



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 203**

51 Int. Cl.:
A61K 9/127 (2006.01)
A61K 31/685 (2006.01)
C07F 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05795350 .7**
96 Fecha de presentación : **19.10.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1827379**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.09.2007**

54 Título: **Formulaciones que contienen alquil-fosfocolinas con utilización de nuevos portadores de cargas negativas.**

30 Prioridad: **19.10.2004 DE 10 2004 050 910**
16.11.2004 DE 10 2004 055 284

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.05.2011

73 Titular/es: **MPG Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V.**
Hofgartenstrasse 8
80539 München, DE
Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V.

72 Inventor/es: **Eibl, Hansjörg;**
Wieland-Berghausen, Susanne, Christine y
Steffan, Jean

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

ES 2 358 203 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 que contienen alquil-fosfocolinas con utilización de nuevos portadores de cargas negativas

5 El presente invento se refiere a nuevas formulaciones medicamentosas, que contienen compuestos de alquil-fosfocolina como sustancias activas y simultáneamente como componentes integrales de liposomas. Las formulaciones medicamentosas se adecuan de manera especial para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tumorales, de enfermedades que son provocadas por células que proliferan rápidamente, y por enfermedades provocadas por protozoos, en particular de leishmaniasis y enfermedades provocadas por amebas, de acarinosis y de enfermedades, que son provocadas por artrópodos. Estas formulaciones se pueden usar, no obstante, también con éxito para el tratamiento de enfermedades bacterianas, tales como p.ej. la ehrlichiosis. Con estas formulaciones se pueden tratar también con éxito unas enfermedades oculares, que van acompañadas por procesos celulares incontrolados.

15 Los compuestos de alquil-fosfocolinas tienen un efecto antiproliferativo y presentan una buena actividad contra enfermedades tumorales y enfermedades provocadas por protozoos. Una gran desventaja de estos compuestos es, sin embargo, por una parte, el hecho de que de manera especial los compuestos con radicales hidrocarbilo de cadena más larga, presentan una mala solubilidad en soluciones acuosas, lo que los hace inadecuados para una administración por vía intravenosa (i.v.) y también para una administración por vía oral en forma de soluciones bebibles. Además, los compuestos, en el caso de una administración por vía oral, frecuentemente son solamente mal resorbidos o no son resorbidos en absoluto. Por otra parte, muchos de estos compuestos activos van acompañados por unos considerables efectos secundarios, de tal manera que ellos no pueden ser administrados en altas dosis durante un prolongado período de tiempo. Los efectos secundarios de la toxicidad se basan en gran medida en el efecto hemolítico de estos compuestos.

Los protozoos son unos organismos unicelulares, algunos de los cuales son parásitos patógenos. Entre los representantes más frecuentes, que infestan a los seres humanos, se cuentan los plasmodios (malaria), los tripanosomas (enfermedad del sueño), las amebas, p.ej. las entamebas y las acantamebas (amebiasis, encefalitis) y las leishmanias (leishmaniasis).

25 Por el concepto de leishmaniasis se designa a diversas enfermedades tropicales, que son provocadas por protozoos del género *Leishmania*, y que son transmitidas por insectos chupadores de sangre. Hoy en día se conocen tres especies de *Leishmanias*, que provocan muy diversos cuadros patológicos: "Kala-azar" con afección del bazo y del hígado, "botón oriental" (leishmaniasis cutánea) con reacciones inflamatorias en la piel y "espundia" con fenómenos también en las mucosas de los tractos respiratorio y gastrointestinal superiores. La evolución de las tres enfermedades es menos característica que en el caso de otras enfermedades provocadas por protozoos y discurre en muchos casos latentemente. El período de tiempo de incubación puede ser de varias semanas e incluso de algunos meses. En los casos no tratados, se observan frecuentemente unas tasas muy elevadas de mortalidad.

35 La terapia de las leishmaniasis se apoya en lo esencial todavía en unas formulaciones con antimonio conocidas desde antiguo, sobre todo el estibogluconato de sodio (pentostam). El tratamiento se lleva a cabo en la mayoría de los casos durante dos a tres semanas, pero luego se tiene que interrumpir durante una hasta dos semanas, puesto que en caso contrario unos frecuentes efectos secundarios pueden alcanzar una extensión amenazadora y podrían volverse irreversibles. Los efectos secundarios comprenden irritaciones del tracto gastrointestinal, trastornos circulatorios hasta llegar a un choque y un daño para el parénquima hepático. Como una desventaja adicional se ha puesto de manifiesto que ya existen ciertas cepas de *Leishmanias*, que son resistentes frente al antimonio. Como otros fármacos adicionales se emplean diamidinas aromáticas, pentamidina y anfotericina B. En la mayoría de los casos, estos agentes se emplean, no obstante, solamente en combinación con los compuestos de antimonio, y, además de esto, ellos tienen asimismo unos considerables efectos secundarios.

45 Como amebas, que pueden infestar a los seres humanos, son importantes sobre todo las que se mencionan a continuación. La *Entamoeba histolytica* provoca en los seres humanos disenterías y abscesos hepáticos. El agente patógeno es muy frecuente en muchos países de este mundo, él provoca aproximadamente 36 hasta 50 millones de casos de enfermedad por año con entre 40.000 y 110.000 casos mortales. El ciclo vital es sencillo, la infección tiene lugar a través de quistes, que son asimilados y recogidos con agua contaminada o con alimentos contaminados. Los quistes atraviesan el estómago en estado inalterado y existen en el intestino grueso, formándose a partir de cada quiste cuatro trofozoítos, es decir, las amebas propiamente dichas. En el intestino recto se enquista de nuevo una parte de los trofozoítos y se constituyen de esta manera las formas permanentes duraderas, que pueden sobrevivir fuera de los seres humanos. Los trofozoítos pueden vivir por una parte en el intestino grueso, sin causar grandes daños, pero ellos pueden atacar también a la pared intestinal. En este caso, pueden resultar pequeñas lesiones de las mucosas, pero también unas úlceras masivamente sangrantes. Las consecuencias de esto son unas diarreas sangrientas, el cuadro completo de la disentería amebode. Otra frecuente manifestación adicional de la amebiasis es el absceso hepático amebiano. En este caso, las amebas penetran desde el intestino a través de los vasos mesenteriales en el hígado y generan allí grandes abscesos. Tanto el absceso hepático amebiano como también la amebiasis intestinal, en el estado

sin tratar, presentan masivamente un peligro mortal.

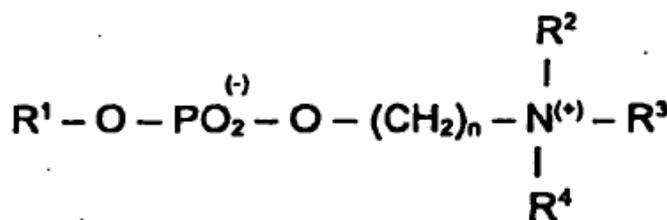
Los trofozoítos de *E. histolytica* no pueden sobrevivir sin el anfitrión humano. En contraposición con esto, existen unas amebas que viven a la intemperie, y que en casos infrecuentes pueden provocar enfermedades graves en los seres humanos. Las acantamebas (p.ej. *Acanthamoeba castellanii*, *Acanthamoeba culbertsoni*) pueden provocar en el caso de personas inmunosuprimidas una encefalitis granulomatosa crónica, además, en el caso de los portadores de lentes de contacto se presentan con relativa frecuencia casos de queratitis acantamebiana. El *Naegleria fowleri* es un flagelado amebiano, que vive a la intemperie. Él vive típicamente en aguas dulces y puede infectar a los bañistas. El parásito penetra en el cerebro a través de la nariz y de los nervios olfatorios y provoca una meningoencefalitis peraguda. Los casos de encefalitis provocados por acantamebas o naeglerias son extremadamente infrecuentes, pero hasta ahora tienen un pronóstico extremadamente malo.

Los agentes quimioterapéuticos en el caso de infecciones por la *E. histolytica* son actualmente los nitroimidazoles, y en primer lugar el metronidazol.

La *E. histolytica* no posee ninguna fosforilación oxidativa sino que obtiene su energía por medio de una glicólisis. En el caso de la oxidación del piruvato para dar acetil-CoA, resulta en la ameba una ferredoxina oxidada, que está en la situación de reducir al nitroimidazol para dar nitrosoimidazol. Las biomoléculas de la ameba son dañadas por esta agresiva sustancia. Los seres humanos no poseen ningún agente reductor que sea tan fuerte y no transforman al metronidazol para dar la forma más tóxica de nitrosoimidazol. Hasta ahora no existe ningún informe asegurado sobre la propagación de cepas de *E. histolytica* resistentes frente al metronidazol. No obstante, constantemente se está informando sobre casos, en los que la terapia con metronidazol ha tenido que fracasar, y en el laboratorio ya se pudieron generar unas cepas que ya son parcialmente resistentes. En el caso de una posible formación de resistencia, sería muy importante poseer nuevas clases de sustancias con una actividad frente a *E. histolytica*, puesto que actualmente no existe ninguna alternativa satisfactoria a los nitroimidazoles.

Al contrario que la *E. histolytica*, las acantamebas y las naeglerias poseen mitocondrios y pueden vivir aeróbicamente. Ellas no reducen a los nitroimidazoles y por lo tanto estos compuestos son totalmente ineficaces. Las acantamebas deben de ser sensibles frente a la rifampicina y la paromomicina, y las naeglerias lo deben de ser frente a la anfotericina B, a pesar de todo tan solo en unos pocos casos individuales se ha conseguido una curación de las encefalitis provocadas por amebas que viven a la intemperie.

