

(11) Número de Publicação: **PT 1142575 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/435 (2006.01) **A61P 17/16** (2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2000.01.13	(73) Titular(es): DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD. 14-10, NIHONBASHI 3-CHOME CHUO-KU TOKYO 103-8234 JP
(30) Prioridade(s): 1999.01.14 JP 823899	
(43) Data de publicação do pedido: 2001.10.10	
(45) Data e BPI da concessão: 2007.06.13 043/2007	(72) Inventor(es): KEIJI HAYASHI JP HIROHIKO ARISAWA JP HIROAKI MASUNAGA JP
	(74) Mandatário: PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA PT

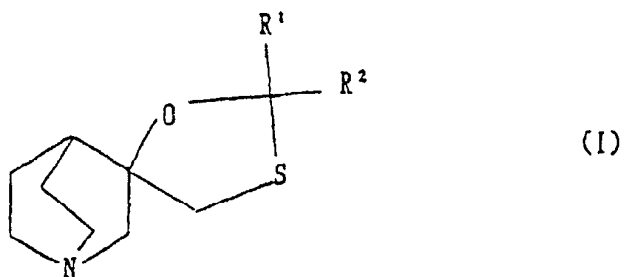
(54) Epígrafe: **MEDICAMENTOS PARA PELES SECAS**

(57) Resumo:

RESUMO

"MEDICAMENTOS PARA PELES SECAS"

Novos medicamentos para peles secas úteis para tratamento da pele seca contendo, como ingrediente activo, derivados de espiro[oxatiolano-quinuclidina], representados pela fórmula geral (I) ou os seus sais de adição de ácido, desejavelmente cloridrato de cis-2-metilespiro[1,3-oxatiolano-5,3'-quinuclidina]. Os medicamentos promovem a secreção de glândulas sebáceas e sudoríparas através da administração oral ou parentérica para tratar pele seca, sendo por isso úteis como fármacos.



DESCRIÇÃO

"MEDICAMENTOS PARA PELES SECAS"

Campo Técnico

A presente invenção refere-se a com novos medicamentos para peles secas.

Descrição da Técnica Antecedente

O termo "pele seca" refere-se à secura anormal da pele em qualquer parte de todo o corpo de um doente e é utilizado como um termo genérico para vários sintomas causados por esse estado. A pele tem várias glândulas sebáceas e sudoríparas e é mantida uma humidade adequada por secreção de sebo e de suor a partir delas. A secura anormal da pele é causada por xerodermia, dermatite atópica e várias outras doenças da pele; doenças imunológicas, tais como alergia da pele ou síndrome de Sjögren; doenças metabólicas, tais como diabetes e doença hepática; desequilíbrio hormonal, tal como desequilíbrio hormonal pós menopáusico; várias xeroses; administração de fármacos ou exposição a radiações; ou ser colocado numa região seca ou ambiente seco; e outros semelhantes. Para além da pele seca causada por essa nosogenia, também há a pele seca criptogénica. Os doentes com pele seca sentem secura da pele por todo o corpo ou secura tópica da pele. Os seus sintomas incluem inflamação da pele, comichão (prurido), dor, gretas, pele gretada, ou sangramento por se coçar, ou endurecimento da pele devido a pele seca crónica. Estes sintomas constituem problemas graves na vida diária.

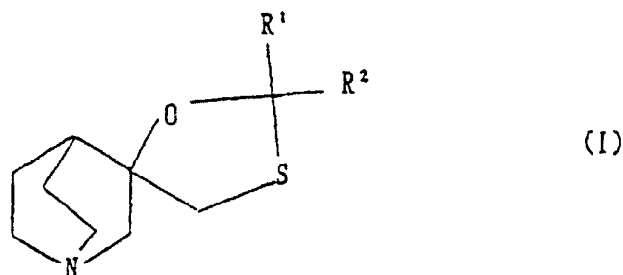
Geralmente utiliza-se um agente hidratante, tais como "eau de toilette", cremes e loções, para aliviar os sintomas de secura. Contudo, uma vez que este tem um efeito temporário, tem de ser aplicado frequentemente e, nalguns casos, provoca alergia na pele. Para cura do desequilíbrio hormonal, são administradas várias preparações hormonais, mas têm efeitos adversos específicos. Também pode ser utilizada terapeuticamente uma pomada à base de esteróides. Contudo, pode provocar atrofia da pele ou indução de fungos, portanto só pode ser utilizada em condições limitadas. Por este motivo, o seu tratamento técnico não está ainda estabelecido.

