(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 285 619**

(51) Int. Cl.:
C07F 9/655 (2006.01)
C07F 9/09 (2006.01)
A61K 31/14 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **05020152 .4**
(86) Fecha de presentación : **15.09.2005**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1637537**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **22.03.2006**

(54) Título: **Nuevos medicamentos.**

(30) Prioridad: **17.09.2004 DE 10 2004 045 220**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2007

(73) Titular/es: **Riemser Arzneimittel AG.**
An der Wiek 7
17493 Greifswald - Insel Riems, DE

(72) Inventor/es: **Braun, Dagmar**

(74) Agente: **Arias Sanz, Juan**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

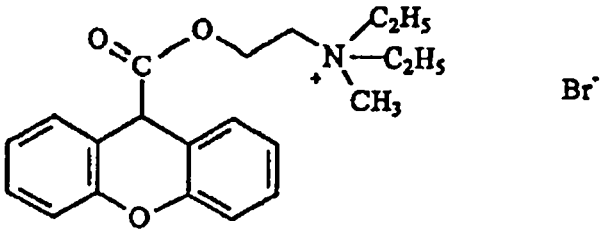
DESCRIPCIÓN

Nuevos medicamentos.

La presente invención se refiere al uso de bromuro de metantelinio, así como de nuevos derivados y análogos de metantelinio, sus sales farmacéuticamente aceptables y medicamentos que comprenden a los anteriores para la inhibición de la arcada.

Estado de la técnica

El compuesto Vagantin®, que contiene bromuro de metantelinio como principio activo, se usa actualmente en caso de sudoración excesiva, vejiga irritable, úlcera ventricular, úlcera duodenal, gastritis, irritabilidad estomacal relacionada con hiperacidez, en caso de aumento de los procesos de movimiento en el área gastrointestinal, así como en caso de irritación del colon. El bromuro de metantelinio (Vagantin®, bromuro de N,N-dietil-N-metil-2-(xantenilcarboniloxi) etilamonio) tiene la fórmula siguiente



El bromuro de metantelinio desarrolla su efecto fundamentalmente a través del bloqueo de los centros ganglionares. Además, el bromuro de metantelinio, debido a su funcionamiento parasimpaticolítico y a los efectos antimuscarínicos, es capaz de causar una inhibición de la secreción de las glándulas salivales (Wilson, Edwin y col., Journal of Prosthetic Dentistry, nov. 1984, vol. 52, nº 5, págs 663-665, así como Stephen, C.R. y col., Anesthesiology, 1956, 17, págs. 303-313).

Un reflejo de arcada (excesivo) representa un gran problema en las manipulaciones médicas en el área bucofaríngea. Se desencadena por la presión de distintos aparatos de tratamiento sobre la base de la lengua y la pared posterior de la faringe y frecuentemente se intensifica por el miedo. A menudo, un excesivo reflejo de arcada está condicionado sobre todo psíquicamente (miedo y comportamiento defensivo). En particular, los pacientes con un reflejo de arcada fácilmente desencadenable o excesivo representan un gran problema para el médico/dentista que les trata, ya que una arcada intensa dificulta, o hace incluso imposibles muchas intervenciones en el dentista y en la cirugía bucal.

Se conocen distintas posibilidades para combatir o reprimir la arcada durante las manipulaciones en la región bucal. Así, se pulverizan nebulizadores de efecto anestésico en la mucosa bucal o se administran altas dosis de tranquilizantes. Un procedimiento costoso es también la acupresión o la acupuntura. Determinados puntos antiarcada en la oreja se estimulan mediante presión o agujas de acupuntura. De este modo se ponen en marcha procesos químicos que influyen en el nervio vago. Unos efectos positivos similares pueden conseguirse también a través de distintos puntos de acupuntura en el cuerpo. (Deutsche Akademie für Akupunktur und Aurikulomedizin e. V., 1. Scriptum für die Aufbaustufe aller Akupunkturverfahren (Bahr, Dorfer, Schmid, Strittmatter/Suwanda/Leitler), 2. Akupunktur in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde für Anfänger und mäβig Fortgeschrittene (Schmid, Nagel, Bahr). También se han alcanzado éxitos en la reducción de la arcada con la costosa metodología de la hipnosis. (Deutsche Gesellschaft für Zahnärztliche Hypnose e. V., 2003, Leuner, Hauscarl: Katathymen Bilderleben, Grundstufe Thieme Stuttgart 1982; Carnegie, Dale: Wie man Freunde gewinnt, Scherz-Verlag, Bern Fund Munich (1983)). Como otros procedimientos sencillos para la represión de la arcada se recomiendan el masaje del dorso de la nariz, gimnasia, entrenamiento particular con aparatos odontológicos (por ejemplo, una cucharilla de impresión). Como procedimiento costoso se conoce una psicoterapia específica, con el fin de superar las eventuales experiencias traumáticas causales.