En la solicitud de patente alemana P 41 32 344.0-41 se divulgan unos procedimientos para la producción de un medicamento, que es adecuado para la administración por vía oral o tópica en el caso del tratamiento de enfermedades provocadas por protozoos, en particular en el caso de la leishmaniasis, y que como sustancia activa contiene uno o varios compuestos de la fórmula general:



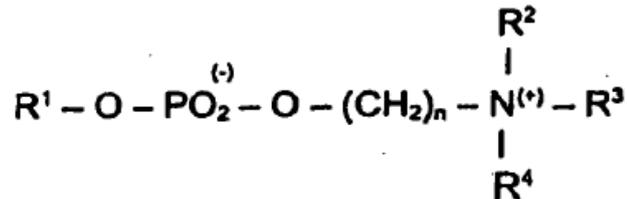
en la que R^1 es un radical hidrocarbilo saturado o insaturado, con 12 hasta 20 átomos de C, R^2 , R^3 y R^4 significan, en cada caso independientemente unos de otros, H, un grupo alquilo de C_1 - C_5 , un grupo cicloalquilo de C_3 - C_6 o un grupo hidroxialquilo de C_1 - C_5 , pudiendo formar dos de los R^2 , R^3 y R^4 uno con otro un grupo alquilenos de C_2 - C_5 , que puede estar sustituido eventualmente con un grupo -O-, -S- o NR^5 , en la que R^5 es H, un grupo alquilo de C_1 - C_5 , un grupo cicloalquilo de C_3 - C_6 o un grupo hidroxialquilo de C_1 - C_5 .

Los compuestos de esta fórmula general mostraban, en particular en el caso de una aplicación por vía oral o tópica, una actividad mucho más alta que el estibogluconato de sodio. No obstante, en el caso de unas dosificaciones más altas, aparecieron frecuentemente unos efectos secundarios, tales como p.ej. una irritación del tracto gastrointestinal, que condujeron en los animales sometidos a ensayo a una inapetencia y a una considerable pérdida de peso - en ratas se observó una reducción de más de un 25 % del peso corporal.

Una desventaja adicional de los compuestos antes mencionados consiste en que hasta ahora no era posible realizar la administración por vía intravenosa de alquil-fosfocolinas con unas longitudes de cadenas de más que 21 átomos de C a causa de su escasa solubilidad en agua, y de alquil-fosfocolinas con una longitud de cadena de 21 o menos átomos de

C debido a ciertos efectos hemolíticos. En el pasado, los agentes que contenían alquil-fosfocolinas se envasaban en liposomas para la administración por vía intravenosa. Los liposomas se componían de hexadecil-fosfocolina, colesterol y fosfatidil-glicerol o de hexadecil-fosfocolina, colesterol y fosfatidil-poli(etilenglicoles). La producción de estos liposomas es, no obstante, muy complicada y cara, puesto que requiere una compresión a alta presión o unos procedimientos similares, y además el producto acabado tiene la desventaja de que se puede filtrar en condiciones estériles sólo muy difícilmente.

a) El documento de solicitud de patente internacional WO 01/72289A describe una formulación medicamentosa, que contiene una mezcla a base de un compuesto fosfolipídico de la fórmula I:

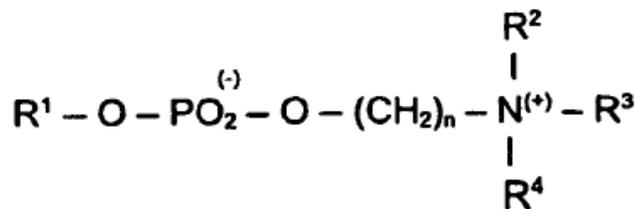


10 en la que R^1 es un radical hidrocarbilo saturado o insaturado con 16 hasta 24 átomos de C, R^1 , R^3 y R^4 significan, en cada caso independientemente unos de otros, H, un grupo alquilo de C_1-C_5 , un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 o un grupo hidroxialquilo de C_1-C_5 , pudiendo formar dos de los R^2 , R^3 y R^4 uno con otro un grupo alquilenos de C_2-C_5 , que puede estar sustituido eventualmente con un grupo -O-, -S- o NR^5 , en el que R^5 es H, un grupo alquilo de C_1-C_5 , un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 o un grupo hidroxialquilo de C_1-C_5 , n es un número entero de 2 a 6, como sustancia activa en un 30 a 60 % en moles,
 15 b) colesterol y/o un derivado de colesterol en un 25 hasta 65 % en moles y
 c) un fosfatidil-monoglicerol o un fosfatidil-oligoglicerol que contiene un grupo oleílo, en 5 hasta 65 % en moles, constituyendo a), b) y c) conjuntamente un 100 % en moles y
 20 d) un alcohol fisiológicamente aceptable, miscible con agua, con 2 hasta 4 átomos de C, que contiene eventualmente agua, así como eventualmente unas sustancias coadyuvantes y/o sustancias activas farmacéuticamente usuales, presentándose los componentes como un complejo dispersado en agua.

Por medio de esta formulación se evitan algunas de las desventajas antes mencionadas.

El documento WO 03/028736A describe una formulación medicamentosa que contiene

a) como sustancia activa, de 30 a 60 % en moles de un compuesto fosfolipídico de la fórmula I:



25 en la que R^1 es un radical hidrocarbilo saturado o insaturado, en particular insaturado una vez o múltiples veces, con 15 hasta 24 átomos de C, en particular con 16 hasta 24 átomos de C, que eventualmente puede contener uno o varios heteroátomos, que se escogen entre el conjunto que se compone de O, N o S, R^2 , R^3 y R^4 significan, en cada caso independientemente unos de otros, H, un grupo alquilo de C_1-C_5 , un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 o un grupo hidroxialquilo de C_1-C_5 , pudiendo formar dos de los R^2 , R^3 y R^4 uno con otro un grupo alquilenos de C_2-C_5 , que puede estar sustituido eventualmente con un grupo -O-, -S- o NR^5 , en el que R^5 es H, un grupo alquilo de C_1-C_5 , un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 o un grupo hidroxialquilo de C_1-C_5 , y n es un número entero de 2 a 6,
 30 b) colesterol en un 10 a 65 % en moles, en particular en un 25 a 65 % en moles y

c) colessterol-fosfo-monoglicerol, un colessterol-fosfo-oligoglicerol, un alquil-fosfoglicerol, un alquil-fosfo-oligoglicerol, un alquil-fosfo-glicol, un alquil-fosfo-propanodiol-(1,3) y/o un alquil-fosfo-propanodiol-(1,2) en un 3 hasta 30 % en moles, en particular en un 5 hasta 15 % en moles.

5 No obstante, en particular también debido a la frecuencia de la aparición y de la importancia, que está vinculada con ella, de las enfermedades antes mencionadas, sigue subsistiendo una gran necesidad de unas formulaciones medicamentosas, que se puedan emplear con éxito para el tratamiento y/o la profilaxis de estas enfermedades.

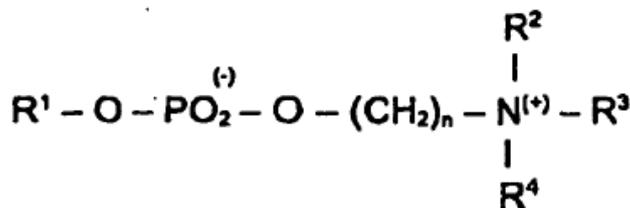
10 Además, subsiste una gran necesidad de unas formulaciones, que sean adecuadas para su empleo en animales y en particular en perros. Las formulaciones desarrolladas para el uso en seres humanos frecuentemente no se pueden emplear en animales y en particular en el caso de los perros, puesto que éstos reaccionan de una manera esencialmente más sensible, y con frecuencia unos efectos secundarios indeseados dificultan un tratamiento o lo hacen imposible.

Para el sector veterinario son importantes en particular también los costes de producción y de desarrollo del medicamento.

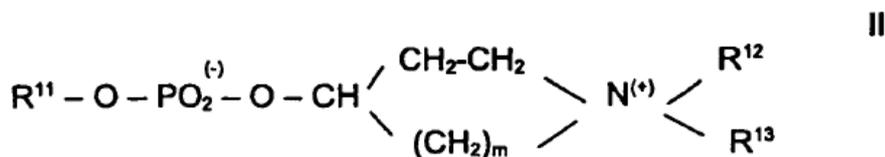
15 Una misión del presente invento fue, por lo tanto, poner a disposición unas nuevas formulaciones medicamentosas, que se puedan emplear con éxito para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades antes mencionadas, y que se adecuen en particular no sólo para el tratamiento de seres humanos sino también para el tratamiento de animales y en particular de perros.