DIVULGAÇÃO DA INVENÇÃO

Tendo em conta a situação acima referida, os presentes requerentes procederam a um extenso estudo de substâncias que promovem a secreção de suor para controlar a secura da pele e têm poucos efeitos secundários bem como pouca toxicidade. Como resultado, os requerentes constataram que um derivado de espiro-oxatiolano quinuclidina ou um seu sal de adição de ácido, que é conhecido como agente terapêutico para o tratamento de doenças do sistema nervoso central, promove a secreção de suor das glândulas sudoríparas na pele de todo o corpo. Assim, um objectivo da presente invenção é proporcionar um novo agente terapêutico para o tratamento da pele seca. Mais especificamente, um objectivo da presente invenção é proporcionar um novo agente terapêutico para o tratamento da pele seca que contém um derivado de espiro-oxatiolano quinuclidina ou um seu sal de adição de ácido como o ungredeinte activo.

A presente invenção proporciona um agente terapêutico para o tratamento da pele seca, contendo um derivado de espiro-oxatiolano quinuclidina ou um seu sal de adição de ácido,

representado pela seguinte fórmula (I), no fabrico de um medicamento para o tratamento da pele seca:



em que R^1 e R^2 podem ser iguais ou diferentes e cada um representa hidrogénio ou um grupo alquilo, ciclopentilo, ciclohexilo, arilo, diarilmetilol ou um grupo alquilo que está substituído com um ou mais grupos arilo.

O termo alquilo aqui utilizado refere-se a grupos alquilo inferiores com 1-6 átomos de carbono, tais como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, amilo e hexilo. O termo arilo aqui utilizado refere-se a fenilo, tolilo, xililo, difenilo, difenilmetilo e outros semelhantes.

Um derivado de espiro-oxatiolano quinuclidina preferido ou um seu sal de adição de ácido, que é o ingrediente activo utilizado na presente invenção, é de um modo preferido cloridrato de 2-metilespiro(1,3-oxatiolano-5,3')quinuclidina, em particular o isómero cis.

Breve Descrição do Desenho

A Fig. 1 é um gráfico que mostra o grau de sudção provocado pela preparação farmacêutica do exemplo 1 de acordo com a presente invenção.

Melhor Forma de Realização da Invenção

A presente invenção refere-se a um agente terapêutico para o tratamento de pele seca, que contém um derivado de espiro-oxatiolano quinuclidina representado pela fórmula (I) acima referida e um seu sal de adição de ácido como o ingrediente activo.

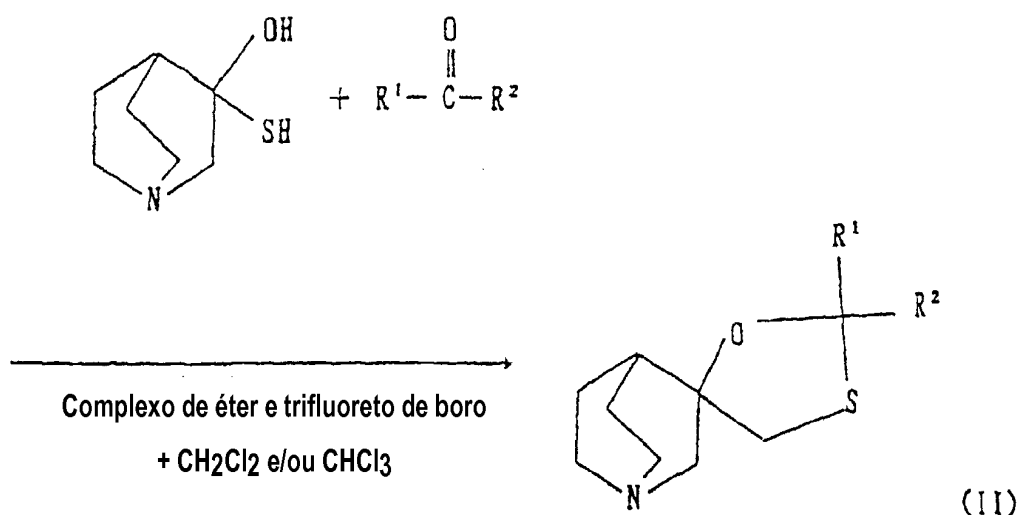
O derivado de espiro-oxatiolano quinuclidina e um seu sal de adição de ácido, utilizado de acordo com a presente invenção, são compostos conhecidos descritos na patente japonesa publicada N° 280497/1986. Os derivados de espiro-oxatiolano quinuclidina utilizados na presente invenção são como se segue.

