



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 302 732**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/455** (2006.01)  
**A61P 3/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01930535 .8**  
86 Fecha de presentación : **16.04.2001**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1274429**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **15.01.2003**

54 Título: **Formulaciones tópicas para el suministro transdérmico de niacina y métodos de tratamiento de la hiperlipidemia.**

30 Prioridad: **14.04.2000 US 197621 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.08.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.08.2008**

73 Titular/es: **Niadyne Corporation**  
**2509 N. Campbell Avenue**  
**Tucson, Arizona 85719, US**  
**University of Kentucky Research Foundation**

72 Inventor/es: **Jacobson, Myron, K.;**  
**Kim, Hyuntae;**  
**Kim, Moonsun;**  
**Jacobson, Elaine, L. y**  
**Qasem, Jaber, G.**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 302 732 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Formulaciones tópicas para el suministro transdérmico de niacina y métodos de tratamiento de la hiperlipidemia.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a formulaciones tópicas para suministro transdérmico de profármacos de niacina como se describen en esta memoria.

10 Las formulaciones tópicas son útiles para, v.g., tratamiento de la hiperlipidemia e hipercolesterolemia en un mamífero.

15 La hiperlipidemia y la hipercolesterolemia son afecciones que tienen una correlación bien establecida con el riesgo creciente de otras afecciones, tales como ataques cardíacos, aterosclerosis, y otras dolencias deletéreas. Existen numerosos agentes disponibles para la reducción de los niveles de colesterol y lípidos, que incluyen gemfibrizol, probucol, y, más recientemente, las “estatinas”, v.g., lovastatina.

20 La niacina (ácido nicotínico), una vitamina del complejo B soluble en agua, se utiliza por vía oral para el tratamiento de la hiperlipidemia y se ha demostrado que es eficaz en la reducción del colesterol total en plasma (C), las lipoproteínas de baja densidad LDL-C y los triglicéridos de lipoproteínas de muy baja densidad (triglicéridos VLDL), todos los cuales están asociados con riesgos para la salud, en tanto que aumentan los niveles en suero de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) que están consideradas como una lipoproteína “saludable”, en pacientes con hiperlipoproteinemia de los tipos II, III, IV, y V.

25 Aunque el mecanismo por el cual la niacina altera los perfiles de lípidos no ha sido bien definido, se ha demostrado que sus mecanismos de acción incluyen la inhibición de la liberación de ácidos grasos libres por el tejido adiposo (véase Carlson, L.A., Froberg, S.O. y Nye, E.R., Nicotinic Acid in the Rat. 11. Acute effects of nicotinic acid on plasma, liver, heart, and muscle lipids, *Acta Med Scand* 180: 571.579, 1966), y la actividad incrementada de lipoproteína lipasa (véase Priego, J.G., Pina M., Armijo, M., Sunkel, C. y Maroto, M.L., Action of etofibrate, clofibrate and nicotinic acid on the metabolism of lipids in normolipemic. Short term effects and method of action, *Arch Pharmacol Toxicol* 5: 29-42, 1979). Más de 14 millones de americanos tienen niveles elevados de LDL-C en sangre. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) son la clase de fármacos más ampliamente utilizada para el tratamiento de pacientes con niveles elevados de LDL-C. La niacina, sin embargo, es el único fármaco recomendado por la Asociación Americana del Corazón, para mejora del HDL en la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares además de la reducción de LDL-C. La terapia con niacina no sólo es muy eficaz en costes como monoterapia, sino que es beneficiosa además como terapia de combinación, dado que complementa los efectos de otras clases de fármacos reductores de los lípidos. La niacina es una segunda o tercera elección para la hipercolesterolemia aislada, debido a una alta incidencia de efectos secundarios asociados con la terapia oral de niacina. Sin embargo, posee una ventaja terapéutica como monoterapia cuando se desea reducción tanto de LDL-C como de triglicéridos como ocurre en los pacientes con hiperlipidemia combinada severa. La niacina puede utilizarse también en combinación con otros agentes reductores del colesterol tales como las “estatinas” para maximizar la actividad reductora de los lípidos. Un estudio demuestra que una combinación niacina/lovastatina es altamente eficaz en la disminución de LDL-C, triglicéridos y lipoproteína a [Lp(a)] al tiempo que retiene la potencia de la niacina en el aumento del HDL-C (Kashyap, M.L., Evans R., Simmons, P.D., Kohler, R.M. y McGoven, M.E., New combination niacin/statin formulation shows pronounced effects of major lipoproteins and well tolerated, *J Am Coll Card Suppl.* A35: 326, 2000).

35 La niacina ha sido utilizada ampliamente para reducir los niveles de colesterol en suero debido a que está considerada como una terapia eficaz en costes. En dosis orales de 2 a 3 g diarios, reduce los niveles de colesterol total y LDL-C en un promedio de 20% a 30%, reduce los niveles de triglicéridos en un 35% a 55%, aumenta el HDL-C en un 20% a 35%, y reduce Lp(a) en los humanos. La niacina reduce también la mortalidad total así como la mortalidad por enfermedad de las arterias coronarias (véase (see The Coronary Drug Project Research Group, *JAMA* 231: 360-381, 1975; y Canner, P.L., Berge, K.G., Wenger, N.K., Stamler, J., Friedman, L., Prineas, R.J. y Friedewald, W., Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin, *J Am Coll Cardiol* 8: 1245-1255, 1986) y contribuye también a ralentizar o invertir la progresión de la aterosclerosis (see Blankenhorn, D.H., Nessim, S.A., Johnson, R.L., Samnarco, M.E., Azen, S.P. y Cashin-Hemphill, L., Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts, *JAMA* 257: 3233-3240, 1987; y Cashin-Hemphill L.; Mack, W.J., Pogoda, J.M., Samnarco, M.E., Azen, S.P. y Blankenhorn, D.H., Beneficial effects of colestipol-niacin on coronary atherosclerosis. A 4-year follow-up, *JAMA* 264: 3013-3017, 1990).

60 La terapia oral con niacina tiene efectos secundarios que limitan su utilidad. Aunque la niacina es una vitamina, debe utilizarse en dosis terapéuticas para reducir el colesterol. A estas dosis, tanto la niacina de liberación inmediata como la de liberación sostenida pueden presentar varios efectos secundarios. El efecto secundario más común de la niacina es el enrojecimiento cutáneo, una sensación de calor en la piel asociada usualmente con rojez y a veces picor. El enrojecimiento cutáneo no es peligroso, pero la mayoría de los pacientes lo encuentran muy desagradable, lo cual limita seriamente la aceptación de la terapia por el paciente. El enrojecimiento cutáneo inducido por la niacina puede 65 atenuarse sustancialmente por pretratamiento con inhibidores de las ciclooxigenasas, lo que sugiere que la vasodilatación está causada por un mecanismo mediado por prostaglandinas (véase Carlson, L.A., Nicotinic acid and inhibition of fat mobilizing lipolysis. Present status of effects on lipid metabolism, *Adv Exp Med Biol* 109: 225-23 8, 1978).

Los ensayos de la función hepática se monitorizan siempre en los pacientes que toman niacina, dado que ha sido asociado un aumento de los niveles de transaminasas en suero con el tratamiento de niacina, y las formulaciones de niacina de liberación sostenida han sido asociadas con problemas hepáticos más graves (véase McKenney, J.M., Proctor, J.D., Harris, S., y Chinchili, V.M., A comparison of the efficacy and toxic effects of sustained- vs immediate-release niacin in hypercholesterolemic patients, *JAMA* 271: 672-777, 1994; y Stafford, R.S., Blumenthal, D. y Pasternak, R.C., Variations in cholesterol management practices of U.S. physicians, *J Am Coll Cardiol* 29: 139-146, 1997). Otros posibles efectos secundarios de la terapia oral con niacina incluyen activación de úlceras pépticas, gota, y empeoramiento del control de la diabetes. Dado el potencial de efectos secundarios, la terapia oral con niacina requiere una monitorización química cuidadosa.