El problema planteado por esta misión se resuelve mediante una formulación medicamentosa, que como sustancia activa contiene

20 a) un compuesto fosfolipídico de la fórmula general I (alquil-fosfocolinas):

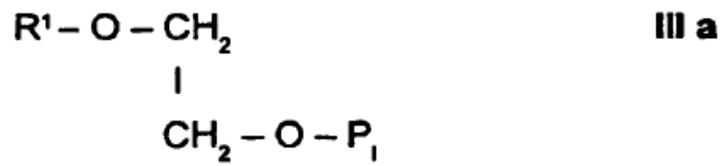


25 en la que R^1 es un radical hidrocarbilo saturado o insaturado, con 15 hasta 26 átomos de C, en la que R^2 , R^3 y R^4 en cada aparición, significan en cada caso independientemente unos de otros, H, un grupo alquilo de C_1 - C_6 , un grupo cicloalquilo de C_3 - C_8 o un grupo hidroxialquilo de C_2 - C_6 , pudiendo formar dos de los R^2 , R^3 y R^4 uno con otro un grupo alquileno de C_2 - C_5 , en la que n es un número entero de 2 a 6, o mediante una formulación medicamentosa, que como sustancia activa contiene un compuesto fosfolipídico de la fórmula general II (alquil-fosfocolinas con nitrógeno en el anillo)

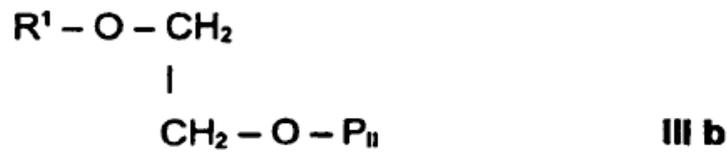


30 en la que R^{11} es un radical hidrocarbilo saturado, insaturado o también insaturado múltiples veces, con 15 hasta 26 átomos de C, en la que R^{12} y R^{13} en cada aparición, significan en cada caso independientemente uno de otro, H, un grupo alquilo de C_1 - C_6 o un grupo hidroxialquilo de C_2 - C_6 , en la que m es un número entero de 1 ó 2, o mediante una formulación medicamentosa, que como sustancia activa contiene un compuesto fosfolipídico de la fórmula general III (una alquil-etilenglicol-fosfocolina)

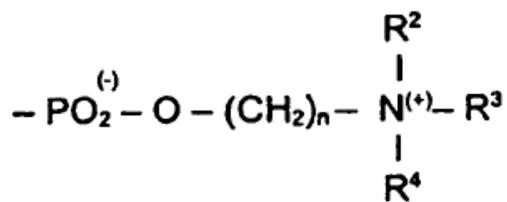
35



ó



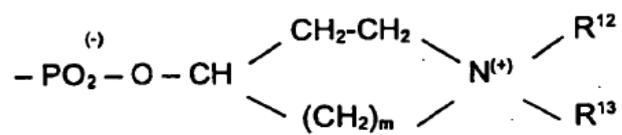
en las que P_I representa



P_I

5

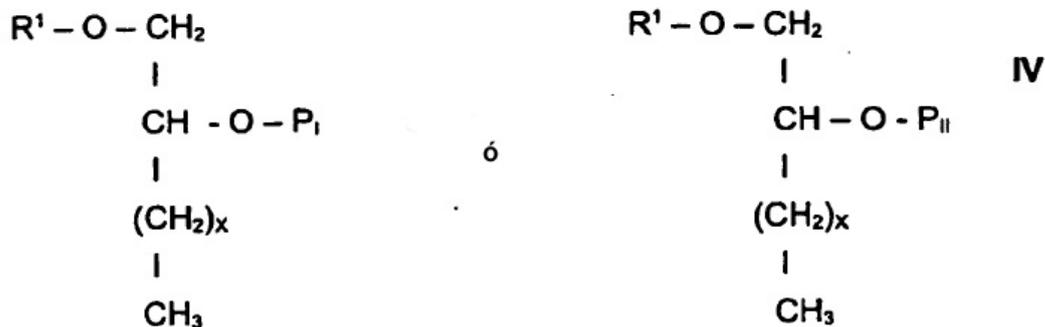
y P_{II} representa



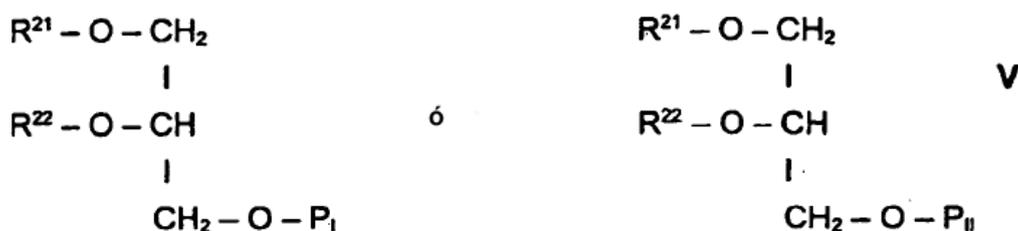
P_{II}

10

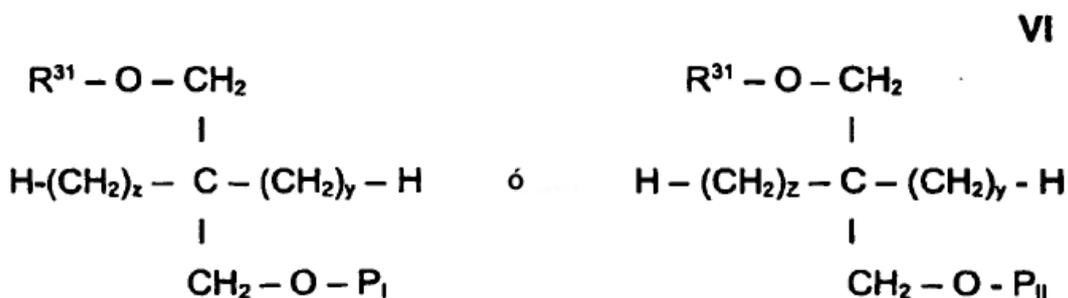
o mediante una formulación medicamentosa, que como sustancia activa contiene un compuesto fosfolipídico de la fórmula general IV (alquil-alcanodiol-fosfolinas)



5 en la que los radicales R^{I} y P_{I} ó P_{II} pueden ser intercambiados también uno por otro, en la que R^{I} , P_{I} y P_{II} corresponden a los significados antes indicados, en la que x es número entero de 0 a 4, o mediante una formulación medicamentosa, que como sustancia activa contiene un compuesto fosfolipídico de la fórmula general V (etil-lisolecitinas)



10 en las que R^{21} es un radical hidrocarbilo saturado o insaturado una vez o múltiples veces con 15 hasta 26 átomos de C, en las que R^{22} significa un grupo alquilo de C_1 a C_6 , en las que P_{I} ó P_{II} corresponden a los significados anteriores, realizándose que los radicales R^{21} , R^{22} y P_{I} o respectivamente P_{II} pueden estar distribuidos arbitrariamente a lo largo de las posiciones en la molécula de glicerol, o mediante una formulación medicamentosa, que como sustancia activa contiene un compuesto fosfolipídico de la fórmula general VI (alcanodiol-fosfocolinas sustituidas con alquilo):

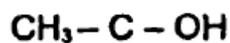


20 en las que R^{31} es un radical hidrocarbilo saturado o insaturado una vez o múltiples veces con 15 hasta 26 átomos de C, en la que y y z pueden ser, independientemente uno de otro, un número entero de 0 a 3, pero y y z no pueden ser ambos simultáneamente 0, en la que P_{I} y P_{II} corresponden a los significados anteriores, o mediante una formulación medicamentosa, que como sustancia activa contiene un compuesto fosfolipídico de la fórmula general VII (una 1-O-alkuil-2-metilglicero-3-fosfocolina):

VII



|



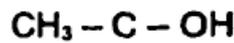
|



ó



|



|



en las que R^{41} es un radical hidrocarbilo saturado o insaturado una vez o múltiples veces con 15 hasta 26 átomos de C,

en las que P_I y P_{II} tienen los significados antes mencionados,

caracterizada porque

la composición contiene además el componente

b) que comprende colesterol, 7 β -hidroxi-colesterol y/o un β -sitosterol y como componente

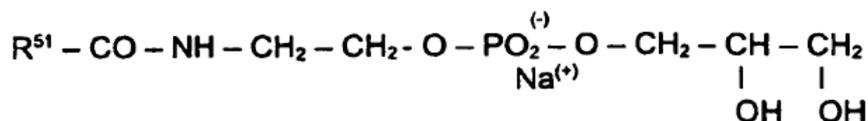
c) un portador de cargas negativas, que se escoge entre el conjunto que se compone de

un ácido carboxílico con 16 hasta 36 átomos de C, que contiene de manera preferida un ácido graso saturado, o insaturado una vez o múltiples veces, y que de manera especialmente preferida contiene enlaces dobles en posición cis.

Como componente c) se divulga además un portador de cargas negativas, que se escoge entre el conjunto que se compone de un compuesto de la clase de sustancias naturales de los ácidos gálicos biliares, o de amidas de ácidos grasos de aminoácidos con ácidos grasos, que pueden estar saturados, insaturados una vez o múltiples veces,

o de un compuesto de la fórmula general VIII (amidas de ácidos grasos de GPE)

VIII



en la que R^{51} representa un radical hidrocarbilo con 15 hasta 25 átomos de C.

Conforme al invento, se ha comprobado que, mediante una elección deliberada de determinados portadores de cargas negativas, se pueden obtener unas formulaciones medicamentosas y en particular unos liposomas con unas sobresalientes propiedades. Como portador de cargas negativas se utiliza de manera preferida un ácido carboxílico, en particular un ácido graso con 16 hasta 36 átomos de C, de manera más preferida con 16 hasta 24 y de la manera más preferida con 16 hasta 22 átomos de C. El ácido carboxílico puede ser lineal o ramificado y saturado o insaturado una vez o múltiples veces. Se prefieren unos ácidos grasos insaturados múltiples veces con enlaces dobles en posición cis. De manera especialmente preferida se emplean los ácidos oleico, linoleico, erúcico o retinólico. Los ácidos gálicos tienen asimismo un grupo carboxilo. Unos representantes empleados de manera preferida de los ácidos gálicos son los ácidos cólico, desoxicólico, litocólico, quenodesoxi-cólico y colánico-24 así como el ácido ursodesoxicólico.

Los ácidos carboxílicos, que se emplean conforme al invento como portadores de cargas negativas se distinguen por una fácil disponibilidad y por su baratura.