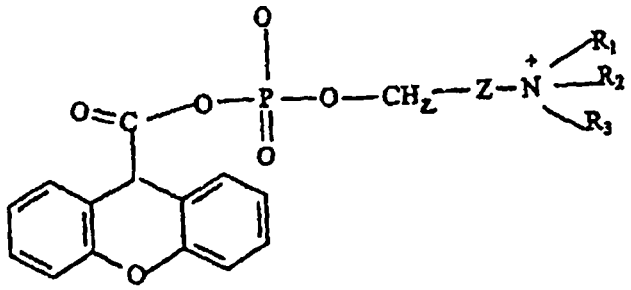
La exposición anterior del estado de la técnica hace evidente que los métodos y procedimientos recomendados para problemas como los que se producen en las manipulaciones médicas en la cavidad bucofaríngea son, en parte, muy costosos y presuponen también una formación técnica específica prolongada.

Por consiguiente, el objetivo de la invención era proporcionar nuevos compuestos y medicamentos para evitar o reducir la arcada, en particular, en la consulta odontológica y de cirugía bucal.

Descripción de la invención

Sorprendentemente, se ha comprobado ahora que los derivados y análogos de metantelinio según la invención y sus sales farmacológicamente aceptables también contribuyen a reducir o evitar la arcada.

Por tanto, en una primera forma de realización, la presente invención se refiere a nuevos derivados de metantelinio, análogos de metantelinio de la fórmula general (II)



(II)

y a sus sales farmacéuticamente aceptables,

en la que

R_1, R_2 y R_3 son iguales o distintos y se eligen entre un átomo de hidrógeno, un resto alquilo C_1-C_5, en particular, entre un grupo metilo, etilo o propilo;

n es un número entero elegido entre 1, 2 y 3;

Z significa $-(CH_2)_m-$, en la que m es un número entero entre 1, 2, 3, 4 y 5.

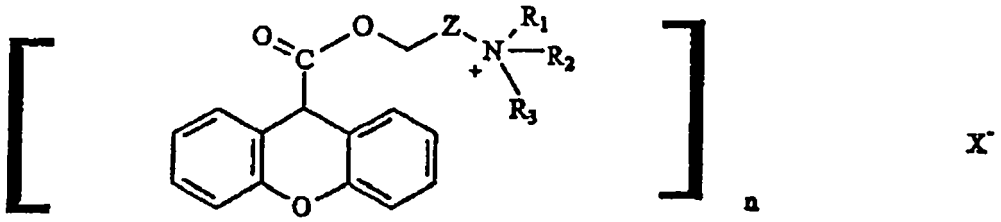
En ello se prefieren los compuestos de la fórmula (II), en la que $R_1 = R_2 = R_3$ o R_1, R_2 y R_3 son distintos. En particular se prefieren los compuestos siguientes:

- 2-[(9-xantenilcarboniloxi)fosfatidil]etilamonio
- N,N,N-trimetil-2-[(9-xantenilcarboniloxi)fosfatidil]etilamonio
- N,N,N-trietil-2-[(9-xantenilcarboniloxi)fosfatidil]etilamonio
- N,N,N-tripropil-2-[(9-xantenilcarboniloxi)fosfatidil]etilamonio
- N-etil-N-metil-N-propil-2-[(9-xantenilcarboniloxi)fosfatidil]etilamonio
- 2-[(9-xantenilcarboniloxi)fosfatidil]butilamonio
- N,N,N-trimetil-2-[(9-xantenilcarboniloxi)fosfatidil]butilamonio
- N,N,N-trietil-2-[(9-xantenilcarboniloxi)fosfatidil]butilamonio
- N,N,N-tripropil-2-[(9-xantenilcarboniloxi)fosfatidil]butilamonio
- N-etil-N-metil-N-propil-2-[(9-xantenilcarboniloxi)fosfatidil]butilamonio
- 2-[(9-xantenilcarboniloxi)fosfatidil]propilamonio
- N,N,N-trimetil-2-[(9-xantenilcarboniloxi)fosfatidil]propilamonio
- N,N,N-trietil-2-[(9-xantenilcarboniloxi)fosfatidil]propilamonio
- N,N,N-tripropil-2-[(9-xantenilcarboniloxi)fosfatidil]propilamonio
- N-etil-N-metil-N-propil-2-[(9-xantenilcarboniloxi)fosfatidil]propilamonio
- 2-[(9-xantenilcarboniloxi)fosfatidil]pentilamonio
- N,N,N-trimetil-2-[(9-xantenilcarboniloxi)fosfatidil]pentilamonio
- N,N,N-trietil-2-[(9-xantenilcarboniloxi)fosfatidil]pentilamonio
- N,N,N-tripropil-2-[(9-xantenilcarboniloxi)fosfatidil]pentilamonio
- N-etil-N-metil-N-propil-2-[(9-xantenilcarboniloxi)fosfatidil]pentilamonio.