El perfil farmacocinético de la niacina tomada por vía oral es complejo debido al rápido y extenso metabolismo de primer paso, que da como resultado una relación no lineal entre la dosis de niacina, por lo que no existe correlación alguna entre los parámetros de lípidos y los niveles de niacina en plasma. Por ejemplo, datos existentes demuestran que dosis de Niaspan® de 1000 mg dan como resultado una mejora en los perfiles de lípidos con aumentos apenas detectables en la niacina plasmática (véase Physicians Desk Reference, edición 53ª, p. 1505-1506, 1999). Niaspan® es una formulación de niacina de liberación prolongada aprobada por la FDA para el tratamiento de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia (Capuzzi, D.M., Guyton, J.R., Morgan, J.M., Goldberg, A.C., Kriesberg, M.A., Brusco, O.A., y Brody, J., Efficacy and safety of an extended-release niacin (Niaspan): A long term study, *Am J Cardiol* 82: 74u-81u, 1998; y Morgan, J.M., Capuzzi, D.M., y Guyton, J.R., A new extended-release niacin (Niaspan): Efficacy, tolerability, and safety in hypercholesterolemic patients, *Am J Cardiol* 82: 29u-34u, 1998). Así pues, puede conseguirse una mejora significativa en el perfil de lípidos en suero sin un aumento espectacular en los niveles plasmáticos de ácido nicotínico después de la administración oral de niacina (véase Knopp, R.H., Alagona, P., Davidson, M., Goldberg, A.C., Kafonek, S.D., Kashyap, M.; Sprecher, D., Superko, H.R., Jenkins, S., Marcovina, S., Equivalent efficacy of a time-release form of niacin (Niaspan) given once-a-night versus plain niacin in the management of hyperlipidemia, *Metabolism* 47: 1097-104, 1998). Esto demuestra que no se requiere una elevación sostenida de los niveles de niacina en sangre para alcanzar un efecto terapéutico. De hecho, los datos respaldan el argumento de que la saturación de los tejidos con niacina parece ser el factor clave para obtener un beneficio terapéutico. Una exposición prolongada de nivel bajo por formulaciones orales de liberación controlada es preferible a las exposiciones cortas de nivel alto resultantes de las formulaciones de liberación inmediata, dado que evita regímenes de dosificación incómodos y reduce los desagradables efectos secundarios. Sin embargo, las formulaciones orales de liberación controlada de niacina exhiben todavía un grado significativo de enrojecimiento cutáneo y disfunción hepática. Teniendo en cuenta el destino farmacocinético de la niacina oral, no se ha conseguido todavía el método ideal de administración de la niacina.

El documento WO 98/52927 describe una composición para tratamiento de la piel que comprende éster nicotínico como ingrediente activo. La composición se aplica tópicamente a la piel para el tratamiento de afecciones de la piel que incluyen acné, manchas de la edad, picor, etc. El tratamiento transdérmico de la hiperlipidemia o hipercolesterolemia no se describe ni se sugiere.

El documento GB-A-2210789 describe una composición tópica para cuidado de la piel que comprende un agente rubefaciente y vasodilatador, que es preferiblemente un derivado de ácido nicotínico. La composición de D2 se utiliza para el tratamiento del acné, la piel deteriorada por el sol, las arrugas de la piel y la piel envejecida. El tratamiento transdérmico de la hiperlipidemia o hipercolesterolemia con un profármaco de niacina como se define en la presente invención no se describe ni se sugiere.

El documento WO 97/45145 describe una preparación tópica de niacina para diagnóstico de la esquizofrenia. El tratamiento transdérmico de la hiperlipidemia o hipercolesterolemia no se describe ni se sugiere.

El documento DE 10 46 055 describe un éster de piridilcarbinol con ácido linólico y linolénico, es decir ácido octadecadienocarboxílico y ácido octadecatrienocarboxílico. Los compuestos se utilizan en formulaciones para limpieza de la piel y jabones. Se describe una composición que comprende una solución transdérmica del compuesto en una mezcla de éster metílico del ácido fórmico y éter. La solución comprende 0,75% en peso del compuesto. No se describe una formulación farmacéutica tópica que comprende 1 a 30% en peso de un profármaco de niacina.

El suministro transdérmico de fármacos es una ruta atractiva debido al aporte controlado de estos agentes y la evitación del efecto de primer paso hepático. Sin embargo, es poco probable que compuestos hidrófilos tales como la niacina atraviesen la piel fácilmente. Los autores de la invención demuestran en el presente estudio que la modificación química con alcoholes grasos permite que la niacina atraviese la piel de manera controlada para suministro sistémico y afecte al perfil de lípidos en sangre en modelos animales. Tanto la hidrólisis química como la enzimática de ésteres profármaco de niacina se han evaluado extensamente utilizando preparaciones de carboxilesterasa en plasma humano y de rata así como en hígado de cerdo, descritas por Wernly-Chung, G.N., Mayer, J.M., Tsantili-Koulidou, A, y Testa, B., Structure-reactivity relationships in the chemical hydrolysis of prodrug esters of nicotinic acid, *Int J Pharma* 63: 129-134, 1990. Los estudios demuestran que los ésteres de niacina estables químicamente son sustratos excelentes de las esteratas. Un estudio indica que la fijación de ésteres de niacina depende principalmente del carácter lipófilo ( $\log P_{oct/w}$  óptimo = 2,3) y de factores estéricos. Ésteres de niacina hasta nicotinato de hexilo están disponibles comercialmente.

Los sistemas de suministro transdérmico son una alternativa cómoda y eficaz para la administración de muchos tipos de medicaciones, con inclusión de anti-anginosos (nitroglicerina), hormonas (estrógenos) y antihipertensivos (clonidina). El suministro transdérmico es beneficioso debido a que los agentes se suministran directamente al torrente

sanguíneo, evitando el metabolismo de primer paso en el hígado, con lo que el suministro del fármaco es continuo y sostenido. El suministro transdérmico proporciona también un suministro sostenido y consistente de medicación, evitando los picos y valles en los niveles sanguíneos que están asociados frecuentemente con las formas de dosificación oral y que son usualmente indeseables. Así pues, utilizando el suministro transdérmico, es posible administrar dosis menores de fármaco para alcanzar el mismo efecto terapéutico en comparación con la administración oral, reduciendo o eliminando los efectos secundarios dependientes de la dosis.

La preparación de formulaciones adecuadas de medicaciones es una misión desafiante, y es preciso vencer muchos obstáculos para alcanzar una forma de dosificación tópica adecuada. La piel, que tiene capas protectoras destinadas a evitar la penetración de materia extraña, debe ser atravesada suficientemente para proporcionar el agente activo al sitio deseado para la absorción en el torrente sanguíneo. La piel es un sistema orgánico complejo, constituido por múltiples capas. La capa más externa, o "capa córnea" de la piel está constituida por material no vivo derivado fundamentalmente de la diferenciación terminal de los queratinocitos epidérmicos, y proporciona una barrera protectora para los componentes de la piel subyacentes. La epidermis contiene varios tipos de células, aunque los queratinocitos son el tipo de célula principal. Los fibroblastos dérmicos están incrustados en una matriz constituida por colágeno, elastina, proteoglicanos, y otras moléculas de la matriz extracelular. En la dermis se encuentran capilares sanguíneos, pero la epidermis es avascular.

Adicionalmente, el fármaco propiamente dicho debe ser adecuado para administración. El tamaño de una molécula de fármaco, su carga, y su polaridad son factores que contribuyen a la capacidad del agente para penetrar en la piel hasta el sitio deseado o hasta los vasos sanguíneos para distribución sistémica.

Los beneficios del suministro transdérmico indican que son deseables sistemas de suministro transdérmico de niacina para, v.g., el tratamiento de la hiperlipidemia o terapia vitamínica.

El objeto de la presente invención es el uso de un profármaco de niacina que es un éster de ácido nicotínico o éster de ácido graso del alcohol correspondiente, es decir un compuesto de nicotinilo que comprende una cadena de carbonos C1 a C22 para la preparación de un medicamento para administración tópica destinada al tratamiento de la hiperlipidemia o la hipercolesterolemia. Estos profármacos de niacina se designan a menudo en esta memoria como "pro-niacina".

Por tanto, la invención describe el tratamiento de hiperlipidemia e hipercolesterolemia por suministro transdérmico de niacina utilizando ésteres de pro-niacina.

Un objeto adicional de la presente invención es una composición farmacéutica tópica que comprende un profármaco de niacina en un vehículo farmacéutico adecuado, en el cual el profármaco de niacina es un compuesto de nicotinilo que comprende una cadena de carbonos C10-C22 y en el cual la formulación comprende de 1 a 30% en peso del profármaco de niacina.

Otro objeto adicional de la presente invención es un dispositivo de tratamiento transdérmico que comprende un profármaco de niacina y una capa adhesiva permeable al profármaco de niacina, en donde el profármaco de niacina es un éster de ácido nicotínico o un compuesto de nicotinilo que comprende una cadena de carbonos C10 a C22.

Estos y otros objetos de la invención se alcanzan por la presente invención, que se describe en la exposición que sigue y las reivindicaciones siguientes.