En una alternativa preferida y barata se emplea una combinación de ácidos, que se habían obtenido mediante hidrólisis a partir de un aceite de oliva, que contiene aproximadamente 85 % de ácido oleico, 10 % de ácido linoleico y el 5 % restante de otros ácidos grasos adicionales. Para la estructura del precio de la formulación, los ácidos grasos desempeñan, no obstante, un cometido secundario, ya que los ácidos grasos constituyen < de 10 % de la formulación total. Como producto de partida para la síntesis de la sustancia activa oleil-fosfolina, el aceite de oliva constituye, no obstante, una alternativa interesante a la utilización de un ácido oleico puro como producto de partida.

Se consiguen unos resultados especialmente buenos cuando se emplea un ácido carboxílico esencialmente desprotonado, por ejemplo un ácido carboxílico que está desprotonado en más de un 50 %, de manera más preferida en

más de un 70 %, de manera todavía más preferida en más de un 90 % y de la manera más preferida en más de un 95 %. La desprotonación se puede realizar mediante ajuste del valor del pH, por ejemplo mediante adición de una lejía a las soluciones de ácidos carboxílicos. En el caso de la adición de lejía de sosa (= solución de hidróxido de sodio) a los ácidos carboxílicos, se forman, por ejemplo, las sales de sodio de los ácidos carboxílicos.

5 En el caso de la utilización de unos ácidos carboxílicos, que tienen un valor del pK de aproximadamente 5, se obtiene adicionalmente un ventajoso efecto tamponador. Puesto que numerosos ácidos carboxílicos, tales como p.ej. el ácido oleico, son además térmicamente estables, se pueden obtener unas formulaciones medicamentosas esterilizables por calor, conformes al invento, y en particular unos liposomas esterilizables por calor.

10 Como portadores de cargas negativas se emplean además de manera preferida unas amidas de ácidos grasos de aminoácidos. También en este caso el grupo desprotonable es un grupo carboxilo. Como aminoácido se emplean los aminoácidos naturales tales como p.ej. glicina, sarcosina, alanina, serina, etc. La porción de ácido graso de las amidas de ácidos grasos procede de manera preferida de unos ácidos grasos (de C₁₆ a C₃₆) saturados o insaturados una vez o múltiples veces, de manera más preferida los que tienen un enlace doble en posición cis.

15 Además, se comprobó que se pueden obtener otros portadores de cargas negativas, que son apropiados para la formación de liposomas, partiendo de glicero-fosfo-etanolamina (G-PE), que es un producto secundario en el caso de la elaboración de la soja. Junto a la glicero-fosfo-etanolamina se puede introducir un ácido graso por medio de un enlace de amida. Por medio del bloqueo del grupo amino, que por lo demás está cargado positivamente, se obtiene por consiguiente una molécula, que en conjunto está cargada negativamente, y que se adecua como un portador de cargas negativas. Una diferencia esencial con respecto a los portadores de cargas negativas descritos con anterioridad, que se basan todos ellos en la desprotonación de un grupo carboxilo (de pK 5 a 6), consiste aquí en la utilización de un grupo fosfato como portador de cargas negativas con unos valores del pK en torno a 2.

20 El radical R⁵¹ en los compuestos de la fórmula VIII es un radical saturado o insaturado una vez o múltiples veces, que contiene de manera preferida enlaces dobles en posición cis.

25 Como sustancia activa se prefieren unos compuestos de la fórmula I, en los que R¹ es un hidrocarbilo insaturado una vez, con 15 hasta 26 átomos de C, tal como p.ej. oleílo o erucilo, en cada caso con un enlace doble en posición cis, en cada caso con n = 2 o n = 3, pero también con el radical saturado hexadecilo. Para compuestos de la fórmula II es válida asimismo una utilización preferida de R¹ como un hidrocarbilo insaturado una vez con 15 hasta 26 átomos de C tal como p.ej. oleílo o erucilo en cada caso con un enlace doble en posición cis en cada caso con n = 2 o n = 3, pero también con el radical saturado octadecilo.

30 a), b) y c) constituyen en común de manera preferida un 100 % en moles. No obstante, a la formulación se le pueden añadir además un alcohol fisiológicamente aceptable, miscible con agua, con 2 hasta 4 átomos de C, que contiene eventualmente agua, así como eventualmente unas sustancias coadyuvantes y/o sustancias activas farmacéuticamente usuales. Los componentes se presentan de manera preferida como unos complejos dispersados en agua en forma de liposomas, que tienen usualmente un diámetro de 70 a 150 nm, y, por lo tanto, pueden ser filtrados en condiciones estériles todavía sin problemas. Sin embargo, presenta una importancia todavía mayor el hecho de que las formulaciones pueden ser esterilizadas por calor y conservadas a 20 °C. Estos denominados liposomas se forman en agua por medio de un moderado tratamiento con ultrasonidos. Por lo tanto, para la producción no se requiere ningún homogeneizador de alta presión.

40 Se comprobó sorprendentemente, que el envasado de las sustancias activas en los liposomas conformes al invento proporciona unas considerables ventajas en comparación con las sustancias activas libres. Mediante el envasado en los liposomas, se puede conseguir en particular un aumento de la eficacia deseada y simultáneamente una disminución de efectos secundarios indeseados. Así, la actividad hemolítica, al realizar la administración en forma de liposomas, disminuye manifiestamente, tal como se pudo mostrar en el ensayo de hemólisis. El colesterol, el 7β-hidroxi-colesterol o el β-sitosterol, que está incluido en los liposomas, reprime la actividad hemolítica de las alquil-fosfocolinas, es decir de los compuestos de sustancias activas. De esta manera, las sustancias activas se pueden emplear y aplicar en unas concentraciones mucho más altas. Mientras que las sustancias activas libres son irritantes para los tejidos ya en unas concentraciones de 10⁻⁴ M, y dan lugar a úlceras, en la forma liposomal se pueden emplear unas concentraciones de estas sustancias activas de > 60 mM. En este caso, es posible cualquier forma de aplicación, tal como p.ej. por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, etc. inclusive la aplicación por vía oral o tópica.

50 Llama la atención el hecho de que las formulaciones liposomales que se presentan aquí, también en el caso de una administración por vía oral poseen unas manifiestas ventajas en comparación con las sustancias activas libres, las alquil-fosfocolinas en una solución fisiológica de cloruro sódico. A unas concentraciones más altas de las alquil-fosfocolinas libres, en ratas como animales sometidos a ensayo, se llega a unas masivas irritaciones del tracto gastrointestinal que están vinculadas con una inapetencia, y que conducen a una enorme pérdida de peso, que es hasta 55 de 30 % en un período de tiempo de 3 semanas. Los ensayos con unas correspondientes cantidades de alquil-

fosfocolinas en forma de formulaciones liposomales carecen totalmente de problemas. Los animales no muestran ningún fenómeno llamativo, y no se observa ninguna pérdida de peso. La terapia por vía oral con alquil-fosfocolinas liposomales es por lo tanto manifiestamente superior a la terapia con las sustancias activas libres.

5 Dentro del estado de la técnica se han utilizado frecuentemente ciertas sustancias coadyuvantes, que eran farmacológicamente nuevas y cuya toxicidad no era conocida - una dificultad, que, junto a los costes excesivos vinculados con el esclarecimiento de la inocuidad de estas sustancias, también habría conducido a unos considerables retrasos cronológicos. Además, la estabilidad en almacenamiento a 20 °C de las dispersiones liposomales, que están previstas aquí, fue de gran importancia, ya que estos medicamentos pasan a ser empleados frecuentemente en países sureños. A ser posible, la formulación debería ser también esterilizables por calor, con el fin de obtener la admisión del medicamento por un intervalo de 3 años. Todas estas premisas, incluso casi condiciones, para el empleo en el sector de la medicina veterinaria, se pudieron cumplir para las formulaciones liposomales aquí presentadas.

15 El invento se basa en el hecho de que las sustancias activas mencionadas bajo las fórmulas I hasta VII se pueden introducir sencillamente como componentes integrales de liposomas – en común con colesterol, 7β-hidroxi-colesterol o β-sitosterol y con un portador de cargas negativas. Las sustancias activas se pueden producir de un modo barato. El colesterol y el β-sitosterol se pueden comprar a precios bajos al igual que la mayoría de los portadores de cargas negativas.

20 También presenta una gran importancia la sencilla y barata producción de los liposomas, su esterilizabilidad por calor y su almacenabilidad a 20 °C. De esta manera están a disposición unas formulaciones liposomales de sustancias activas, que se pueden emplear, en los casos de las mencionadas enfermedades que presentan un peligro mortal, de un modo ampliamente exento de efectos secundarios.

Las formulaciones medicamentosas conformes al invento puede contener como sustancia activa un compuesto fosfolípido, en particular un compuesto de alquil-fosfocolina.

25 En el componente a), el fosfolípido o respectivamente la alquil-fosfocolina de la fórmula I, el radical hidrocarbilo R^1 puede contener 16 hasta 26 átomos de C, se prefieren en particular 16 hasta 24 y de manera más grandemente preferida 18 hasta 22 átomos de C. De manera especialmente preferida, R^1 es un radical alquilo o un radical alqueno insaturado una vez o múltiples veces y en particular él es un radical hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo, eicosilo, hexadecenilo, heptadecenilo, octadecenilo (oleílo), nonadecenilo, eicosenilo, elaidilo, eicosenilo-cis-(w-9), heneicosilo, heneicosenilo, docosilo, docosenilo, linoleílo, linolenilo, erucilo o tetracosadienilo. El radical hidrocarbilo puede estar saturado o insaturado una vez o múltiples veces, pero en particular está insaturado una vez o dos veces, estando el/los enlace(s) doble(s) de los radicales insaturados de manera especialmente preferida en la posición cis. Si está presente más de un enlace doble en la posición cis, entonces, de manera preferida, éstos no se presentan en conjugación. El radical hidrocarbilo puede ser ramificado o lineal, pero de manera preferida es lineal.