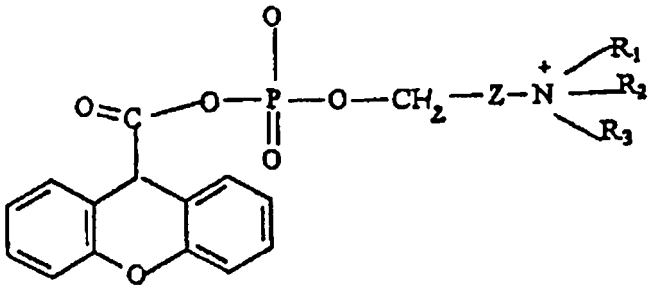
Estos compuestos pueden prepararse de la forma en sí conocida por el experto, como se describe, por ejemplo, en la publicación HagerROM 2003. Hagers Handbuch der Drogen und Arzneistoffe, Blaschek, W.; Ebel, S.; Hackenthal, E.; Holzgrabe, U.; Keller, K.; Reichling, J. (eds.) 3ª versión, 2003, CD-ROM, ISBN: 3-540-14954-6 y Axel Kleemann, Jürgen Engel: Pharmaceutical Substances, editorial Georg Thieme, febrero de 2001.

Además, la presente invención se refiere a medicamentos que comprenden los nuevos compuestos según la invención mencionados anteriormente, dado el caso, junto con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables. En ello, los coadyuvantes/excipientes que han de usarse según la invención comprenden cargas como almidón de maíz y otros tipos de almidón, dióxido de silicio altamente disperso, lactosa, sacarosa, glucosa, manita, sorbita, celulosa y carbonato de calcio; desintegrantes como algunos tipos de almidón, como almidón de trigo, almidón de patata y almidón de arroz; aglutinantes como polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), gelatina, algunos tipos de almidón, tragacanto o goma arábiga; absorbentes como arcilla blanca o dióxido de silicio; materiales de recubrimiento como macrogoles, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, ftalato de metilhidroxipropilcelulosa, acetatoftalato de celulosa, poliacrilatos y carboximetilcelulosa de sodio; agentes de retención de humedad como sorbita o glicerina; disolventes como disolución de sal común, agua purificada, agua para inyección, etanol, macrogoles, isopropanol; conservantes como alcohol bencílico, ácido sórbico, ácido benzoico o ésteres de ácido parahidroxibenzoico (ésteres PHB); antioxidantes como ácido ascórbico, butilhidroxianisol o tocoferoles; colorantes como dióxido de titanio, óxidos de hierro o E100 (curcumina); aromatizantes como aroma de menta, limón o naranja; engrasantes o lubricantes como estearato de magnesio, talco, macrogoles; alisantes como cera de carnauba y reguladores del flujo como dióxido de silicio altamente disperso.

Además, la presente invención comprende el uso de bromuro de metantelinio, derivados de metantelinio, análogos de metantelinio y sus sales farmacéuticamente aceptables de las fórmulas generales (I) o (II)



(I)



(II)

en las que

R_1, R_2 y R_3 son iguales o distintos y se eligen entre un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, etilo o propilo;

n es un número entero elegido entre 1, 2 y 3;

Z significa $-(CH_2)_m-$, en la que m es un número entero entre 1, 2, 3, 4 y 5 y

X^- es F^-, Cl^-, Br^-, I^-, $H_2PO_4^-$, CO_3^{2-}, SO_4^{2-}, HPO_4^{2-} o PO_4^{3-}, para reducir o evitar la arcada.

Se prefiere el uso de compuestos de las fórmulas (I) o (II), en las que R_1, R_2 y R_3 se eligen entre un átomo de hidrógeno y un grupo metilo, etilo o propilo.

Se prefiere además el uso de compuestos de las fórmulas (I) o (II), en las que $R_1 = R_2 = R_3$.

El uso de compuestos de las fórmulas (I) o (II), en las que R_1, R_2 y R_3 son distintos representa otra forma de realización preferida.

