octapinol hasta ahora no se había utilizado para la mejora nasal y, por lo tanto, no se conocía una dosis adecuada.

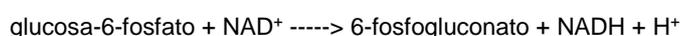
[0072] Se administró por vía nasal placebo, clorhidrato de octapinol al 1%, a cuatro ratas con el fin de investigar el efecto del clorhidrato de octapinol puro en la reducción de glucosa en plasma. No se observó ningún cambio significativo en el nivel de glucosa en plasma.

[0073] Con el fin de asegurar que el octapinol no degrada a insulina, pero que la insulina combinada con octapinol tiene un efecto reductor de glucosa, se administró por vía intravenosa clorhidrato de octapinol al 1% + 0,2 IE de insulina/kg de peso corporal y se determinó la reducción de glucosa en plasma durante 60 minutos. Se observó una reducción de glucosa en plasma de aproximadamente el 40% después de 20 minutos.

[0074] El valor de pH 3,1 fue elegido con el fin de evitar precipitaciones a la hora de mezclar clorhidrato de octapinol con insulina. Las precipitaciones tuvieron lugar a valores de pH más altos.

[0075] En los grupos de control y de ensayo se tomaron 150 µl de sangre de arteria carótida 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 120, 180 y 240 minutos, respectivamente, después de administración.

[0076] Se determinó el contenido en plasma de glucosa a través de la medición de la cantidad de NADH formado según las reacciones siguientes.



[0077] El cambio en el contenido de glucosa se disparó con el tiempo y el área bajo la gráfica (AUC) se calculó con el procedimiento del trapecio. Los resultados se proporcionan en Figura 1.

[0078] La reducción total de glucosa en plasma (D%) y la reducción máxima de glucosa en plasma después de administración nasal de insulina con clorhidrato de octapinol se indica en la Tabla 6. La reducción total de glucosa en plasma (D%) se calculó según Hirai et al (Int. J. Pharmaceut, 9,173-184: 1981).

5

$$D \% = \frac{AUC_c - AUC_{in}}{AUC_c} \times 100$$

10 AUC_c = área bajo la gráfica para 5 IE de insulina/kg de peso corporal administrada por vía intranasal en NaCl fisiológico (grupo control)

AUC_{in} = área bajo la gráfica de la insulina administrada por vía intranasal en solución de octapinol

15 Tabla 6

Reducción total de glucosa en plasma (D%) y reducción máxima de glucosa en plasma después de administración nasal de insulina con clorhidrato de octapinol. Los valores se presentan como valores promedio y desviación estándar (S.D.)				
Concentración de clorhidrato de octapinol (%)	Dosis de insulina (IE/kg)	D (%)	Reducción máxima de glucosa en plasma (%)	n (número de ratas)
Control	5	-	4,2 (4,9)	3
0,02	2,5	3,6 (3,2)	3,5 (2,9)	6
0,2	2,5	9,5 (5,3)	6,5 (3,5)	6
1	2,5	2,8 (5,8)	39,1 (11,3)	6

[0079] Los resultados anteriores indican claramente que las sustancias representadas por la fórmula (I) tienen un gran potencial como vehículos que mejoran la penetración para ser utilizadas en la administración transdérmica y transmucosa de compuestos fisiológicamente activos.