35 Para el tratamiento de una leishmaniasis se prefieren especialmente unos compuestos con enlaces dobles en posición cis tales como p.ej. nonadecenilo, eicosenilo, heneicosenilo y oleílo. No obstante, se prefiere en sumo grado el compuesto de la fórmula I con $R^1 = \text{oleílo}$ y $n = 2$, es decir la oleil-fosfocolina.

40 Para el tratamiento de un cáncer se prefieren especialmente los compuestos con un enlace doble en posición cis tales como p.ej. oleílo y erucilo. Se prefieren en sumo grado dos compuestos de la fórmula I, a) con $R^1 = \text{erucilo}$ y $n = 2$, por lo tanto la erucil-fosfocolina y b) con $R^1 = \text{erucilo}$ y $n = 3$, por lo tanto el erucil-fosfo-(N,N,N-trimetil)-propil-amonio. Los compuestos con un radical R^1 insaturado tienen la ventaja de que ellos tienen una gran amplitud terapéutica y al mismo tiempo una muy escasa toxicidad, tal como por ejemplo en los casos de oleil-fosfocolina, erucil-fosfocolina y erucil-fosfo-(N,N,N-trimetil)-propil-amonio.

45 En la fórmula I, los R^2 , R^3 y R^4 son de manera preferida en cada caso metilo. Ejemplos de otros radicales adecuados son los radicales etilo, propilo, butilo y pentilo, los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, hidroxietilo e hidroxipropilo. Dos de los radicales R^2 , R^3 y R^4 pueden formar, por ejemplo, un grupo de pirrolidina, piperidina o morfolina. De manera preferida, por lo menos uno de los radicales R^2 , R^3 y R^4 es diferente de hidrógeno, de manera especialmente preferida los tres radicales son diferentes de hidrógeno.

50 El componente polar de los compuestos de la fórmula I se compone de manera preferida de fosfocolina (PC), es decir que n es de manera especialmente preferida igual a 2 - n puede ser de manera preferida también 3 o 4. Sorprendentemente, en particular en el caso de los compuestos con n igual a 3 resultó un efecto estimulante sobre la leucopoyesis.

Unas alquil-fosfocolinas adecuadas y utilizables como el componente a), son p.ej. los compuestos descritos en el documento de patente europea EP 0 507 337 o de solicitud de patente internacional WP 00/08031.

En el caso de los compuestos fosfolipídicos, en particular en el caso de los que tienen unas cortas cadenas de hidrocarburos en el radical R^1 , en las formulaciones habituales aparece frecuentemente un efecto hemolítico dañino. Éste es disminuido esencialmente por la combinación conforme al invento. En el caso de unos radicales R^1 de cadena corta con radicales hidrocarbilo con 15 hasta 21 átomos de C, se prefieren por lo tanto colesterol o respectivamente derivados de colesterol o respectivamente β -sitosteroles en el margen cuantitativo superior antes indicado. Por consiguiente, se prefiere tener un pequeño exceso de colesterol o respectivamente de su derivado en el complejo o respectivamente en el liposoma, de tal manera que la relación molar entre el compuesto de la fórmula I y el derivado de colesterol sea de manera preferida de 1 : 1-1,2. Para unas composiciones conformes al invento, en las que la sustancia activa empleada como componente a) tiene un radical R con ≤ 21 átomos de C, la relación de mezclado es, de manera preferida, de 30 a 45 % en moles del componente a), de 30 a 60 % en moles del componente b) (colesterol) y de 3 a 30 % en moles del componente c), es decir unos portadores de cargas negativas tales como ácidos grasos, etc.

En los casos de los compuestos que tienen un radical R^1 con unas cadenas de hidrocarburo más largas de 22 a 26 átomos de carbono, en particular hasta de 24 átomos de carbono, se presenta el problema de la hemólisis en menor grado que el de una más pequeña solubilidad en agua. Por este motivo es suficiente en este caso una relación molar de compuesto fosfolipídico : colesterol/ derivado de colesterol de manera preferida de 1 : 0,5-1.

Para unas composiciones conformes al invento, en las que como sustancia activa del componente a) se emplea un compuesto con $R^1 \geq 22$ átomos de C, la relación de mezclado de los componentes individuales es, de manera preferida, de 30 a 55 % en moles del componente a), de 10 a 40 % en moles del componente b) (colesterol) y de 3 a 30 % en moles del componente c), es decir unos portadores de cargas negativas tales como ácidos grasos, etc.

Las condiciones para una buena actividad antineoplásica, en particular unos períodos de tiempo de semidesintegración en órganos y tejidos de 60 a 100 horas, se pueden alcanzar mediante las sustancias activas antes indicadas.

De un modo totalmente general se puede decir que los compuestos de las fórmulas I hasta VII poseen unas propiedades físicas muy similares y se pueden comparar con las lisolecitinas. Estas moléculas tienen en común una larga cadena de alquilo, que puede estar unida directamente con fosfocolina (fórmula P_I) o con un compuesto análogo (fórmula P_{II}), tal como en el caso de las alquil-fosfocolinas. No obstante, la unión se puede efectuar también a través de un puente de diol, p.ej. en la fórmula III a través de etilenglicol, en la fórmula IV a través de un alcanodiol-(1,2), en la fórmula V a través de glicerol, en la fórmula VI a través de propanodiol-(1,3), y en la fórmula VII a través de 2-metilglicerol.

Desde el punto de vista físico en las propiedades hemolíticas y citolíticas, estas moléculas son muy parecidas a las lisolecitinas como sustancias propias del cuerpo, también las concentraciones micelares críticas son comparables en el caso de una misma longitud de las cadenas de alquilo. Sin embargo, desde el punto de vista biológico, existen diferencias espectaculares. El período de tiempo de semidesintegración de las lisolecitinas en células y órganos biológicos/os es corto, de < 1 min. Las lisolecitinas son metabolizadas rápidamente, es decir que ellas son transformadas en lecitinas pasando por acil transferasas mediante una acilación. Esta reacilación no es posible en el caso de las moléculas de las fórmulas I hasta VI – por lo tanto ella es reprimida porque falta el grupo hidroxilo secundario libre en la lisolecitina, o porque éste ya está bloqueado (véase la fórmula V). Encontramos una situación especial en la fórmula VII. Allí ciertamente está presente una función hidroxilo en la posición 2. Sin embargo, se trata de un grupo hidroxilo terciario, que no puede ser acilado por las acil transferasas. A diferencia de las lisolecitinas, los compuestos de las fórmulas I hasta VII tienen por lo tanto unos largos períodos de tiempo de semidesintegración biológica de 60 a 100 horas.

Las formulaciones medicamentosas conformes al invento pueden contener como sustancia activa, junto a las alquil-fosfocolinas de la fórmula I, que se han discutido antes detalladamente, también unos compuestos de las fórmulas II hasta VII. Los significados para R^1 preferidos, que se han discutido anteriormente en este contexto, son válidos de igual manera para los radicales R^{11} , R^{21} , R^{31} y R^{41} . Las grandes similitudes, ya mencionadas, en las propiedades físicas llegan incluso hasta tal punto que también permanece conservada la función protectora del colesterol, del β -hidroxicolesterol y del β -sitosterol para todas las sustancias mencionadas bajo las fórmulas II hasta VII, en particular la función protectora contra la hemólisis y la citólisis. Los radicales discutidos detalladamente para las alquil-fosfocolinas de la fórmula I constituyen también los correspondientes radicales preferidos en las sustancias de las fórmulas II hasta VII.

En los compuestos análogos a las alquil-fosfocolinas de las fórmulas II hasta VII, el radical hidrocarbilo R^{11} , R^{21} , R^{31} o respectivamente R^{41} puede contener de 16 a 26 átomos de C, de manera preferida en particular de 16 a 22, y de manera más grandemente preferida de 18 a 22 átomos de C. De manera especialmente preferida, en la molécula está presente por lo menos un enlace doble en posición cis. De manera especialmente preferida, R^{11} , R^{21} , R^{31} o R^{41} es un radical alquilo, un radical alqueno, un radical alcadieno o un radical alcatrienilo, y en particular es un radical hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo, eicosilo, hexadecenilo, heptadecenilo, octadecenilo (oleílo), linolilo, linolenilo, nonadecenilo, eicosenilo, elaidilo, eicosenilo-cis-(w-9), heneicosilo, heneicosenilo, docosilo o docosenilo. El radical hidrocarbilo puede estar saturado o insaturado una vez o múltiples veces, pero en particular está insaturado una

vez o dos veces, teniendo el (los) enlace(s) doble(s) de los radicales insaturados de manera preferida la configuración cis. Si está presente más de un enlace doble en posición cis, de manera preferida éstos no se presentan en conjugación. El radical hidrocarbilo puede ser ramificado o lineal y de manera preferida es lineal.