Adicionalmente al uso de los compuestos específicos de la fórmula (II) mencionados anteriormente, se prefiere el uso de los compuestos siguientes de la fórmula (I):

- cloruro/fluoruro/bromuro/yoduro/dihidrogeno-fosfato de N,N,N-trimetil-2-(9-xantenilcarboniloxi)etilamonio

- cloruro/fluoruro/bromuro/yoduro/dihidrogeno-fosfato de N,N,N-trietil-2-(9-xantenilcarboniloxi)etilamonio

- cloruro/fluoruro/bromuro/yoduro/dihidrogeno-fosfato de N,N,N-tripropil-2-(9-xantenilcarboniloxi)etilamonio

- cloruro/fluoruro/bromuro/yoduro/dihidrogeno-fosfato de N-etil-N-metil-N-propil-2-(9-xantenilcarboniloxi)etilamonio

- cloruro/fluoruro/bromuro/yoduro/dihidrogeno-fosfato de N,N,N-trimetil-2-(9-xantenilcarboniloxi)propilamonio

- cloruro/fluoruro/bromuro/yoduro/dihidrogeno-fosfato de N,N,N-trietil-2-(9-xantenilcarboniloxi)propilamonio

- cloruro/fluoruro/bromuro/yoduro/dihidrogeno-fosfato de N,N,N-tripropil-2-(9-xantenilcarboniloxi)propilamonio

- cloruro/fluoruro/bromuro/yoduro/dihidrogeno-fosfato de N-etil-N-metil-N-propil-2-(9-xantenilcarboniloxi)propilamonio

- cloruro/fluoruro/bromuro/yoduro/dihidrogeno-fosfato de N,N,N-trimetil-2-(9-xantenilcarboniloxi)butilamonio

- cloruro/fluoruro/bromuro/yoduro/dihidrogeno-fosfato de N,N,N-trietil-2-(9-xantenilcarboniloxi)butilamonio

- cloruro/fluoruro/bromuro/yoduro/dihidrogeno-fosfato de N,N,N-tripropil-2-(9-xantenilcarboniloxi)butilamonio

- cloruro/fluoruro/bromuro/yoduro/dihidrogeno-fosfato de N-etil-N-metil-N-propil-2-(9-xantenilcarboniloxi)butilamonio

- cloruro/fluoruro/bromuro/yoduro/dihidrogeno-fosfato de N,N,N-trimetil-2-(9-xantenilcarboniloxi)pentilamonio

- cloruro/fluoruro/bromuro/yoduro/dihidrogeno-fosfato de N,N,N-trietil-2-(9-xantenilcarboniloxi)pentilamonio

- cloruro/fluoruro/bromuro/yoduro/dihidrogeno-fosfato de N,N,N-tripropil-2-(9-xantenilcarboniloxi)pentilamonio

- cloruro/fluoruro/bromuro/yoduro/dihidrogeno-fosfato de N-etil-N-metil-N-propil-2-(9-xantenilcarboniloxi)pentilamonio

- hidrogenofosfato/carbonato/sulfato de di-[N,N,N-trimetil-2-(9-xantenilcarboniloxi)etilamonio]

- hidrogenofosfato/carbonato/sulfato de di-[N,N,N-trietil-2-(9-xantenilcarboniloxi)etilamonio]

- hidrogenofosfato/carbonato/sulfato de di-[N,N,N-tripropil-2-(9-xantenilcarboniloxi)etilamonio]

- hidrogenofosfato/carbonato/sulfato de di-[N-etil-N-metil-N-propil-2-(9-xantenilcarboniloxi) etilamonio]

- hidrogenofosfato/carbonato/sulfato de di-[N,N,N-trimetil-2-(9-xantenilcarboniloxi)propilamonio]

- hidrogenofosfato/carbonato/sulfato de di-[N,N,N-trietil-2-(9-xantenilcarboniloxi)propilamonio]

- hidrogenofosfato/carbonato/sulfato de di-[N,N,N-tripropil-2-(9-xantenilcarboniloxi)propilamonio]

- hidrogenofosfato/carbonato/sulfato de di-[N-etil-N-metil-N-propil-2-(9-xantenilcarboniloxi)propilamonio]

- hidrogenofosfato/carbonato/sulfato de di-[N,N,N-trimetil-2-(9-xantenilcarboniloxi)butilamonio]

- hidrogenofosfato/carbonato/sulfato de di-[N,N,N-trietil-2-(9-xantenilcarboniloxi)butilamonio]