- (1) 2-Metilespiro(1,3-oxatiolano-5,3')quinuclidina
- (2) 2-Difenilmetilespiro(1,3-oxatiolano-5,3')quinuclidina
- (3) 2-Metil-2-fenilespiro(1,3-oxatiolano-5,3')quinuclidina

Estes compostos podem estar na forma de isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros ou racematos. De acordo com a presente invenção, pode ser utilizada qualquer destas formas. Os seus sais de adição de ácido incluem sais de adição de ácido com ácidos inorgânicos e orgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfâmico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido succínico e ácido maleico. Entre estes compostos, é de um modo preferido utilizado o cloridrato de 2-metilespiro(1,3-oxatiolano-5,3')quinuclidina e, em particular, são utilizados, de um modo preferido, o seu isómero cis ou uma mistura de isómero cis e de isómero trans em que predomina o isómero cis.

O derivado de espiro-oxatiolano quinuclidina de acordo com

a presente invenção pode ser preparado pelo método divulgado na publicação da patente japonesa N° 280497/1986. Por exemplo, pode ser facilmente obtido por reacção de 3-hidroxi-3-mercaptometil-quinuclidina com um composto de carbonilo representado pela fórmula R^1-CO-R^2 (em que R^1 e R^2 são os mesmos grupos que acima) como ilustrado pela fórmula (II), seguido pelo isolamento do composto pretendido da mistura reaccional. A equação pode ser ilustrada como a seguir. O isolamento de um isómero óptico ou de outros isómeros dos compostos obtidos pode ser realizada, por exemplo, pelos métodos descritos na patente japonesa publicada N° 280497/1986 ou na patente japonesa publicada N° 22280/1990.



O agente terapêutico para pele seca de acordo com a presente invenção pode ser administrado oralmente ou parentericamente como um excelente fármaco para seres humanos e animais. Quando o agente terapêutico para o tratamento de pele seca para curar a doença de acordo com a presente invenção, o composto é administrado como um ingrediente activo por si só, ou combinado com veículos farmacêuticamente aceitáveis numa forma de dosagem adequada de composição farmacêutica para administração oral, parentérica, tópica ou rectal tal como cápsulas, comprimidos, pós embalados, granulados, injeções, pomadas e

supositórios.

Como exemplos de preparações farmacêuticas adequadas para administração oral, podem ser administradas composições sólidas, tais como cápsulas, comprimidos, pós, granulados ou trocilhos, e composições líquidas, tais como xaropes ou suspensões. De acordo com a presente invenção, estas composições para administração oral tais como cápsulas, comprimidos e granulados são preparadas por métodos convencionais, utilizando como veículos, por exemplo, amido, lactose, açúcar branco, manitol, carboximetilcelulose, amido de milho e sais inorgânicos, etc. Para além dos veículos descritos acima, também se pode utilizar aglutinantes, desintegrantes, tensoactivos, lubrificantes, aceleradores da fluidez, aromatizantes, corantes, perfumes, etc.

Mais especificamente, como exemplos de um aglutinante, pode referir-se amido, dextrina, acácia em pó, gelatina, hidroxipropilamido, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, hidroxipropilcelulose, celulose cristalina, etilcelulose, polivinilpirrolidona e Macrogol™. Como exemplos de um desintegrante, pode referir-se amido, hidroxipropilamido, carboximetilcelulose de sódio, carboximetilcelulose de sódio reticulada, carboximetilcelulose de cálcio, carboximetilcelulose e hidroxipropilcelulose com baixo grau de substituição e outros semelhantes.