5 Para el tratamiento de una leishmaniasis, se prefieren especialmente los compuestos con enlaces dobles en posición cis, tales como p.ej. nonadecenoilo, eicosenoilo, heneicosenoilo y oleílo. Se prefieren en sumo grado los compuestos de las fórmulas II hasta VII con R^{11} , R^{21} , R^{31} o respectivamente R^{41} = oleílo y $n = 2$, es decir para la fórmula II: oleíl-etilenglicol-fosfo-(N,N-dimetil)-pirrolidinilo; para la fórmula III: oleíl-etilenglicol-fosfocolina (versión P_i) u oleíl-etilenglicol-fosfo-(N,N-dimetil)-pirrolidinio (versión P_{ii}); para la fórmula IV: 1-oleíl-propanodiol-(1,2)-fosfocolina (versión P_i) o 1-oleíl-propanodiol-(1,2)-fosfo-(N,N-dimetil)-pirrolidinio (versión P_{ii}); para la fórmula V: 1-oleíl-2-metil-glicero-3-fosfocolina (versión P_i) o 1-oleíl-2-metil-glicero-3-fosfo-(N,N-dimetil)-pirrolidinio (versión P_{ii}) inclusive todos los estereoisómeros y todos los isómeros de configuración; para la fórmula VI: oleíl-2,2-dimetil-propanodiol-(1,3)-fosfocolina (versión P_i) u oleíl-2,2-dimetil-propanodiol-(1,3)-fosfo-(N,N-dimetil)-pirrolidinio (versión P_{ii}); para la fórmula VII: 1-oleíl-2-metil-propanotriol-fosfocolina (versión P_i) u 1-oleíl-2-metil-propanotriol-fosfo-(N,N-dimetil)-pirrolidinio.

15 Para el tratamiento de un cáncer, se prefieren especialmente los correspondientes compuestos con oleílo y erucilo, de nuevo en cada caso con un enlace doble en posición cis. Sin embargo, se prefieren en sumo grado todos los compuestos de las fórmulas II hasta VII, que en R^{11} , R^{21} , R^{31} o respectivamente R^{41} llevan un radical erucilo, p.ej. para la fórmula II: erucil-fosfo-(N,N-trimetil)-pirrolidinio; para la fórmula III: erucil-etilenglicol-fosfocolina (versión P_i, $n = 2$) o erucil-etilenglicol-fosfo-(N,N,N-trimetil)-propil-amonio (versión P_i, $n = 3$); o para la fórmula IV: erucil-propanodiol-(1,2)-fosfocolina (versión P_i, $n = 2$) o erucil-propanodiol-(1,2)-fosfo-(N,N,N-trimetil)-propil-amonio (versión P_i, $n = 3$), o para la fórmula V: 1-erucil-2-metil-glicero-3-fosfocolina (versión P_i, $n = 2$) o 1-erucil-2-fosfo-(N,N,N-trimetil)-propil-amonio (versión P_i, $n = 3$); o para la fórmula VI: erucil-2,2-dimetil-propanodiol-(1,3)-fosfocolina (versión P_i, $n = 2$) o erucil-2,2-dimetil-propanodiol-(1,3)-fosfo-(N,N,N-trimetil)-propil-amonio (versión P_i, $n = 3$); o para la fórmula VII: erucil-2-metil-propanotriol-fosfocolina (versión P_i, $n = 2$) o erucil-2-metil-propanotriol-fosfo-(N,N,N-trimetil)-propil-amonio.

25 Se prefieren especialmente hexadecilo, octadecilo y oleílo. Se prefiere en sumo grado un compuesto de la fórmula I con R^1 = oleílo, en particular el radical cis-oleílo. Otros radicales R^1 preferidos son los radicales linoleílo, linolenilo así como erucilo.

Los compuestos con un radical insaturado R^{11} , R^{21} , R^{31} o respectivamente R^{41} tienen la ventaja de que ellos poseen una gran amplitud terapéutica y al mismo tiempo una muy escasa toxicidad. De esta manera, en comparación con los compuestos con radicales saturados, son posibles unas dosificaciones más altas.

30 R^2 , R^3 y R^4 son de manera preferida metilo, etilo o propilo.

En la realización con P_i y R^2 , R^3 y R^4 , estos radicales son de manera preferida en cada caso metilo. Ejemplos de otros radicales adecuados son los radicales etilo, propilo, butilo y pentilo, los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropentilo y ciclohexilo, y los radicales hidroximetilo, hidroxietilo e hidroxipropilo. Dos de los radicales R^2 , R^3 y R^4 pueden formar, por ejemplo, un grupo de pirrolidina, piperidina o morfolina.

35 La proporción de la sustancia activa de las formulas I hasta VII en las formulaciones medicamentosas conformes al invento es de 10 a 60 % en moles, de manera preferida por lo menos de 20 % en moles, en particular por lo menos de 25 % moles, de manera aún más preferida por lo menos de 40 % en moles hasta preferiblemente de 50 % en moles, en particular hasta de 45 % en moles.

40 Como otro componente adicional, los liposomas conformes al invento contienen colesterol o β -sitosterol. Por el concepto de "colesterol", tal como se utiliza aquí, se entienden el colesterol propiamente dicho así como derivados de colesterol, p.ej. el 7- β -hidroxi-colesterol.

45 En lugar de, o junto a, el colesterol, como componente b) puede estar contenido también un β -sitosterol. Los β -sitosteroles son unos esteroides vegetales, que son muy similares al colesterol en determinadas zonas parciales y que usualmente contienen uno o dos grupos metilo más que el colesterol. De esta manera, es posible producir unos liposomas exentos de colesterol. Tales formulaciones medicamentosas son ventajosas en particular en el caso de los pacientes con problemas en el nivel de colesterol, puesto que ellas no dan lugar a ningún aumento del nivel de colesterol, y además son producibles exclusivamente a partir de materiales de partida vegetales. El β -sitosterol ha adquirido incluso una cierta importancia para la disminución del nivel de colesterol. La proporción de colesterol o respectivamente de β -sitosterol es de 10 a 60 % en moles, de manera preferida de 25 a 50 % en moles, en particular de 30 a 40 % en moles.

El componente c) de los liposomas conformes al invento es un portador de cargas negativas, tal como los que se han discutido antes. R^a y R^{10} representan de manera preferida un radical hidrocarbilo con 16 hasta 22 átomos de C. De manera preferida, la proporción del componente c) es de 5 a 15 % en moles, en particular de 7 a 10 % en moles.

En una forma de realización preferida, la formulación medicamentosa conforme al invento contiene como sustancia activa a) un compuesto, en el que R^1 , R^{11} , R^{21} , R^{31} o respectivamente R^{41} es un radical hidrocarbilo saturado o insaturado con 16 hasta 26 átomos de C, y como componente c) como portador de cargas negativas contiene un ácido carboxílico con 16 hasta 36 átomos de C. De manera especialmente preferida, estos dos componentes se escogen de tal manera que el radical R^1 , R^{11} , R^{21} , R^{31} o respectivamente R^{41} corresponda precisamente al radical de ácido carboxílico del componente c), por ejemplo, para R^1 etc. se utiliza un radical oleilo, y como portador de cargas negativas, el ácido oleico.

Sorprendentemente, se comprobó que mediante la utilización de los portadores de cargas negativas antes mencionados se pueden obtener unos liposomas, que son térmicamente estables y que por consiguiente se pueden esterilizar por calor. Esto constituye una considerable ventaja frente a otras formulaciones de liposomas, en particular en vista de una posible administración por vía intravenosa o subcutánea de los liposomas. Por lo tanto, de manera preferida, después de su formación y antes de una administración, tales liposomas son esterilizados por calor.

Las formulaciones medicamentosas conformes al invento, en particular también en forma de liposomas, tienen además una alta estabilidad y una larga almacenabilidad. Así, en las formulaciones conformes al invento, todos los componentes, inclusive el portador de cargas negativas, son estables en agua. Tampoco en el caso de unos intervalos extremos de valores del pH, desde pH 1 hasta pH 11, no se presenta ninguna descomposición apreciable. Además, estas formulaciones tienen una alta estabilidad frente al oxígeno. La estabilidad en almacenamiento también a altas temperaturas del entorno, que tienen las formulaciones medicamentosas conformes al invento, constituye una ventaja esencial, en particular para el empleo en países de clima caluroso, constituyendo de manera frecuente un gran problema las enfermedades, que se han discutido aquí, precisamente en países sureños de clima caluroso. La alta estabilidad en almacenamiento favorece además a los veterinarios, puesto que éstos almacenan los medicamentos requeridos frecuentemente durante prolongados períodos de tiempo.

De manera preferida, la formulación medicamentosa contiene los componentes en una cantidad tal, que ella tenga en conjunto una carga negativa en exceso. Esto es ventajoso en particular en el caso de la utilización de unas sustancias activas que tienen más largas cadenas de hidrocarburos. El problema planteado por una peor solubilidad en agua en el caso de los compuestos con más largas cadenas de hidrocarburos, tales como p.ej. los de C_{22} , desempeña en particular un cometido en el caso de la administración por vía intravenosa, por el contrario una aplicación por vía oral no es conveniente, puesto que es resorbido < de un 10 %.

La relación molar de los componentes individuales de los liposomas conformes al invento puede variar, de tal manera que p.ej. las sustancias activas de las fórmulas I hasta VII estén presentes en un ligero déficit. En general, se prefiere, sin embargo, una relación que no se desvíe demasiado de 1 : 1, p.ej. una relación molar de la sustancia activa de las fórmulas I hasta VII al colesterol o respectivamente al β -sitosterol de 1 : 1,2 hasta 1 : 1. El colesterol o respectivamente el β -sitosterol está presente de manera preferida en un 45 hasta 55 % en moles en el liposoma.

El complejo del tipo de liposomas, que se ha formado a partir de los componentes a), b) y c), se puede filtrar en condiciones estériles sin problemas a través de unas membranas con unos diámetros de poros de 0,8 μ , 0,45 μ e incluso de 0,2 μ . Esto constituye una considerable ventaja frente a los liposomas habituales, que no se pueden filtrar en condiciones estériles de una manera sencilla. Sin embargo, presenta la máxima importancia el hecho de que los liposomas pueden ser esterilizados por calor. Además, se ha puesto de manifiesto, sorprendentemente, que los liposomas conformes al invento son extremadamente estables en almacenamiento.