- hidrogenofosfato/carbonato/sulfato de di-[N,N,N-tripropil-2-(9-xantenilcarboniloxi)butilamonio]

- hidrogenofosfato/carbonato/sulfato de di-[N-etil-N-metil-N-propil-2-(9-xantenilcarboniloxi)butilamonio]

- hidrogenofosfato/carbonato/sulfato de di-[N,N,N-trimetil-2-(9-xantenilcarboniloxi)pentilamonio]

- hidrogenofosfato/carbonato/sulfato de di-[N,N,N-trietil-2-(9-xantenilcarboniloxi)pentilamonio]

- hidrogenofosfato/carbonato/sulfato de di-[N,N,N-tripropil-2-(9-xantenilcarboniloxi)pentilamonio]
- hidrogenofosfato/carbonato/sulfato de di-[N-etil-N-metil-N-propil-2-(9-xantenilcarboniloxi)pentilamonio]
- fosfato de tri-[N,N,N-trimetil-2-(9-xantenilcarboniloxi)etilamonio]
- fosfato de tri-[N,N,N-trietil-2-(9-xantenilcarboniloxi)etilamonio]
- fosfato de tri-[N,N,N-tripropil-2-(9-xantenilcarboniloxi)etilamonio]
- fosfato de tri-[N-etil-N-metil-N-propil-2-(9-xantenilcarboniloxi)etilamonio]
- fosfato de tri-[N,N,N-trimetil-2-(9-xantenilcarboniloxi)propilamonio]
- fosfato de tri-[N,N,N-trietil-2-(9-xantenilcarboniloxi)propilamonio]
- fosfato de tri-[N,N,N-tripropil-2-(9-xantenilcarboniloxi)propilamonio]
- fosfato de tri-[N-etil-N-metil-N-propil-2-(9-xantenilcarboniloxi)propilamonio]
- fosfato de tri-[N,N,N-trimetil-2-(9-xantenilcarboniloxi)butilamonio]
- fosfato de tri-[N,N,N-trietil-2-(9-xantenilcarboniloxi)butilamonio]
- fosfato de tri-[N,N,N-tripropil-2-(9-xantenilcarboniloxi)butilamonio]
- fosfato de tri-[N-etil-N-metil-N-propil-2-(9-xantenilcarboniloxi)butilamonio]
- fosfato de tri-[N,N,N-trimetil-2-(9-xantenilcarboniloxi)pentilamonio]
- fosfato de tri-[N,N,N-trietil-2-(9-xantenilcarboniloxi)pentilamonio]
- fosfato de tri-[N,N,N-tripropil-2-(9-xantenilcarboniloxi)pentilamonio]
- fosfato de tri-[N-etil-N-metil-N-propil-2-(9-xantenilcarboniloxi)pentilamonio],

prefieriéndose especialmente el uso de bromuro de metantelinio.

En esto, según la invención se prefieren medicamentos para la administración por vía oral, en particular en la forma de una disolución, un comprimido, o en la forma de una cápsula. Se prefieren muy especialmente los medicamentos en la forma, en particular, de una gragea o de un comprimido peliculado.

Es posible añadir a la disolución algunas gotas de un corrector de sabor, como por ejemplo, sabor de menta. Como disolvente para una disolución oral pueden servir, en particular, agua, disoluciones de sal común, etanol o sus mezclas. Se prefieren las formulaciones de comprimidos que además del principio activo comprenden almidón de maíz, polivinilpirrolidona, dióxido de silicio altamente disperso, lactosa monohidratada, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, goma arábiga, carbonato de calcio, dióxido de titanio, arcilla blanca, macrogol 6000, sacarosa y E100. En particular se prefiere la formulación siguiente para un comprimido peliculado:

- 50,0 mg (principio activo según la invención), por ejemplo bromuro de metantelinio
- 30,0 mg almidón de maíz
- 18,75 mg polivinilpirrolidona
- 4,0 mg dióxido de silicio altamente disperso
- 146,25 mg lactosa monohidratada
- 1,0 mg estearato de magnesio
- 1,0 mg hidroxipropilmetilcelulosa
- 39,38 mg talco
- 6,5 mg goma arábiga
- 15,53 mg carbonato de calcio
- 7,73 mg dióxido de titanio
- 6,58 mg arcilla blanca
- 0,65 mg macrogol 6000
- 61,63 mg sacarosa
- 1,0 mg E100
- 0,1 mg cera de carnauba.

En el caso del uso de bromuro de metantelinio, la formulación anterior corresponde al compuesto Vagantin® que se encuentra en el mercado.