### Breve descripción de las figuras

Fig. 1 representa el contenido de NAD en la piel de ratón tratada con nicotinato de miristilo durante 7 días frente a la piel sin tratar;

Fig. 2 es una tabla que muestra la respuesta de lípidos a Niaspan®;

Fig. 3 es una tabla de los parámetros farmacocinéticos medios en estado estacionario para niacina en plasma;

Figs. 4a y 4b son gráficos que comprenden el contenido de NAD en piel de ratón tratada con miristal-niacina durante 7 días (4a) frente a piel sin tratar (4b);

Fig. 5 es un gráfico que muestra los efectos de reducción del colesterol del éster de lauril-niacina transdérmico frente a niacina oral en ratones lampiños contra un control; y

Figs. 6a-d es un gráfico que muestra el efecto de la niacina oral y la lauril-niacina transdérmica sobre los perfiles de lípidos de ratones transgénicos apoB/CETP.

Fig. 7 es un gráfico que muestra el efecto del laurato de nicotinoilo comparado con los resultados que se muestran en la Figura 6.

Fig. 8 muestra las estructuras químicas generales de compuestos de nicotinato y nicotinilo adecuados para uso con la presente invención.

**Descripción detallada de las realizaciones preferidas**

El suministro transdérmico es una ruta alternativa atractiva de administración de niacina que evita las acciones tóxicas del primer paso hepático. El sistema de suministro tópico de la invención tiene en cuenta la distribución de niacina a través de la capa córnea que está controlada al menos en parte por la esterificación de la niacina o la adición de un ácido graso para formar un compuesto de nicotinilo, colectivamente las pro-niacinas de la presente invención, tales como las que se muestran en Fig. 7. La tasa y el sitio de conversión metabólica de la pro-niacina contribuyen al atravesamiento de la piel y a la absorción sistémica en los vasos sanguíneos de las capas inferiores de la piel. La consideración primaria para el suministro transdérmico de muchos fármacos hidrófilos tales como la niacina es la alta resistencia a la difusión de la capa córnea intacta. La modificación molecular del fármaco niacina, más comúnmente en la forma de un profármaco, resuelve este problema.

Los profármacos de niacina, es decir los ésteres de ácido nicotínico o compuestos de nicotinilo que se describen en esta memoria se prefieren al ácido nicotínico debido a que proporcionan profármacos con propiedades de formulación muy deseables para el suministro transdérmico. Adicionalmente, la conversión en niacina por las estererasas presentes en la piel proporciona una liberación sostenida del ingrediente activo. Los ésteres C10-C18 de niacina son particularmente preferidos, aunque pueden prepararse formulaciones adecuadas con ésteres de ácido nicotínico C1 a C22. Los ésteres de niacina y compuestos de nicotinilo pueden ser de cadena lineal o ramificados, sustituidos o insustituidos, con tal que el número total de átomos de carbono satisfaga los criterios expuestos en esta memoria. Muy preferiblemente, el profármaco de niacina de la invención es nicotinato de laurilo o laurato de nicotinilo.

La formulación farmacéutica tópica de la invención comprende 1 a 30% en peso del profármaco de niacina, preferiblemente 1-20%, y muy preferiblemente 1-10%.

Adicionalmente, en la formulación farmacéutica tópica, el profármaco de niacina tiene preferiblemente un log P de 0,5 a 12, 4,5 a 10, preferiblemente de 5,8 a 8,0, y muy preferiblemente de 4,8 a 9,7 cuando se mide utilizando distribución con agua/octanol.

Para evaluar la eficacia del suministro transdérmico, se utilizó un modelo de ratón lampiños y un modelo de ratón transgénico doble apoB/CETP. El modelo apoB/CETP proporciona un modelo adecuado de metabolismo humano de los lípidos, dado que se sabe que estos ratones exhiben una distribución de las lipoproteínas-colesterol muy similar a la de los humanos normolipidémicos. Los ratones transgénicos que expresan genes humanos específicos han sido utilizados en gran escala para investigar el metabolismo de los lípidos y ensayar fármacos hipolipidémicos potenciales, que proporcionan el potencial para una mejor predicción de la respuesta humana. Ratones transgénicos que expresan a la vez apoB100 humana y CETP humana exhiben una distribución de HDL-C/LDL-C en suero semejante a la humana y están disponibles comercialmente. ApoB100 es un componente proteínico de VLDL y LDL, y es el ligando responsable de la fijación del receptor de LDL, mientras que CETP media la distribución de los lípidos entre clases de lipoproteínas diferentes. El perfil lipoproteínico de colesterol de los ratones transgénicos dobles es significativamente diferente del de los ratones no transgénicos, transgénicos simples con apoB humana y transgénicos simples con CETP humana, en los cuales la mayor parte del colesterol se encuentra en las fracciones de HDL. Los ratones transgénicos dobles apoB100/CETP exhiben la distribución lipoproteínica de colesterol más similar a la de los humanos normolipidémicos (es decir, una relación de LDL-C a HDL-C de aproximadamente 2 a 1) cuando se alimentan con una dieta normal para animales descrita por Grass, D.S., Sainai, U., Fellkner, R.H., Wallace, R.E., Lago, W.J.P., Young, S.G. y Swanson, M.E., Transgenic mice expressing both human apolipoprotein B and human CETP have a lipoprotein cholesterol distribution similar to that of normolipidemic humans *J Lipid Res* 36: 1082-1091, 1995.

Las formulaciones tópicas pueden utilizarse para reducir el colesterol y/o los lípidos en un paciente que se encuentra en necesidad de ello, mamíferos y humanos, por aplicación de una cantidad suficiente de una formulación transdérmica que contiene una cantidad suficiente, es decir terapéuticamente eficaz, profármaco de niacina en una base tópica adecuada para la piel de un individuo a fin de reducir los niveles séricos de colesterol y/o lípidos de LDL, VLDL's, o aumentar los niveles de HDL en suero. Así pues, las formulaciones pueden utilizarse para prevenir la hiperlipidemia y la hipercolesterolemia, o para tratar dichas condiciones.

## Ejemplos 1 y 2

*Preparación de ésteres de niacina*

## Ejemplo 1

Se prepararon ésteres de ácido nicotínico por tratamiento de cloruro de nicotinilo con trietilamina (TEA), dimetilaminopiridina (DMAP) y diversos alcoholes C<sub>1</sub> a C<sub>18</sub> bajo nitrógeno (todos los productos químicos obtenidos de Sigma Aldrich). Los ésteres resultantes se separaron por cromatografía en columna de gel de sílice y se convirtieron en sus sales de HCl respectivas para purificación ulterior. La cromatografía en capa delgada (TLC) y la I<sub>H</sub>-NMR confirmaron la pureza e identidad de los productos finales enumerados más adelante en la Tabla 1. Los exámenes por TLC se realizaron sobre placas GF de gel de sílice Analtech Uniplat. Las purificaciones cromatográficas en columna se realizaron con gel de sílice (Merck, 60A, mallas 230-400 para cromatografía súbita).

## Ejemplo 2

Se utilizaron ratones hembra lampiños (HRS-J, de 6-8 semanas). Se alojaron éstos en jaulas con fondo continuo provistas de comida y agua estériles y litio [sic], con un ciclo de luz-oscuridad 14:10. Los ésteres de ácido nicotínico del Ejemplo 1 se aplicaron diariamente con un dedo enguantado a los lomos de los ratones lampiños en 200 mg de loción para cuidado de la piel Vanicream Lite™ (Pharmaceutical Specialties, Inc., que contenía agua purificada, petrolatum blanco, alcohol cetearílico y Cetareth-20, propilenglicol, solución de sorbitol, simeticona, monoestearato de glicerilo, monoestearato de polietilenglicol, ácido sórbico y BHT) a concentraciones comprendidas en el intervalo de 0,5 a 2,0 (peso/peso) durante una semana. Ratones de control recibieron 200 mg de la loción sola. Los animales se sacrificaron por eutanasia mediante inyección cardiaca de pentobarbital antes de las escisiones en la piel. Las muestras de piel dorsal y ventral se congelaron inmediatamente en nitrógeno líquido y se guardaron a -80°C.

Dado que la niacina se convierte en NAD en los tejidos, se utilizó el contenido de NAD como marcador de la saturación de niacina (Fu, C.S., Swenseid, M.E., Jacob, R.A. y McKee, R.W., Biochemical markers for assessment of niacin status in young men: levels of erythrocyte niacin coenzymes and plasma tryptophan, *J Nutrition* 119: 1949-1955, 1989). El suministro sistémico transdérmico de niacina se evaluó por determinación del contenido de NAD de un sitio de la piel que está localizado lejos del sitio de la aplicación tópica. La demostración de la saturación de los tejidos con niacina utilizando el sistema de suministro transdérmico de acuerdo con la invención se presenta en la Figura 1, que muestra el tratamiento con nicotinato de miristilo.