20

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende:
 - (a) 3-(4-propilheptil)-4-morfolina-etanol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4-(2-propilpentil)-1-piperidina-etanol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o cloruro de 4-(2-hidroxietyl)-4-metil-3-(4-propilheptil)morfolinio; y
 - (b) un agente farmacológicamente activo seleccionado del grupo que consiste en un analgésico, ácido nicotínico y un péptido.
- 5
- 10 2. Composición, según la reivindicación 1, en la que el agente farmacológicamente activo es un analgésico.
3. Composición, según la reivindicación 2, en la que el analgésico es buprenorfina, codeína, fentanilo, morfina o hidromorfona.
- 15 4. Composición, según la reivindicación 1, en la que el analgésico es clorhidrato de hidromorfona.
5. Composición, según la reivindicación 1, en la que el analgésico es sulfato de morfina.
- 20 6. Composición, según la reivindicación 1, en la que el agente farmacológicamente activo es ácido nicotínico.
7. Composición, según la reivindicación 1, en la que el agente farmacológicamente activo es un péptido.
8. Composición, según reivindicación 7, en la que el péptido es insulina.
- 25 9. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para la administración nasal.
10. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, para utilizar en la prevención o tratamiento del dolor.
- 30 11. Composición, según reivindicación 6, para utilizar en la prevención o el tratamiento de la dependencia a nicotina.
12. Composición, según reivindicación 8, para utilizar en la reducción de glucosa en plasma.
- 35 13. Utilización de una composición que comprende 3-(4-propilheptil)-4-morfolina-etanol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4-(2-propilpentil)-1-piperidina-etanol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o cloruro de 4-(2-hidroxietyl)-4-metil-3-(4-propilheptil)morfolinio, como vehículo de administración transdérmica o transmucosa de fármacos.
14. Material tejido que comprende una composición, según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8.
- 40 15. Parche adhesivo que comprende un material tejido, según la reivindicación 14.
16. Recipiente para administración nasal que comprende una composición, según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8.
- 45 17. Compuesto que tiene la fórmula cloruro de 4-(2-hidroxietyl)-4-metil-3-(4-propilheptil)morfolinio.

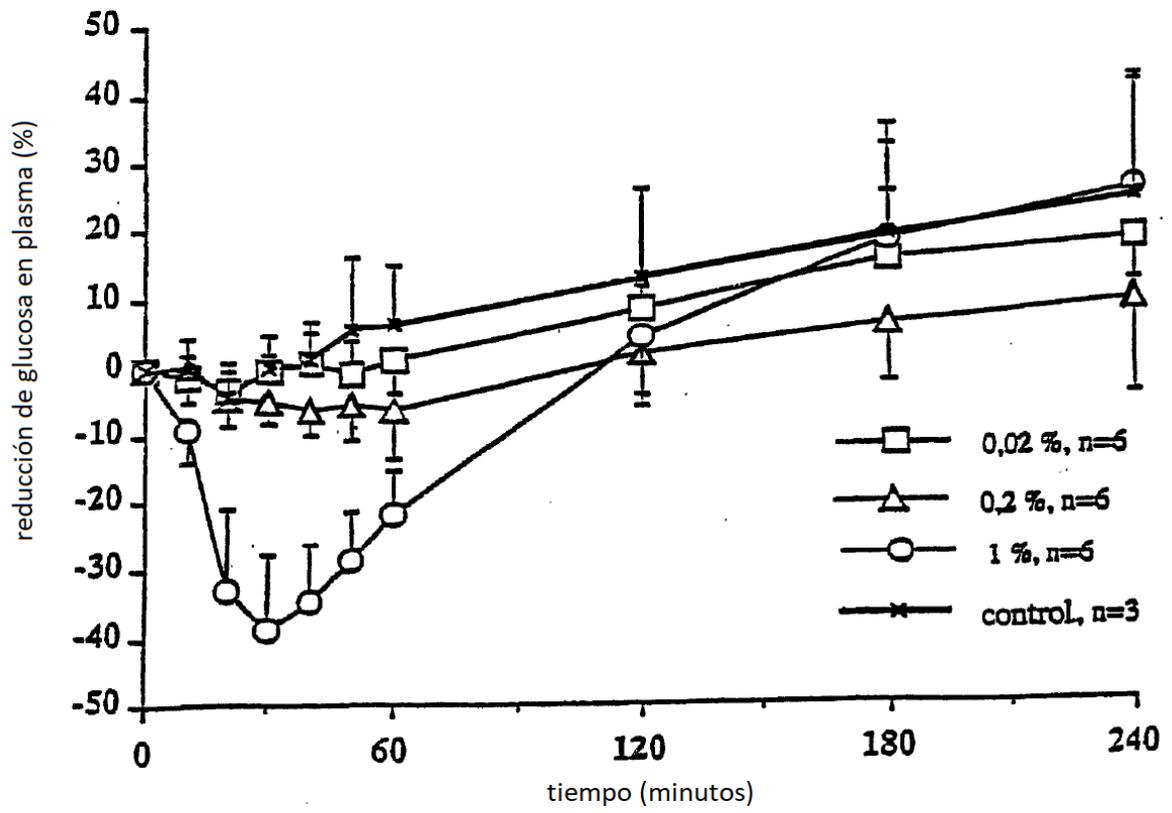


Figura 1