En el marco de esta invención resulta especialmente ventajoso que además de la eliminación del reflejo de arcada, simultáneamente se elimina también la molesta producción de saliva y la sudoración excesiva por el efecto sobre los centros ganglionares en el sistema colinérgico.

Sorprendentemente, como se discute a continuación y se muestra también en las figuras, el uso de una dosis de 100 mg de un compuesto según la invención es muy especialmente eficaz y, por tanto, preferido.

Ejemplo

El estudio se realizó con 12 personas objeto de ensayo de sexo masculino y femenino de edades entre 18 y 45 años. El principio activo (bromuro de metantelinio) se administró por vía oral como comprimido peliculado o como disolución. En momentos diferentes después de la dosificación se llevaron a cabo medidas y se determinaron los valores de laboratorio para la caracterización del efecto.

En el ejemplo se emplearon 100 mg del principio activo como comprimido peliculado de la siguiente formulación:

- 50,0 mg bromuro de metantelinio
- 30,0 mg almidón de maíz
- 18,75 mg polivinilpirrolidona
- 4,0 mg dióxido de silicio altamente disperso
- 146,25 mg lactosa monohidratada
- 1,0 mg estearato de magnesio
- 1,0 mg hidroxipropilmetilcelulosa
- 39,38 mg talco
- 6,5 mg goma arábiga
- 15,53 mg carbonato de calcio
- 7,73 mg dióxido de titanio
- 6,58 mg arcilla blanca
- 0,65 mg macrogol 6000
- 61,63 mg sacarosa
- 1,0 mg E100
- 0,1 mg cera de carnauba.

Esta formulación corresponde al compuesto Vagantin® que se encuentra en el mercado.

También es posible preparar una disolución pura de 100 mg de bromuro de metantelinio en agua como disolución nueva. En ello se recomienda cubrir el sabor amargo del principio activo mediante correctores de sabor agradables. Para esto son adecuadas, por ejemplo, algunas gotas de un agua dentífrica con sabor a menta.

El principio activo bromuro de metantelinio en forma disuelta como disolución para beber muestra una reacción algo más intensa que el comprimido peliculado. Esto se manifiesta en el perfil de concentración-tiempo representado en la figura 1. Ha de tenerse en cuenta un margen de fluctuación individual evidente en la concentración en suero después de la toma de las dos formas de administración.

El bromuro de metantelinio o sus análogos y derivados se resorben en el intestino delgado después del paso del tracto digestivo superior y del estómago. El efecto se retrasa e inhibe por proteínas. Por tanto, para conseguir un efecto óptimo, es conveniente administrar el principio activo al paciente en ayunas cuando el efecto deba producirse inmediatamente.

En un estudio clínico con 10 personas objeto de ensayo sanas de sexo masculino y femenino y de edades entre 20 y 60 años se ensayó la eliminación o el retraso de la arcada y la reducción de la salivación durante manipulaciones médicas u odontológicas en el espacio faríngeo.

Aquí se usó también la formulación de comprimido peliculado anteriormente mencionada o la disolución allí mencionada de 100 mg de bromuro de metantelinio en agua como disolución nueva.

Después de estimular la arcada se ensayó la inhibición del reflejo de arcada inmediatamente después de la administración, así como en el intervalo de 1, 2 y 6 horas después. Simultáneamente se midió la velocidad de salivación antes y después de la toma de bromuro de metantelinio en forma de Vagantin®. Como resultado de estas investigaciones se comprobó también un retraso evidente del reflejo de arcada y una reducción evidente de la salivación. Los resultados se representan en las figuras 2 y 3.

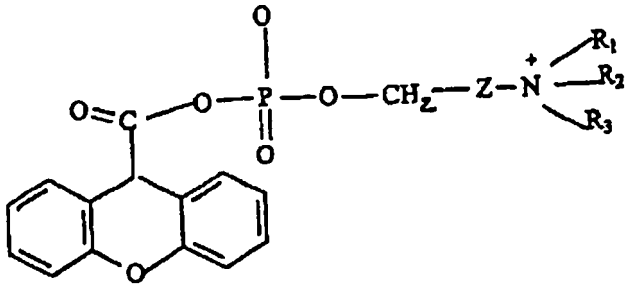
Mediante la inhibición de la secreción de las glándulas salivales y la represión de la arcada se consigue un campo de operación para las manipulaciones médicas u odontológicas en el área faríngea que permite un trabajo mejor, más cómodo y más seguro. Por tanto, los puntos de ataque fundamentalmente periféricos o ganglionares del bromuro de metantelinio eliminan reacciones controladas por el sistema nervioso central. Junto con la cómoda administración por vía oral, éstas son ventajas importantes porque, dado que las reacciones a los principios activos según la invención sólo son efectivas en el área de abastecimiento de los centros ganglionares, no se presentan reacciones controladas por el sistema nervioso central que afectarían a la totalidad del organismo.