Como exemplos de um tensoactivo, pode referir-se laurilsulfato de sódio, lecitina de soja, ésteres de sacarose e ácidos gordos, Polissolvato 80™ e outros semelhantes. Como exemplos de um lubrificante, pode referir-se talco, ceras, óleos vegetais hidrogenados, ésteres de sacarose e ácidos gordos, estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearato de alumínio, polietilenoglicol e semelhantes. Como exemplos de um acelerador da fluidez, pode referir-se anidrido do ácido silício

leve, gel de hidróxido de alumínio seco, silicato de alumínio sintético, silicato de magnésio e outros semelhantes.

Para administração oral, o composto pode ser administrado numa forma de dosagem tal como uma suspensão, emulsão, xarope e elixir, que pode conter um aroma e um corante etc.

É desejável que estas composições contenham 1-95% em peso de um ingrediente activo.

Como exemplos de preparações farmacêuticas adequadas para administração parentérica, pode referir-se injeções. Estas formulações parentéricas são preparadas de acordo com métodos convencionais e, geralmente, pode utilizar-se como diluente água destilada para injeção, soro fisiológico, uma solução aquosa de glucose, óleos vegetais para injeção, óleo de sésamo, óleo de amendoim, óleo de soja, óleo de milho, propilenoglicol, polietilenoglicol, etc. Além disso, pode adicionar-se um agente antibacteriano, um conservante e um estabilizador, se necessário. Considerando a estabilidade de composições para administração parentérica, podem ser embaladas em frascos ou semelhantes, congeladas e liofilizadas por métodos convencionais, de modo a remover a água nelas contida, seguida por reconstituição de soluções a partir das composições liofilizadas, imediatamente antes da sua utilização. Além disso, se necessário, pode adicionar-se apropriadamente agentes isotónicos, estabilizantes, conservantes, agentes calmantes, etc.

Uma preparação para injeção pode ser preparada por dissolução do composto da presente invenção, por exemplo, em forma de sal, em água para injeção ou pode ser preparada numa forma de dosagem adequada para injeção, tais como uma suspensão ou uma emulsão de mistura íntima do composto da presente invenção com um óleo ou líquido farmaceuticamente aceitável. Nestes casos,

pode adicionar-se agentes antibacterianos, tal como álcool benzílico, antioxidantes, tal como ácido ascórbico, tampões, agentes osmorreguladores e solubilizantes.

É preferido que a preparação para injeção contenha 0,1-5% em peso de um ingrediente activo. Esta pode ser utilizada numa forma de dosagem para injeção intravenosa, intra-arterial, intramuscular ou subcutânea.

Como exemplos de uma preparação farmacêutica adequada para administração tópica ou rectal, pode referir-se pomadas, supositórios e semelhantes. As pomadas podem ser preparadas por adição do composto da presente invenção a veículos básicos de acordo com um método convencional. É preferido que as pomadas contenham 0,5-30% em peso de um ingrediente activo. Os supositórios podem compreender veículos farmacêuticos conhecidos na técnica, tais como polietilenoglicol, lanolina, manteiga de cacau ou triglicéridos de ácidos gordos.

É preferido que os supositórios contenham 1-95% em peso de um ingrediente activo.

As preparações farmacêuticas acima, podem ser preparadas de acordo com um método conhecido na técnica, de forma a libertar um componente activo rapidamente, lentamente ou de forma retardada, após a administração a um doente.

O nível da dose do agente terapêutico da presente invenção para o tratamento da pele seca será decidido dependendo e variando com a forma de dosagem, o método de administração, o fim da aplicação e a idade, peso corporal e estados de um doente. Geralmente, a quantidade do ingrediente activo contido na preparação está apropriadamente numa gama desde cerca de 1 mg a cerca de 1 g por adulto. O teor de um ingrediente activo numa

preparação farmacêutica é apropriadamente determinado de acordo com o nível de dosagem acima. O agente pode ser administrado de uma só vez ou em várias porções por dia.

EXEMPLOS

A presente invenção é descrita adicionalmente, em mais pormenor, nos exemplos seguintes, mas estes são apenas para ilustração das formas de realização da presente invenção e não para restrição da presente invenção.

EXEMPLO 1

Ação promotora da secreção de suor em pele de pata de rato

Pele

Realizou-se um ensaio de actividade farmacológica utilizando 6 ratos Wistar machos (peso corporal de 199-238 g) num grupo. Após jejum durante 1 dia, os ratos foram anestesiados com 50 mg/kg de pentobarbital sódico que foi administrado intraperitonealmente, e foi inserido um tubo endotraqueal para manter as vias aéreas.