Para los análisis de NAD y proteínas, el tejido se homogeneizó utilizando un Polytron en 1 ml de HClO<sub>4</sub> 0,5M enfriado en hielo y se centrifugó a 3000 rpm durante 15 min. El sobrenadante se neutralizó con KOH 2M/KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,66M enfriado en hielo para el ensayo de NAD. El sedimento se disolvió en 1 ml de NaOH 0,1M para el ensayo de proteínas. El contenido de NAD se evaluó basándose en el principio de la ciclación enzimática (Jacobson, E.L., y Jacobson, M.K., Tissue NAD as biochemical measure of niacin status in humans, *Methods Enzymol* 280: 221- 230, 1997). Se empleó el método BCA (Pierce Chemical Co.) para determinación de las proteínas. La determinación de P<sub>oct/w</sub> se condujo utilizando el método de HPLC en fase inversa como ha sido consignado por Harnisch M., Mokel H., *Relationship between log Pow shake-flask values and capacity factors derived from reverse-phase high-performance liquid chromatography for n-alkyl benzenes and some OECD reference substances*. *Chrom*, 282, (315-332), 1983. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1  
*Propiedades de los Profármacos de Niacina*

Longitud de la Cadena de Carbonos Alquilica	Valor log P*	Respuesta Eritematosa
1 carbono	0,84	Sí
2 carbonos	1,3	Sí
4 carbonos	2,4	Sí
6 carbonos	3,5	Sí
8 carbonos	4,8	Sí
10 carbonos	5,8	Ligera
12 carbonos	6,6	No
13 carbonos	7,5	No
14 carbonos	7,6	No
15 carbonos	8,3	No
16 carbonos	9,2	No
18 carbonos	9,7	No

\* Determinado como se describe en Harnisch y Mokel, *supra*.

## ES 2 302 732 T3

Los resultados resumidos en la Tabla 1 anterior demuestran que los ésteres de ácido nicotínico con valores log P entre aproximadamente 6,0 y aproximadamente 8,0 son los compuestos preferidos para el suministro transdérmico de niacina a fin de alcanzar la saturación de los tejidos, dado que los ésteres con valores log P menores que aproximadamente 6, que incluyen los ésteres C1 a C8, provocan respuesta eritematosa, mientras que los ésteres con valores log P mayores que 6 no lo hacen. El éster C10 exhibía una respuesta eritematosa reducida en comparación con los ésteres C8 o inferiores.

### Ejemplo 3

Se sintetizaron también ésteres de niacina de acuerdo con métodos conocidos descritos por Ono, N., Yamada, T., Saito, T., Tanaka, K. and Kaji, A., A convenient procedure for esterification of carboxylic acids, Bull. Chem. Soc. Jpn. 51:2401-2404, 1978. El tratamiento de niacina con diversos bromuros de alquilo y 1,8-diazabicyclo-[5,4,0]undec-7-eno (DDU) en benceno bajo nitrógeno dio como resultado ésteres que podían separarse por cromatografía en columna de gel de sílice. La pureza e identidad de los productos finales se confirmaron por TLC, espectroscopia H-NMR, HPLC de fase inversa, y análisis elemental. La niacina, el DBU, y todos los bromuros de alquilo se adquirieron de Sigma-Aldrich. Los exámenes por TLC se realizaron en placas de gel de sílice GF Analtech Uniplate. Las purificaciones cromatográficas en columna se realizaron con gel de sílice (Merck, 60A, mallas 230-400 para cromatografía súbita). Los espectros <sup>1</sup>H-NMR se registraron en un espectrómetro Varian Gemini-300 NMR utilizando tetrametilsilano como referencia interna.

### Ejemplo 4

Esteres de lauril-niacina preparados de acuerdo con el Ejemplo 3 se evaluaron en ratones lampiños utilizando el procedimiento indicado en el Ejemplo 2 excepto que se utilizaron concentraciones de 1 a 10% peso/peso de los ésteres de lauril-niacina. Las determinaciones de NAD y proteínas se condujeron como se ha descrito en el Ejemplo 2, y los resultados se presentan en las Figuras 4a y 4b.

Adicionalmente, se realizó un análisis de lípidos en plasma tomando muestras de sangre en ayunas (16 h) de los ratones lampiños que se obtuvieron al comienzo, a los 30 días y a los 60 días del plexo retroorbital, y al final del tratamiento por punción cardiaca. Los animales se sacrificaron por eutanasia mediante inyección cardiaca de pentobarbital antes de la recogida de la sangre. La sangre se recogió en tubos de microcentrifuga que contenían 10  $\mu$ l de heparina, se separó el plasma por centrifugación a 2000 x g durante 15 minutos y se guardó a -80°C hasta el análisis al cabo de una semana. El colesterol total, HDL-C y los triglicéridos se midieron enzimáticamente, utilizando un analizador de química clínica Synchron CX7 por Beckman). Los resultados se muestran en Figs. 4a y 4b.

### Ejemplo 5

Ratones transgénicos dobles apoB/CETP hembra (Taconic Biotechnology, Germantown, NY) se dividieron en 6 grupos y se alojaron en grupos de 6 animales cada uno. El éster laurílico se utilizó como una formulación de loción al 5% y se aplicó a los lomos afeitados de los animales de ensayo que recibieron una dieta estándar, 5 veces a la semana durante 4 semanas. Para administración oral, se disolvió niacina (sal de sodio) en el agua de bebida a una concentración de 0,75% (0,63% como ácido libre). La ingestión de niacina se estimó a partir del agua consumida. La ingestión de niacina diaria estimada era aproximadamente 1400 mg/kg.

La dosis oral utilizada fue 760 mg/kg/día y la dosis tópica era 250 mg/kg/día como niacina. La dosis oral de niacina seleccionada está comprendida en el intervalo de 500 a 900 mg/kg/día, utilizado típicamente en estudios pre-clínicos con roedores descritos por Santos, K.F.R., Oliveira, T.T., Nagem, T.J., Pinto, A.S. y Oliveira, M.G.A., Hypolipidaemic effects of naringenin, rutin, nicotinic acid and their associations, *Pharmacol Res* 40, 493-496, 1999. La dosis oral, sobre la base de superficie corporal, es equivalente a una dosis humana de 3,7 g/día, mientras que la dosis tópica es equivalente a 1,2 g/día.

Para la administración tópica, se aplicaron los ésteres laurílicos de niacina diariamente a los lomos afeitados de los ratones en 200 mg de loción a concentraciones de 1, 2, 5 y 10% (peso/peso) durante 13 semanas. Para un ratón de 25 g, las dosis tópicas diarias estarían comprendidas en el intervalo de 34 a 340 mg/kg como niacina. Los ratones de control recibieron cantidades iguales de la loción de vehículo sola. Se realizó un análisis de lípidos como se describe en el Ejemplo 4. Los resultados se muestran en Figs. 6a-d.

*Mejora de los perfiles de lípidos de ratones transgénicos apoB100/CETP tratados con profármaco de niacina.* El efecto del suministro transdérmico de un éster laurílico de niacina sobre los perfiles de lípidos en plasma en comparación con niacina oral en los ratones transgénicos dobles apoB100/CETP durante 90 días. En este estudio se utilizó un total de 6 grupos de 6 animales. Para administración tópica, el éster laurílico de niacina se aplicó diariamente a los lomos afeitados de los ratones. Para administración oral, se disolvió niacina (sal de sodio) en el agua de bebida. Después de 90 días, el tratamiento tópico a una cuarta parte de la dosis del tratamiento oral redujo el colesterol total, los triglicéridos, y la fracción LDL-C en 15, 33 y 38%, mientras que el HDL-C se elevó un 8%. El tratamiento oral redujo el colesterol total, los triglicéridos, y las fracciones LDL y HDL-C en un 29, 37, 45% y 13%, respectivamente. Estos resultados demuestran que el nicotinato de laurilo puede ser muy eficaz como agente terapéutico transdérmico para modular positivamente los perfiles de lípidos en suero.

## ES 2 302 732 T3

Los resultados muestran que el tratamiento tópico reducía el nivel de colesterol total en plasma un 52%, mientras que la niacina oral reducía el colesterol total un 12%.

5 Los resultados muestran que los profármacos de niacina, v.g., los ésteres de niacina, pueden aplicarse dérmicamente como profármaco para controlar el desequilibrio de lípidos en sangre como una alternativa a la niacina oral que evita el enrojecimiento cutáneo y los efectos potencialmente tóxicos de primer paso hepático. Los resultados muestran que el tratamiento tópico reducía el nivel total de colesterol en plasma un 52%, mientras que la niacina oral reducía el colesterol total un 12%.