Los componentes a, b y c constituyen en común de manera preferida un 100 % de los liposomas conformes al invento. Sin embargo, también es posible formar unos liposomas, que contengan otros componentes de la envoltura y/o otras sustancias encapsuladas. Se prefieren unos liposomas, que comprenden otras sustancias activas en una forma encapsulada. Unas adicionales sustancias activas, que pueden estar contenidas ventajosamente en los liposomas conformes al invento, son p.ej. oxitetraciclina, doxiciclina o minociclina, que son eficaces como bactericidas; la anfotericina B o la griseofulvina, que son eficaces como fungicidas, así como la ciclosporina, que actúa de una manera inmunosupresora - así como el arteméter y sustancias afines, que poseen un buen efecto contra la malaria.

En lugar de diluir con unos líquidos acuosos, también es posible producir las formulaciones medicamentosas conformes al invento en otra forma, p.ej. como polvos, tabletas, cápsulas o también como un ungüento. En este caso, el alcohol se añade de manera preferida en una cantidad más pequeña que al realizar la producción de la formulación para la utilización en una forma líquida. En este contexto se prefiere una relación molar de mezcla de compuesto fosfolipídico : alcohol de 1 : 5 hasta 100. Eventualmente, el alcohol puede ser eliminado de nuevo desde la mezcla, por lo menos parcialmente, con el fin de obtener una formulación concentrada. Para esto, la formulación medicamentosa se puede mezclar con unos/as usuales materiales de carga, sustancias de vehículo, diluyentes y/o coadyuvantes, que son fisiológicamente compatibles, y p.ej. ella puede ser vertida en celdas huecas que tienen un correspondiente tamaño, o puede ser envasada en cápsulas que tienen un correspondiente tamaño, o puede ser granulada y luego comprimida para dar tabletas eventualmente mediando adición de otras usuales sustancias coadyuvantes adicionales. La

- formulación se puede mezclar a modo de ejemplo con una o varias de las siguientes sustancias coadyuvantes: un almidón, una celulosa, lactosa, formalina, caseína, un almidón modificado, estearato de magnesio, hidrógenofosfato de calcio, ácido silícico altamente disperso, talco y fenoxietanol. La mezcla obtenida se puede granular eventualmente con una solución acuosa a base de, por ejemplo, una gelatina, un almidón, una poli(vinil-pirrolidona), un copolímero de vinil-pirrolidona y acetato de vinilo y/o un poli(oxietileno)-monooleato de sorbitán y a continuación se puede comprimir para dar tabletas o se puede envasar en cápsulas.
- Una forma de realización, que tiene unos efectos secundarios especiales, de estas sustancias activas en forma de tabletas, cápsulas, etc. es la utilización de las sustancias activas en combinación con colesterol, β -sitosterol u otros compuestos análogos a colesterol en las relaciones molares descritas para los liposomas.
- Las formulaciones medicamentosas conformes al invento pueden ser empleadas en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades provocadas por protozoos. Se ha puesto de manifiesto que las formulaciones liposomales tienen unas sobresalientes actividades contra enfermedades provocadas por protozoos y se adecuan en particular contra plasmodios y por consiguiente para el tratamiento o la profilaxis de la malaria, contra tripanosomas y por consiguiente para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad del sueño, contra amebas, p.ej. entamebas y acantamebas, para el tratamiento o la profilaxis de la disentería amebode y de la encefalitis, y en particular contra Leishmanias y por consiguiente para el tratamiento o la profilaxis de una leishmaniasis. Junto al tratamiento de seres humanos, las formulaciones medicamentosas conformes al invento se pueden emplear ventajosamente también en el caso del tratamiento de animales y en particular de una leishmaniasis en el caso de perros. Las formulaciones medicamentosas se emplean de manera especialmente preferida para el tratamiento de una leishmaniasis y/o para el tratamiento de enfermedades provocadas por amebas. En el caso del tratamiento de una leishmaniasis se emplean de manera preferida unas formulaciones, que contienen anfotericina B como sustancia activa adicional.
- Además, se ha puesto de manifiesto que las formulaciones medicamentosas conformes al invento constituyen unos sobresalientes agentes antitumorales. Ellas se pueden emplear por consiguiente para el tratamiento y/o la profilaxis de un cáncer, en particular de la leucemia y de tumores sólidos. También en el caso del tratamiento de un cáncer en perros, estas sustancias se han acreditado absolutamente. Así, p.ej. la enfermedad de Cushing y ciertos tumores de la vejiga se pudieron tratar con erucil-fosfo-(N,N,N-trimetil)-propil-amonio con un buen éxito.
- Además de esto, ellas se pueden utilizar para la estimulación de la leucopoyesis así como para el tratamiento de unas enfermedades, que son provocadas por artrópodos, y de una acarinosis.
- Sorprendentemente, se ha puesto de manifiesto que las formulaciones medicamentosas conformes al invento tienen también una buena eficacia contra una acarinosis, en particular contra la sarna y contra ciertas enfermedades provocadas por artrópodos así como por ascáridos, tales como por ejemplo ácaros y garrapatas.
- En caso deseado, unas adicionales sustancias activas pueden favorecer, complementar o ampliar el efecto de estas indicaciones. En particular, una adición de anfotericina B mostró un refuerzo sinérgico de la actividad contra enfermedades provocadas por protozoos y una ampliación de ésta a enfermedades sistémicas provocadas por hongos.
- Además, las formulaciones medicamentosas conformes al invento mostraron también una sobresaliente actividad frente a enfermedades bacterianas. Ellas se pueden emplear, por lo tanto, también para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades bacterianas, en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de una ehrliquiosis. Una ehrliquiosis es una enfermedad bacteriana, que es transmitida por garrapatas. En el caso del tratamiento de perros con unas formulaciones medicamentosas conformes al invento no sólo se comprobó una manifiesta reducción del título de ehrliquiosis, sino que se consiguió una curación. El tratamiento de una ehrliquiosis se puede efectuar en combinación con tetraciclinas.
- También unas enfermedades oculares, que van acompañadas por proliferaciones celulares, tales como p.ej. la vitreoretinopatía proliferativa o desprendimientos de retina en el ojo, que sólo se pueden tratar difícilmente mediante operaciones quirúrgicas, y que asimismo frecuentemente van acompañadas por unas células que proliferan muy fuertemente, pueden ser tratadas con éxito o respectivamente evitadas con las formulaciones medicamentosas conformes al invento.
- El tratamiento de las mencionadas enfermedades se puede llevar a cabo prácticamente sin efectos secundarios. Sorprendentemente, el empleo de las formulaciones medicamentosas conformes al invento no conduce a una inmunosupresión que es temida en el caso de la quimioterapias, sino incluso a una estimulación de la leucopoyesis. Con una duración creciente de la terapia se normaliza también el cuadro sanguíneo. En otras palabras, las formulaciones aquí descritas, con alquil-fosfocolinas como sustancia activa, son muy adecuadas para las terapias a largo plazo y, en el caso de unas dosis terapéuticamente eficaces, hacen posible un tratamiento exento de efectos secundarios. Las alquil-fosfocolinas que se resaltan aquí en particular, son las que tienen por lo menos un enlace doble en posición cis en la molécula tal como p.ej. oleil-fosfocolina, erucil-fosfocolina o erucil-fosfo-(N,N,N-trimetil)-propil-amonio. Las alquil-fosfocolinas con enlaces dobles en posición cis se distinguen por una amplitud terapéutica esencialmente más grande, es decir que se pueden aplicar unas dosis manifiestamente más altas que en el caso de las alquil-fosfocolinas

saturadas. Esto es especialmente ventajoso, cuando la terapia con erufosina se combina con una radioterapia. Unas células tumorales dopadas con erufosina están sensibilizadas frente a la radioterapia y son especialmente susceptibles a ésta.

5 En particular, en combinación con ciclosporina A, las formulaciones se pueden emplear también para la inmunosupresión.

Las formulaciones medicamentosas conformes al invento, en particular en forma de liposomas, se emplean de manera preferida para el tratamiento de mamíferos y de la manera más preferida para el tratamiento de perros o de seres humanos.

10 Sorprendentemente, se comprobó que las formulaciones medicamentosas conformes al invento se adecuan sobresalientemente para el tratamiento y/o la profilaxis en animales, en particular en el caso de perros. Correspondientemente, las formulaciones medicamentosas conformes al invento se emplean de manera preferida en la medicina veterinaria, y en ésta en particular para el tratamiento de enfermedades tumorales y de enfermedades provocadas por protozoos. En particular en el caso de los perros, en los que han fracasado frecuentemente los agentes actuales que son adecuados para los seres humanos, con las composiciones conformes al invento se pudieron conseguir unos resultados sobresalientes. Así, por ejemplo, las leishmaniasis y las ehrliquiosis se han podido tratar con éxito en animales y en particular en perros con las formulaciones medicamentosas conformes al invento. De manera especialmente preferida, en este caso se emplean oleíl-fosfolina como sustancia activa y ácido oleico como portador de cargas negativas.

20 Además, se comprobó que con las formulaciones conformes al invento se pueden tratar con éxito también ciertas enfermedades de los ojos, en particular unas enfermedades de los ojos, que van acompañadas por procesos celulares incontrolados.