As solas das patas direita e esquerda foram limpas com etanol a 70%, depois aplicou-se etanol a 95% contendo 2% de iodo e deixou-se secar. Óleo de rícino contendo 50% de amido de milho foi aplicado nas solas de ambas as patas, 5 minutos depois administrou-se intravenosamente só um solvente ou 1, 3, 10 e 30 mg/kg de cloridrato de cis-2-metilespiro(1,3-oxatiolano-5,3')quinuclidina. À medida que a parte sudorípara das solas das patas apresentou coloração devido à reacção amido-iodo, procedeu-

se à contagem do número de pontos coloridos nas solas de ambas as patas (número de glândulas sudoríparas) e mediu-se o grau de transpiração. Os resultados estão apresentados na Figura 1.

Os resultados mostram que a secreção de suor nas solas de ambas as patas foi promovida dependendo do nível da dose de cloridrato de quinuclidina. Também foi confirmado que a atropina bloqueia esta actividade. Deste modo, verificou-se que a preparação farmacêutica de acordo com a presente invenção é eficaz na prevenção e/ou cura da pele seca.

EXEMPLO 2

Ação promotora da sudação no ensaio clínico em seres humanos

Um estudo multicentrado com dupla ocultação foi realizado para exame da acção promotora da sudação em humanos, por preparação de cápsulas contendo 30 ou 60 mg de cloridrato de cis-2-metilespiro(1,3-oxatiolano-5,3')quinuclidina. 75 americanos (69 indivíduos brancos, 1 negro e 5 hispânicos) foram divididos em 3 grupos aleatoriamente. Cada grupo recebeu uma cápsula de placebo (0 mg), uma cápsula com 30 mg ou uma cápsula com 60 mg, administrada oralmente três vezes por dia durante 6 semanas. Testou-se o aumento da sudação em cada grupo. Os resultados estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1

Grupo de indivíduos	Número de indivíduos	Número de indivíduos que apresentam sudação (%)
administrado com placebo (0 mg x 3/dia)	23	1 (4,3%)
Administrado com cápsulas de 30 mg (30 mg x 3/dia)	25	4 (16,0%)
administrado com cápsulas de 60 mg (60 mg x 3/dia)	27	13 (48,1%)

Os resultados confirmaram que a secreção de suor em seres humanos era acentuadamente promovida por administração de cápsulas contendo cloridrato de cis-2-metilespiro(1,3-oxatiolano-5,3')quinuclidina.

EXEMPLO 3

Produção de uma preparação farmacêutica

Exemplo de Preparação 1: Cápsulas

Foram preparadas cápsulas com a composição seguinte de acordo com um método convencional.

Cloridrato de cis-2-metilespiro(1,3-oxatiolano

-5,3')quinuclidina	10 g
Hidroxipropilcelulose com baixo grau de substituição (L-HPC)	20 g
Sal de sódio de carboximetilcelulose reticulada (CMC-Na reticulada)	5 g
Estearato de magnésio	2 g
Lactose	quantidade adequada
	100 g

Exemplo de Preparação 2: Comprimidos

Foram preparados comprimidos com a composição seguinte, de acordo com um método convencional.

Cloridrato de cis-2-metilespiro(1,3-oxatiolano -5,3')quinuclidina	20 g
Hidroxipropilcelulose com baixo grau de substituição (L-HPC)	10 g
Celulose cristalina	15 g
Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)	10 g
Estearato de magnésio	1 g
Lactose	quantidade adequada
	100 g

Exemplo de Preparação 3: Soluções para injeção

Foram preparadas soluções para injeção com a composição seguinte, de acordo com um método convencional.