10 Los ésteres miristílico y laurílico de niacina no exhiben vasodilatación cutánea alguna, lo que indica que pueden producirse profármacos de niacina sin dicho efecto indeseable. Los mismos proporcionan profármacos con propiedades de formulación sumamente deseables para suministro transdérmico y la conversión en niacina por las esterases presentes en la piel proporcionará una liberación sostenida del ingrediente activo sin vasodilatación para suministro sistémico óptimo. Los resultados en modelos animales sugieren fuertemente que el enfoque transdérmico puede aplicarse con éxito a la mejora global de los perfiles de lípidos por administración de niacina, en humanos u otros mamíferos.

20 La niacina y los ésteres de ácido nicotínico y compuestos de nicotinilo de la presente invención penetran y saturan el tejido cuando se administran a un individuo, y como se ha expuesto anteriormente, la saturación del tejido está relacionada con la reducción de los niveles de colesterol y lípidos en suero demostrando que el suministro transdérmico de niacina, particularmente en forma de ésteres, reducirá eficazmente los niveles de LDL y VLDL en suero y/o aumentará los niveles séricos de HDL.

25 Los ésteres del ácido nicotínico son adecuados para el suministro transdérmico, particularmente los ésteres C10 o mayores, v.g., C10-C18 y muy preferiblemente C12-C16. Sin embargo, pueden prepararse formulaciones adecuadas con ésteres C8 o inferiores, y las mismas están incluidas dentro del alcance de la invención. Los compuestos de nicotinilo correspondientes son también eficaces.

30 Además de cremas y lociones, formulaciones tópicas tales como champúes, líquidos tales como lavados oftálmicos, bálsamos y barras tales como bálsamos para labios y barras desodorantes, jabones, parches, vendajes, hilos de sutura, dispositivos de implante recubiertos, y cualquier otro tipo de sistema diseñado para aplicación tópica [sic]. Vehículos farmacéuticos adecuados se utilizarán para preparar las formulaciones transdérmicas de la invención, con inclusión de petrolatum, ungüento Whitepsol, diversas lociones, bases de emulsión, cremas y análogos.

35 Es muy preferido un sistema de suministro transdérmico. Sistemas de suministro transdérmico adecuados (parches) para suministro de nicotina se conocen en la técnica, tales como los descritos en las Patentes U.S. n° 4.839.174; 4.943.435; y 5.016.652. Muchos otros ejemplos de estos tipos de dispositivos se conocen en la técnica. Los sistemas de tratamiento típicos incluyen un depósito o matriz que contiene el fármaco, y una capa adhesiva que es permeable al agente activo, en este caso niacina y más preferiblemente ésteres de ácido nicotínico. Una capa adhesiva, que puede ser la misma que la capa permeable, se adhiere a la piel de un individuo, permitiendo que el agente se libere y sea absorbido en la piel para circulación y distribución sistémica subsiguientes a otros tejidos. Durante el uso, el dispositivo suministrará transdérmicamente una dosis suficiente de niacina o éster de ácido nicotínico para proporcionar una cantidad suficiente de niacina a fin de saturar el tejido del individuo con niacina, y proporcionar una reducción en los niveles de colesterol total, VLDL, o LDL y/o un aumento o mejora en los niveles de HDL. Las mejoras en colesterol total se expresan convenientemente como disminución de la relación colesterol total:HDL o LDL:HDL. El resultado demuestra que el suministro transdérmico de los compuestos descritos en esta memoria producirá mejoras en los perfiles de colesterol y lípidos de los individuos similares a los que se sabe son producidos con la terapia oral de niacina.

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de un profármaco de niacina que es un éster de ácido nicotínico o un compuesto de nicotinilo que comprende una cadena de carbonos C1 a C22 para la preparación de un medicamento para administración tópica para el tratamiento de la hiperlipidemia en un mamífero.
- 10 2. Uso de un profármaco de niacina que es un éster de ácido nicotínico o un compuesto de nicotinilo que comprende una cadena de carbonos C1 a C22 para la preparación de un medicamento para administración tópica para el tratamiento de la hipercolesterolemia en un mamífero.
3. El uso de las reivindicaciones 1 ó 2, en el cual el medicamento tiene por objeto disminuir los triglicéridos en suero, disminuir LDL en suero o aumentar los niveles de HDL.
- 15 4. El uso de la reivindicación 1 ó 2, en el cual el medicamento tiene por objeto la mejora del perfil de colesterol total en un individuo, en donde se reduce al menos una de las relaciones colesterol total:HDL y LDL:HDL.
- 20 5. El uso de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el profármaco de niacina es nicotinato de laurilo o laurato de nicotinilo.
6. Una formulación farmacéutica tópica que comprende un profármaco de niacina en un vehículo farmacéutico adecuado, en donde el profármaco de niacina es un compuesto de nicotinilo que comprende una cadena de carbonos C10 a C22 y en donde la formulación comprende 1 a 30% en peso del profármaco de niacina.
- 25 7. La formulación de la reivindicación 6, que comprende 1 a 20% en peso del profármaco de niacina.
8. La formulación de la reivindicación 6, que comprende 1 a 10% en peso del profármaco de niacina.
- 30 9. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde dicho profármaco de niacina tiene un valor log P entre 0,5 y 12.
10. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en donde dicho profármaco de niacina tiene un valor log P entre 5,0 y 8,0.
- 35 11. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en donde dicho profármaco de niacina tiene un valor log P entre 4,8 y 9,7.
- 40 12. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, en donde dicho profármaco es laurato de nicotinilo.
13. Un dispositivo de suministro transdérmico que comprende un profármaco de niacina y una capa adhesiva permeable al profármaco de niacina, en donde el profármaco de niacina es un éster de ácido nicotínico o un compuesto de nicotinilo que comprende una cadena de carbonos C10 a C22.

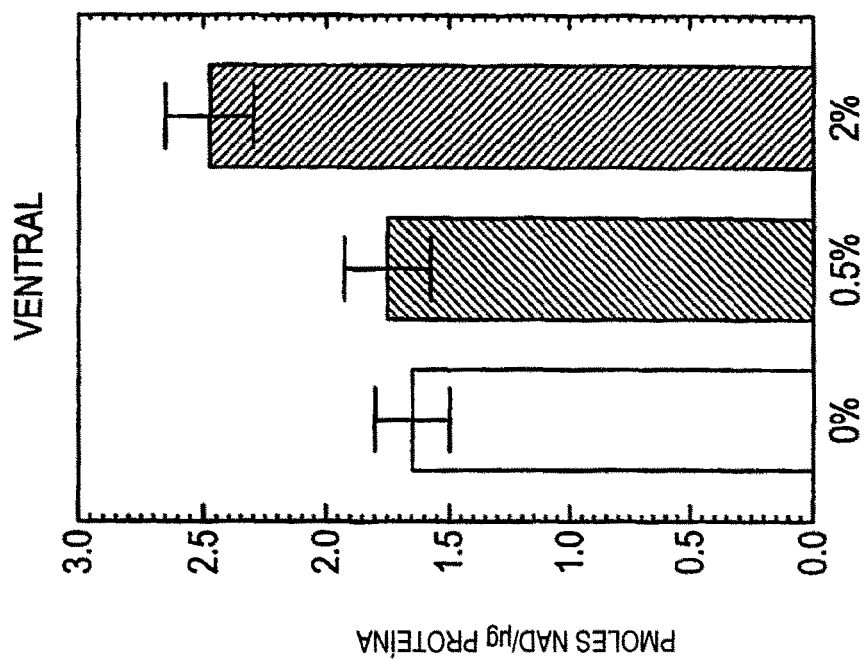
45

50

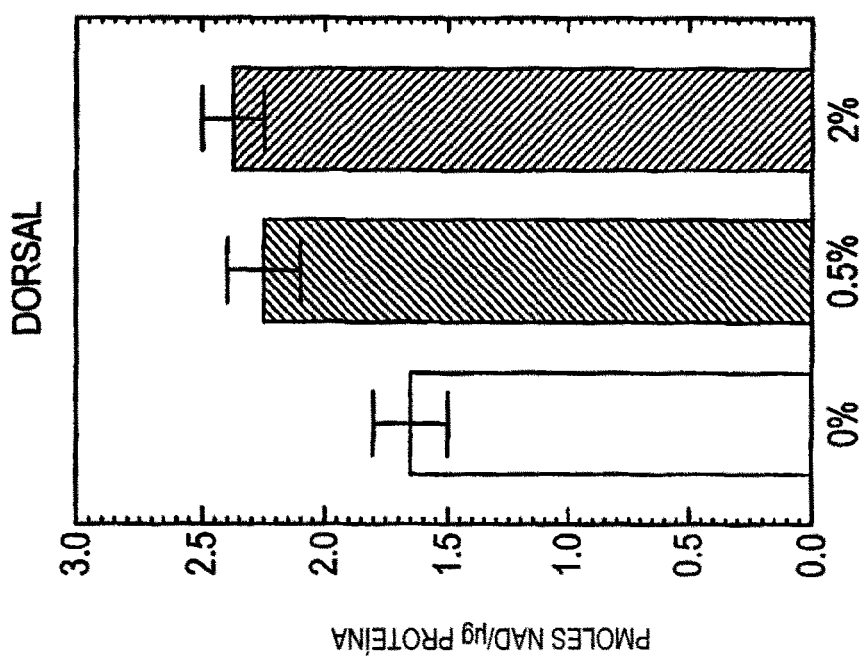
55

60

65



CONTENIDO DE NAD EN LA PIEL DE RATÓN TRATADA CON NICOTINATO DE MIRISTILO DURANTE 7 DÍAS. (VENTRAL: SIN TRATAR)