La figura 3 muestra la secreción de saliva en función de la concentración de metantelinio en el plasma después de la administración por vía oral de 100 mg de principio activo a voluntarios sanos. Además, puede partirse de un contenido de bromuro de metantelinio en el plasma de aproximadamente 5 ng/ml durante un espacio de tiempo de 8 horas (figura 1).

A partir de los ejemplos mostrados anteriormente es evidente que la presente invención hace disponibles compuestos efectivos para reducir o evitar la arcada, en particular a una dosis de 100 mg. Con ello se hace disponible un medicamento de uso múltiple, sobre todo para la consulta odontológica, que impide o amortigua la arcada que se presenta en las manipulaciones en el área bucofaríngea y que también evita o reduce la salivación (incrementada) y el exceso de sudoración que se presentan simultáneamente.

REIVINDICACIONES

1. Derivados de metantelinio, análogos de metantelinio y sus sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula (II)



(II)

en la que

R_1, R_2 y R_3 son iguales o distintos y se eligen entre un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, etilo o propilo;

n es un número entero elegido entre 1, 2 y 3;

Z significa $-(CH_2)_m-$, en la que m es un número entero entre 1, 2, 3, 4 y 5.

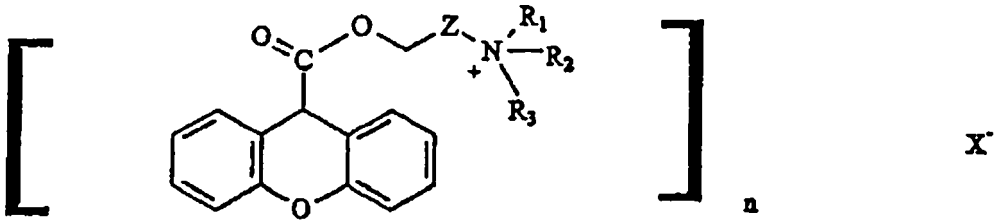
2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R_1, R_2 y R_3 se eligen entre un átomo de hidrógeno y un grupo metilo, etilo o propilo.

3. Compuestos según la reivindicación 1, en los que $R_1 = R_2 = R_3$.

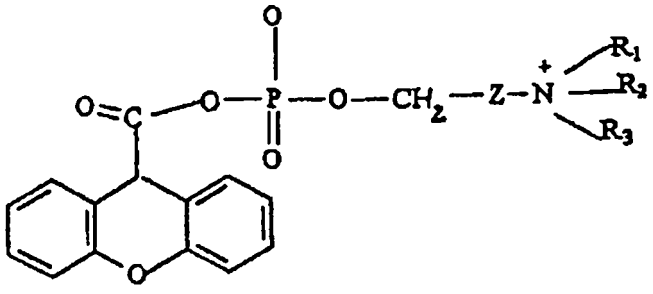
4. Compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R_1, R_2 y R_3 son distintos.

5. Medicamento que comprende un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4.

6. Uso de bromuro de metantelinio, derivados de metantelinio, análogos de metantelinio y sus sales parmacéuticamente aceptables de las fórmulas generales (I) o (II),



(I)



(II)

en las que

R_1, R_2 y R_3 son iguales o distintos y se eligen entre un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, etilo o propilo;

n es un número entero elegido entre 1, 2 y 3;

Z significa $-(CH_2)_m-$, en la que m es un número entero entre 1, 2, 3, 4 y 5 y

X^- es F^-, Cl^-, Br^-, I^-, $H_2PO_4^-$, CO_3^{2-}, SO_4^{2-}, HPO_4^{2-} o PO_4^{3-}, en la preparación de un medicamento para reducir o evitar la arcada.

7. Uso según la reivindicación 6, en el que R_1, R_2 y R_3 se eligen entre un átomo de hidrógeno y un grupo metilo, etilo o propilo.