Cloridrato de cis-2-metilespiro(1,3-oxatiolano	
-5,3')quinuclidina	1 g
Glucose	10 g
Água destilada para injeção	quantidade adequada
	200 mL

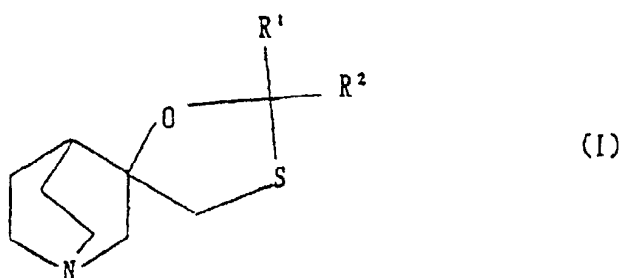
Aplicação Industrial

De acordo com a presente invenção, é proporcionado um agente terapêutico para o tratamento de pele seca contendo um derivado de espiro-oxatolano quinuclidina e um seu sal de adição de ácido como ingrediente activo. As preparações farmacêuticas de acordo com a presente invenção têm um excelente efeito sobre a pele seca e são úteis como fármacos.

Lisboa, 12 de Julho de 2007

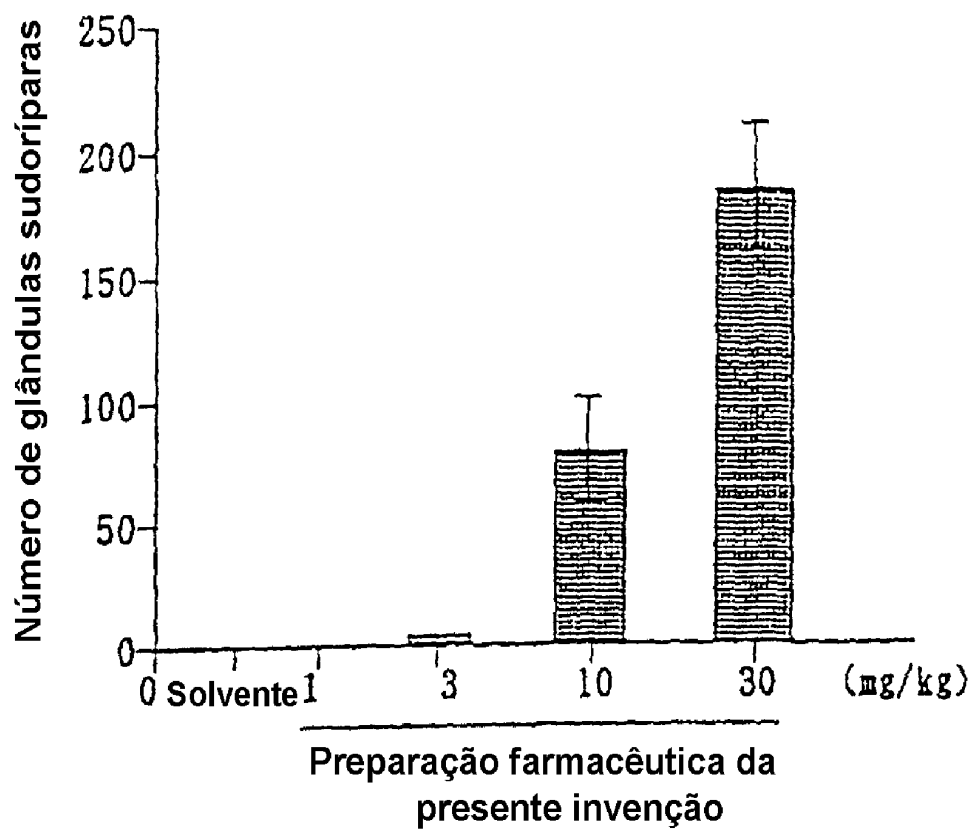
REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de um derivado de espiro-oxatiolano quinuclidina representado pela seguinte fórmula (I) ou um seu sal de adição de ácido, no fabrico de um medicamento para tratamento de pele seca:



- em que R^1 e R^2 podem ser iguais ou diferentes e cada um representa hidrogénio, grupos alquilo, ciclopentilo, ciclohexilo, arilo ou diarilmetilol ou um grupo alquilo que está substituído com um ou mais grupos arilo.
2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o sal de adição de ácido do derivado de espiro-oxatiolano quinuclidina é o cloridrato de 2-metilespiro(1,3-oxatiolano-5,3')quinuclidina.
 3. Utilização de acordo com a reivindicação 2, em que o cloridrato de 2-metilespiro(1,3-oxatiolano-5,3')quinuclidina é um isómero cis.

Lisboa, 12 de Julho de 2007

**Fig. 1**