CONTENIDO DE NAD EN LA PIEL DE RATÓN TRATADA CON NICOTINATO DE MIRISTILO DURANTE 7 DÍAS. (DORSAL: TRATADA)

**FIG. 1B**

**FIG. 1A**

TABLA 1. RESPUESTA DE LÍPIDOS A NIASPAN®									
TRATAMIENTO	N	CAMBIO MEDIO PORCENTUAL DESDE LA LÍNEA BASE A LA SEMANA 16*							
		TC	LDL-C	HDL-C	TC/HDL-C	TG	LP(A)	APO B	APO A-1
NIASPAN® 1000 mg qhs	41	-3	-5	+18	-17	-21	-13	-6	+9
NIASPAN® 2000 mg qhs	41	-10	-14	+22	-25	-28	-27	-16	+8
PLACEBO	40	0	-1	+4	-3	0	0	+1	+3
NIASPAN® 1500 mg qhs	76	-8	-12	+20	-20	-13	-15	-12	+8
PLACEBO	73	+2	+1	+2	+1	+12	+2	+1	+2

N = NÚMERO DE PACIENTES EN LA LÍNEA BASE;

\* CAMBIO MEDIO PORCENTUAL RESPECTO A LA LÍNEA BASE PARA TODAS LAS DOSIS DE NIASPAN® ERA SIGNIFICATIVAMENTE DIFERENTE (P < 0,05) DEL PLACEBO PARA TODOS LOS PARÁMETROS DE LOS LÍPIDOS INDICADOS EXCEPTO APO A-1 A 2000 mg.

TOMADO DE LA REFERENCIA PHYSICIANS' DESK, EDICION 53ª, P 1505-1506, 1999.

FIG. 2

TABLA 2. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS MEDIOS EN ESTADO ESTACIONARIO PARA NIACINA EN PLASMA			
NIASPAN®		NIACINA	
DOSIS/DÍA	ADMINISTRADO COMO	CONCENTRACIÓN PICO (µg/ml)	TIEMPO HASTA EL PICO (HORAS)
1000 mg	2 x 500 mg	0,6	5
1500 mg	2 x 750 mg	4,9	4
2000 mg	2 x 1000 mg	15,5	5

TOMADO DE LA REFERENCIA PHYSICIANS' DESK, EDICION 53<sup>a</sup>, P 1505-1506, 1999.

**FIG. 3**

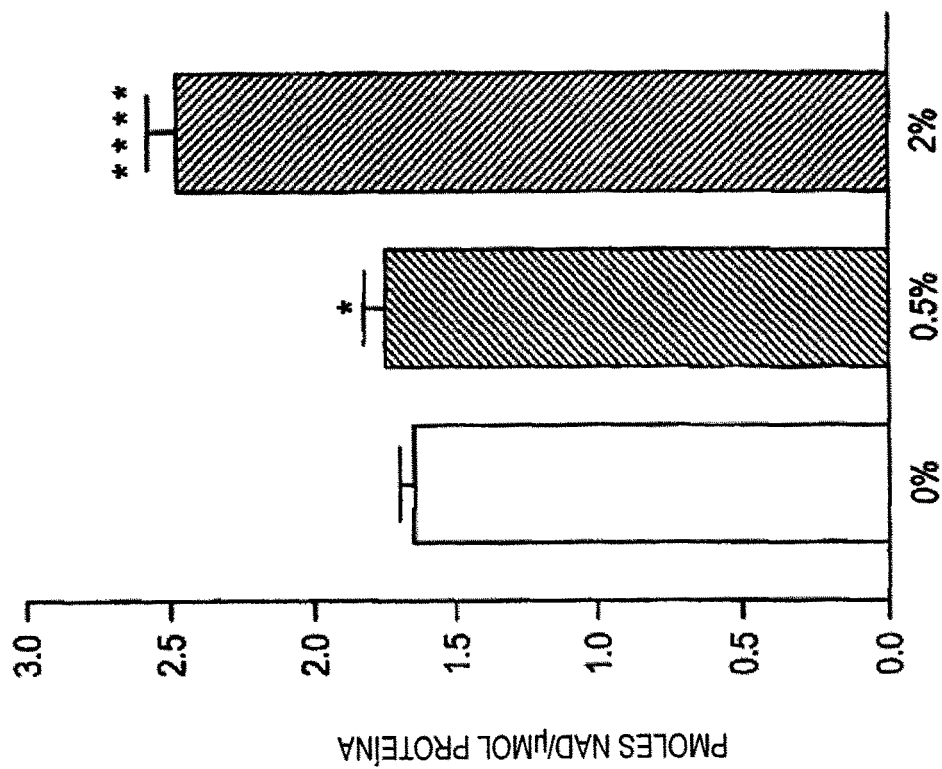


FIG. 4A [SIC]