8. Uso según la reivindicación 6 de la fórmula (I), en el que $R_1 = R_2 = R_3$.

9. Uso según la reivindicación 6 de la fórmula (II), en el que $R_1 = R_2 = R_3$.

10. Uso según la reivindicación 6 de la fórmula (I), en el que R_1, R_2 y R_3 son distintos.

11. Uso según la reivindicación 6 de la fórmula (II), en el que R_1, R_2 y R_3 son distintos.

12. Uso según una de las reivindicaciones 6 a 11 en manipulaciones médicas u odontológicas en el espacio bucofaríngeo.

13. Uso según las reivindicaciones 6 ó 12 para administración por vía oral.

14. Uso según una de las reivindicaciones 6 a 13, **caracterizado** porque se emplean 100 mg del compuesto.

15. Uso según una de las reivindicacones 6 a 14 para reducir o evitar simultáneamente la tríada formada por salivación, hiperhidrosis focal y arcada como complejo.

Figuras

Fig. 1:

Perfil de concentración-tiempo de bromuro de metantelinio (100 mg por vía oral) después de la administración de 2 comprimidos peliculados y 100 ml de una disolución para beber a 12 personas objeto de ensayo sanas.

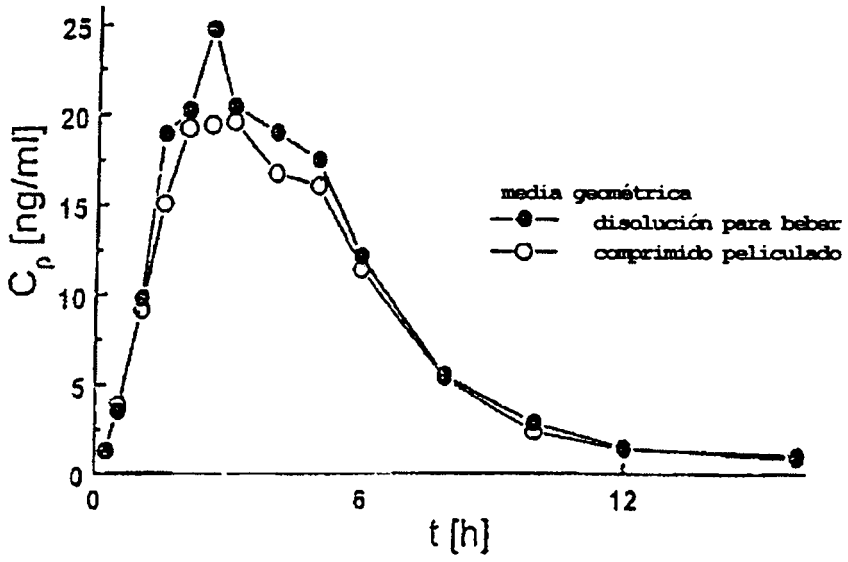


Fig. 2:

Medida de la arcada (retraso estimulación-arcada en segundos) antes (t = 0) y después de la administración de bromuro de metantelinio (Vagantin® (n = 10)).

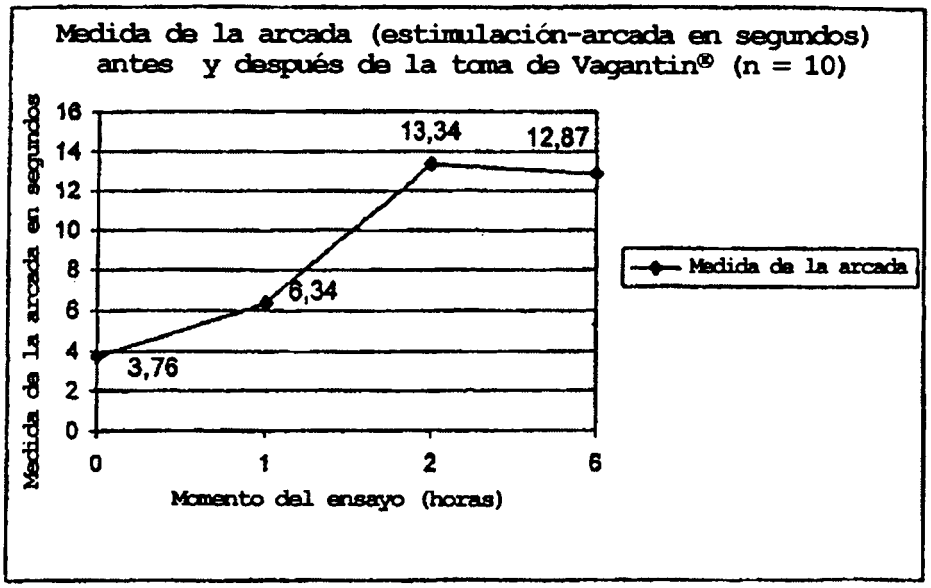


Fig. 3:

Velocidad de salivación (5 minutos) antes (t = 0) y después de la administración de bromuro de metantelinio (Vagantin® (n = 10)).