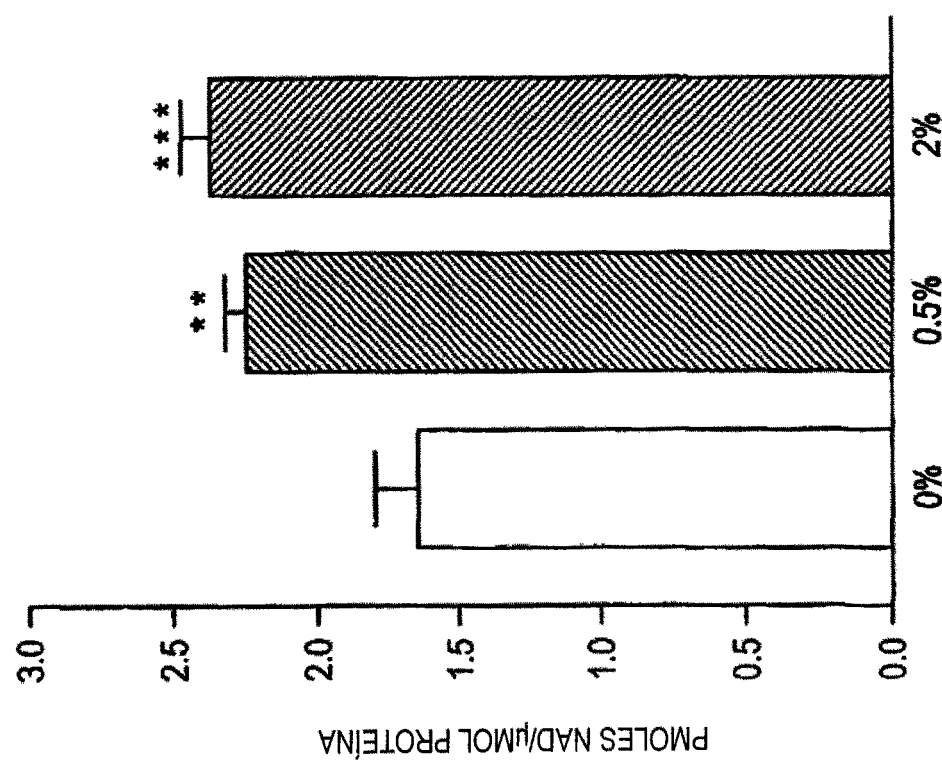


FIG. 4A

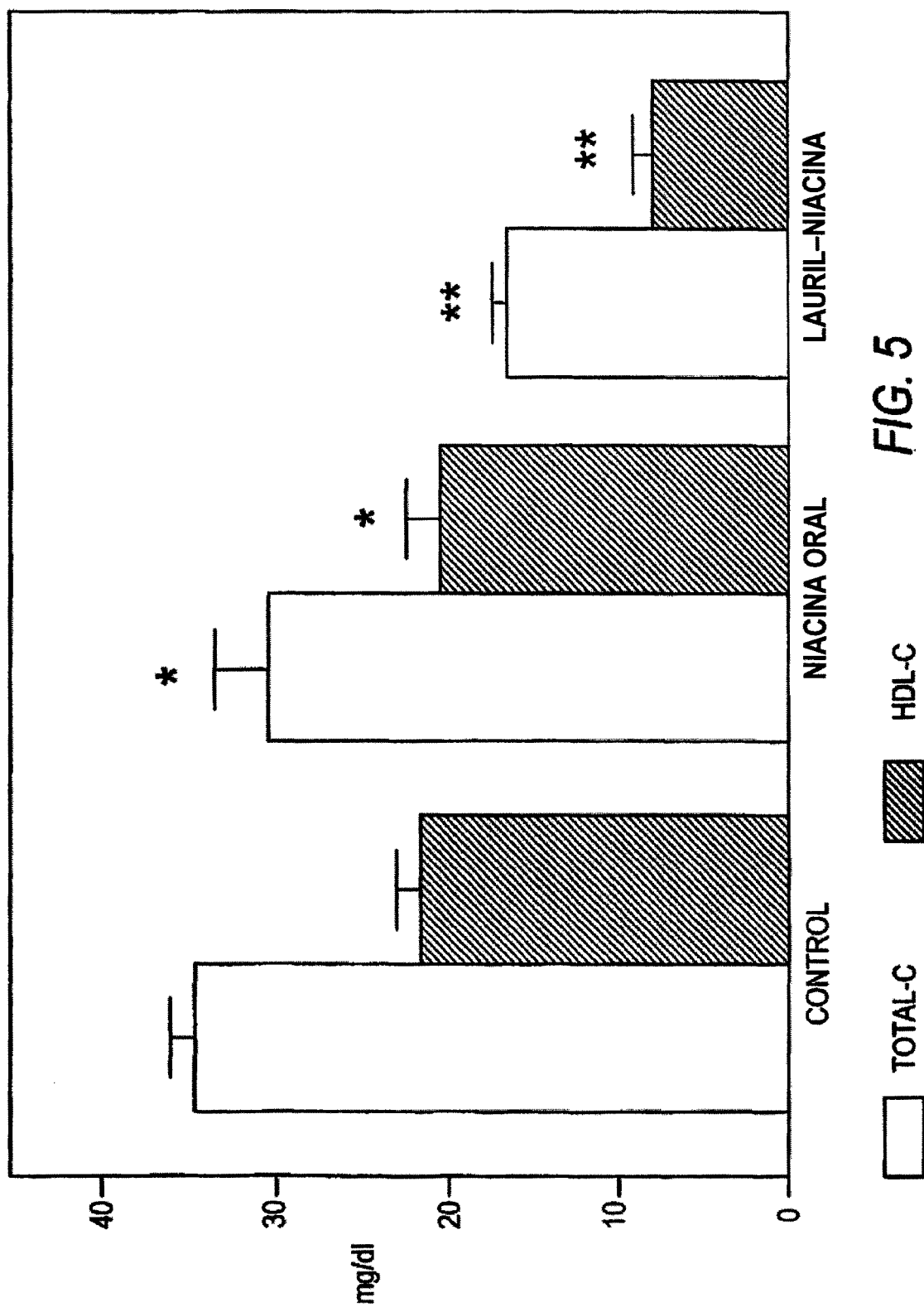


FIG. 5

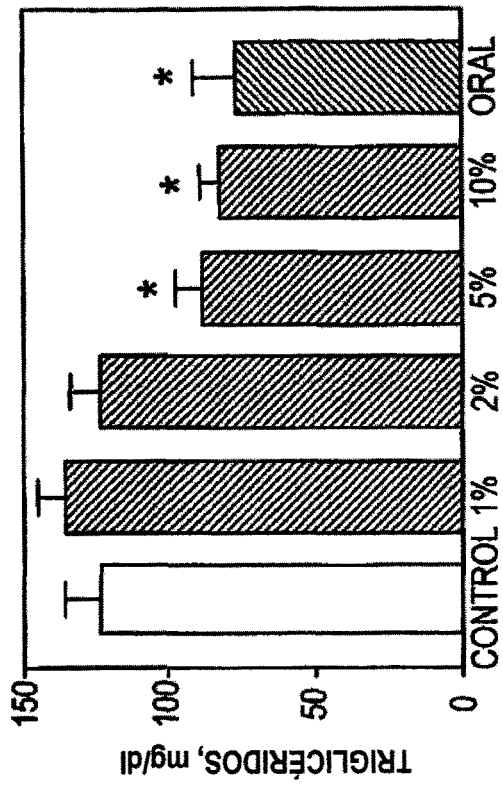


FIG. 6B

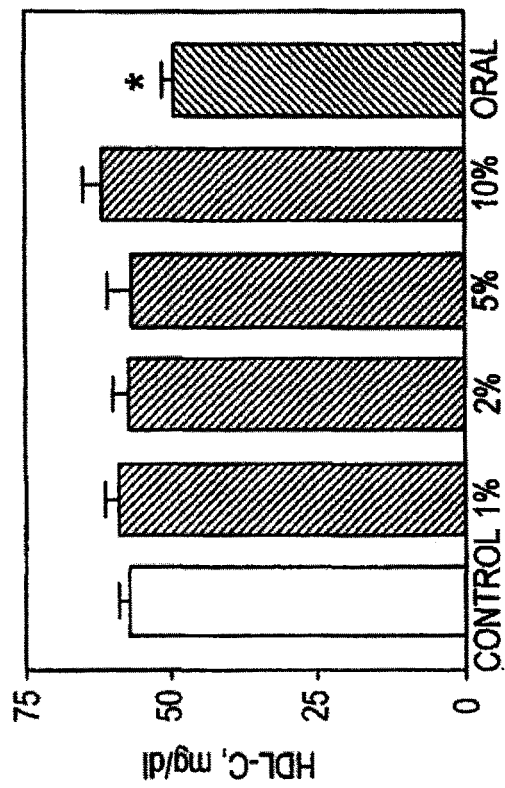


FIG. 6D

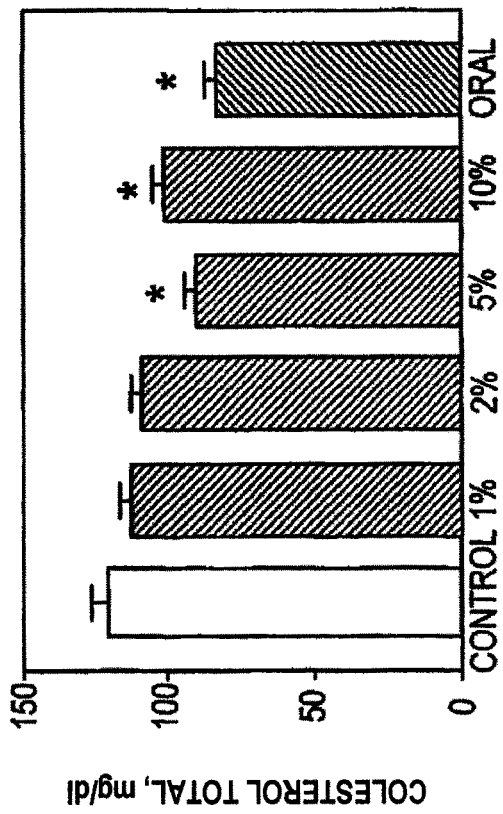


FIG. 6A

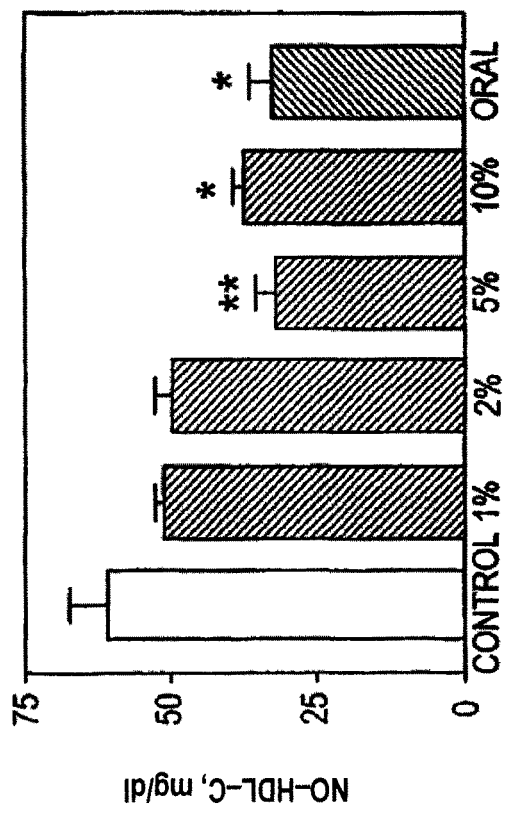
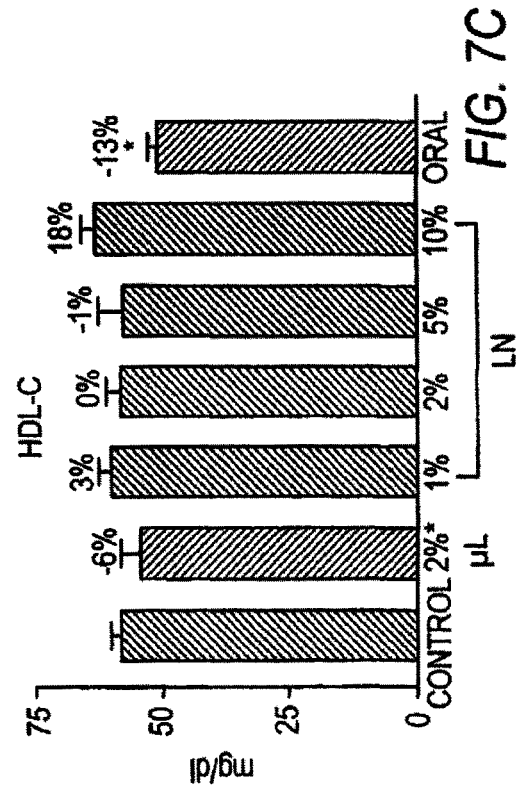
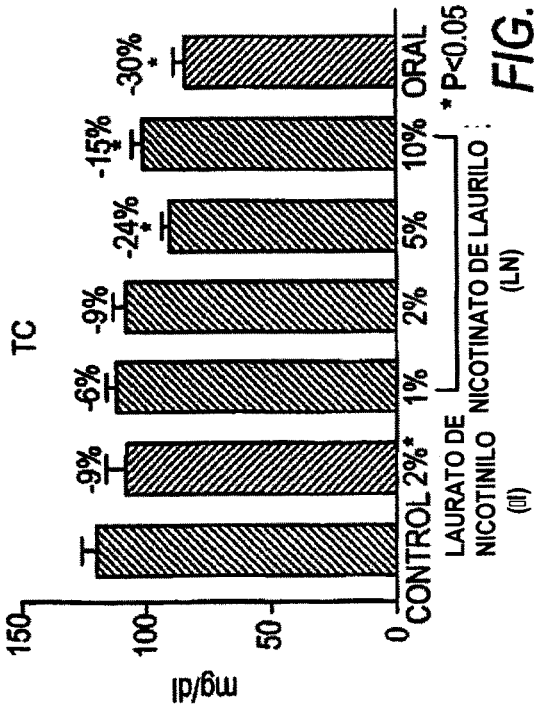
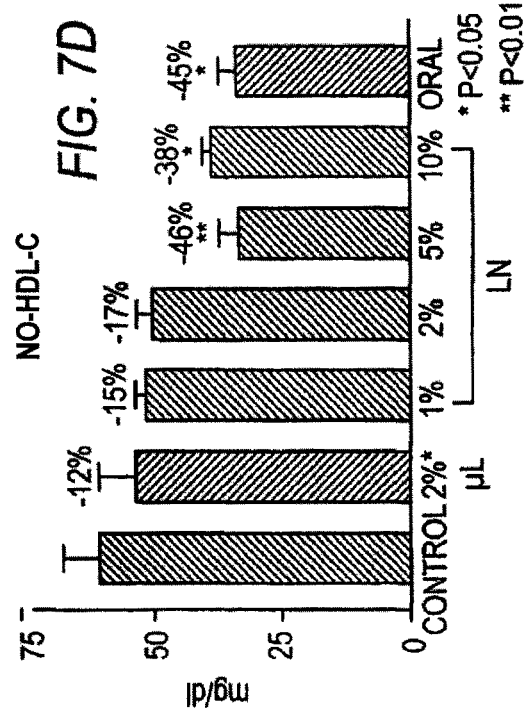
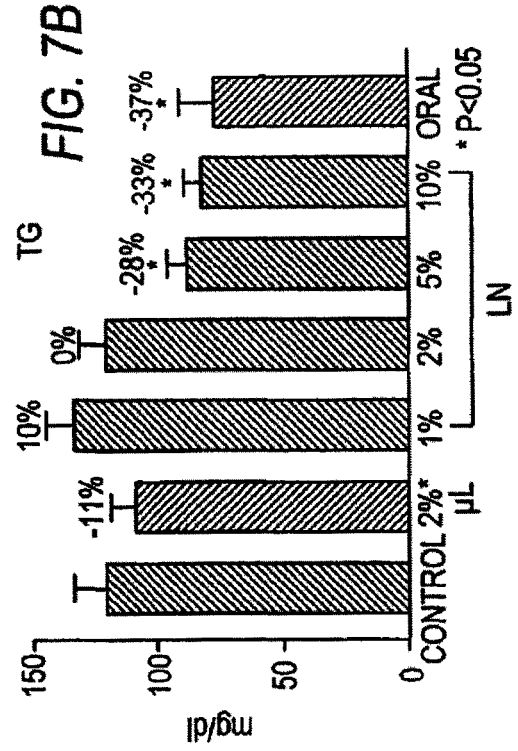


FIG. 6C



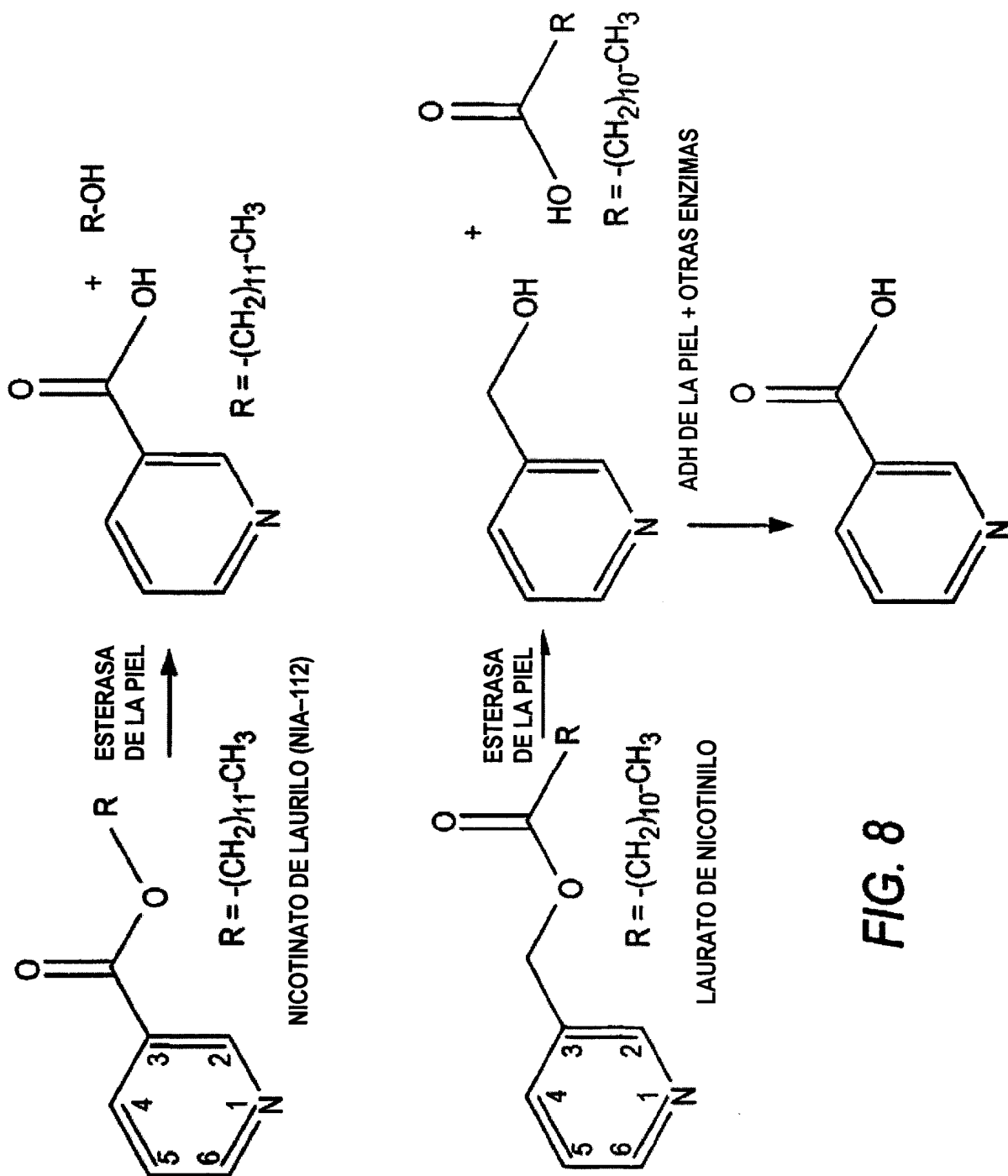


FIG. 8