25 El presente invento se refiere a nuevas formulaciones medicamentosas, que contienen como sustancias activas alquil-fosfolinas y compuestos análogos, alquil-alcanodiol-fosfolinas y compuestos análogos, así como (éter)-lisolecitinas y compuestos análogos en diversas formas de realización. Las sustancias activas son en este caso unos componentes integrales de liposomas, que además contienen colesterol y compuestos análogos así como un portador de cargas negativas.

30 Las formulaciones medicamentosas se adecuan en particular para el tratamiento y/o la profilaxis del cáncer, de enfermedades provocadas por protozoos tales como leishmaniasis y enfermedades amebianas, de acariasis y de enfermedades, que son provocadas por artrópodos, así como de enfermedades bacterianas, tales como p.ej. la ehrliquiosis. También se puede influir favorablemente sobre ciertas enfermedades de los ojos, que van acompañadas de procesos celulares incontrolados.

Los siguientes Ejemplos han de ilustrar el invento.

Ejemplos

Conjunto de Ejemplos 1: Variación de la relación de oleíl-fosfolina/colesterol

35 oleíl-fosfolina (PM 433,61) (OI-FC)
 colesterol (PM 386,66) (Col)
 ácido oleico (PM 282,47)
 NaOH (PM 40,00)

40 Ejemplo 1 (a) OI-FC, 40 mM; Col, 35 mM

OI-FC	40,0 <u>mM</u> ; 1,73 g	cantidad pesada inicial: 100 g = 100 ml
Col	35,0 <u>mM</u> ; 1,35 g	
ácido oleico	10,0 <u>mM</u> ; 0,283 g	
NaOH	9,5 <u>mM</u> ; 9,50 g de NaOH 0,1 <u>N</u>	

45

Producción

La cantidad pesada inicial se disuelve en 30 ml de CH₂Cl₂, se elimina el CH₂Cl₂, se seca hasta la constancia de peso, se mezcla con 50 g de propanodiol-1,2,3 M y con 9,5 g de NaOH 0,1 N y luego se añade una cantidad tal de propanodiol-1,2,3 M que el peso total sea de 100 g.

- a) atemperar a 55 °C durante 10 min
 b) tratar con ultrasonidos (100 %) a 55 °C durante 20 min. En estado todavía caliente, se filtra a través de un filtro de 0,2 μ y se almacena a +4 °C hasta +8 °C.

5 **Observaciones** - estable por lo menos durante 1 año a +4 °C hasta +8 °C.

Ejemplo 1(b) OI-FC, 40 mM; Col, 40 mM

	OI-FC	40,0 mM; 1,73 g	
	Col	40,0 mM; 1,55 g	cantidad pesada inicial: 100 g = 100 ml
10	ácido oleico	10,0 mM; 0,283 g	
	NaOH	9,5 mM; 9,50 g de NaOH 0,1 N	

Producción - como en el Ejemplo 1(a)

Observaciones - estable por lo menos durante 1 año a +4 °C hasta +8 °C.

15 Ejemplo 1 (c) OI-FC, 40 mM; Col, 45 mM

	OI-FC	40,0 mM; 1,73 g	
	Col	45,0 mM; 1,74 g	cantidad pesada inicial: 100 g = 100 ml
	ácido oleico	10,0 mM; 0,283 g	
20	NaOH	9,5 mM; 9,50 g de NaOH 0,1 N	

Producción - como en el Ejemplo 1(a)

Observaciones - estable por lo menos durante 1 año a +4 °C hasta +8 °C.

De acuerdo con los resultados en los Ejemplos 1(a) hasta 1(c), una formulación para el tratamiento por vía subcutánea de perros puede poseer las siguientes composiciones:

25			<u>mM</u>
	OI-FC	(sustancia activa)	35 - 45
	Col	(sustancia coadyuvante)	35 - 45
	ácido oleico	(al 95 %)	8 - 12

30 **Conjunto de Ejemplos 2: Variación del contenido de ácido oleico**

La composición se hizo variar en lo que respecta al contenido de ácido oleico, pero siempre con un grado de protonación de 95 %. Estas variaciones se investigaron en

	OI-FC	40,0 mM
35	Col	40,0 mM

El ácido oleico, en forma de la sal de sodio, se hizo variar entre 2,0 mM y 25 mM. Algunas formulaciones bien utilizables y estables en almacenamiento se describen exactamente bajo 2(a) hasta 2(d).

	oleíl-fosfocolina	(PM 433,61)
	colesterol	(PM 386,66)
40	ácido oleico	(PM 282,47)
	NaOH	(PM 40,00)

Ejemplo 2(a) OI-FC, 40 mM; Col, 40 mM; ácido oleico 16 mM

	OI-FC	40,0 mM; 1,73 g	
	Col	40,0 mM; 1,55 g	cantidad pesada inicial: 100 g = 100 ml
45	ácido oleico	16,0 mM; 0,452 g	
	NaOH	15,2 mM; 7,60 g de NaOH 0,1 N	

Producción - como en el Ejemplo 1(a)

Observaciones - estable por lo menos durante 1 año a +4 °C hasta +8 °C; ¡no es irritante para los tejidos en el caso de los perros!

Ejemplo 2(b) OI-FC; 40 mM; Col, 40 mM; ácido oleico 8 mM

5	OI-FC	40,0 <u>mM</u> ; 1,73 g	cantidad pesada inicial: 100 g = 100 ml
	Col	40,0 <u>mM</u> ; 1,55 g	
	ácido oleico	8,0 <u>mM</u> ; 0,225 g	
	NaOH	7,6 <u>mM</u> ; 7,60 g de NaOH 0,1 N	

Producción - como en el Ejemplo 1(a)

10 **Observaciones** - estable por lo menos durante 1 año a +4 °C hasta +8 °C; ¡no es irritante para los tejidos en el caso de los perros!

Ejemplo 2(c) OI-FC, 40 mM; Col, 40 mM; ácido oleico 6 mM

15	OI-FC	40,0 <u>mM</u> ; 1,73 g	cantidad pesada inicial: 100 g = 100 ml
	Col	40,0 <u>mM</u> ; 1,55 g	
	ácido oleico	6,0 <u>mM</u> ; 0,170 g	
	NaOH	5,6 <u>mM</u> ; 5,60 g de NaOH 0,1 N	

Producción - como en el Ejemplo 1(a)

20 **Observaciones** - estable por lo menos durante 1 año a +4 °C hasta +8 °C; ¡no es irritante para los tejidos en el caso de los perros!

Ejemplo 2(d) OI-FC, 40 mM; Col, 40 mM; ácido oleico 4 mM

25	OI-FC	40,0 <u>mM</u> ; 1,73 g	cantidad pesada inicial: 100 g = 100 ml
	Col	40,0 <u>mM</u> ; 1,55 g	
	ácido oleico	4,0 <u>mM</u> ; 0,112 g	
	NaOH	3,8 <u>mM</u> ; 3,80 g de NaOH 0,1 N	

Producción - como en el Ejemplo 1(a)

Observaciones - estable por lo menos durante 1 año a +4 °C hasta +8 °C; ¡no es irritante para los tejidos en el caso de los perros!

30 **Conjunto de Ejemplos 3: Producción de dispersiones de OI-FC para la aplicación en animales de ensayo**

35	oleíl-fosfocolina (PM 433,61)	39,20 <u>mM</u>
	colesterol (PM 386,66)	41,40 <u>mM</u>
	ácido oleico (PM 282,47)	5,66 <u>mM</u>
	NaOH (PM 40,00)	5,40 <u>mM</u>

	por 1 kg	<u>Cantidad pesada inicial</u>	
		por 0,5 kg	por 0,1 kg
OI-FC	17,00 g	8,5 g	1,700 g
Col	16,00 g	8,0 g	1,600 g
ácido oleico	1,60 g	0,8 g	0,160 g
NaOH 0,1 N	54,00 g	27,0 g	5,400 g

Ejemplo 3(a) Producción de una dispersión de muestra de 100 g de OI-FC

40 Las cantidades de las sustancias, que son necesarias para 0,1 l = 100 ml, se pesan inicialmente en un matraz de fondo redondo de 500 ml y se disuelven totalmente en 40 ml de CH₂Cl₂. La solución tiene que ser transparente y estar exenta

de partículas. El CH₂Cl₂ se elimina en el evaporador rotatorio bajo un ligero vacío y el residuo se seca hasta la constancia de peso, de la manera más sencilla durante una noche en vacío. El resultado es desde 3,44 hasta 3,46 g, lo que corresponde a > de 99 % de la cantidad pesada inicial.

5 El residuo se mezcla con una solución de 90 ml de propanodiol-1,2 0,289 M y 5,4 ml de NaOH 0,1 M y el peso total se lleva a 100 g. El error de volumen, que aparece en este caso con propanodiol-1,2 0,289 M, es pequeño, ya que la densidad de la dispersión corresponde aproximadamente a 1. Se calienta mediando rotación a 55 °C y se mantiene el sistema a esta temperatura.

- a) atemperar a 55 °C durante 10 min
- b) tratar con ultrasonidos (100 %) a 55 °C durante 20 min.

10

En estado todavía caliente, se filtra en condiciones estériles a través de un filtro de 0,2 μ y se almacena a +4 °C hasta +8 °C.

Observaciones - la dispersión es estable; almacenamiento por lo menos durante 1 año. Ella cumple todos los criterios importantes.

15

- Tiene estabilidad en almacenamiento
- Es posible realizar una filtración en condiciones estériles
- Es posible realizar una esterilización por calor
- Se suprime la síntesis de la sustancia coadyuvante
- La sustancia coadyuvante es farmacéuticamente conocida

20

La sustancia coadyuvante tiene además una capacidad tamponadora a un pH de 5,0

Ejemplo 3(b) Producción de una dispersión polimérica de 500 g de OI-FC

25

Las cantidades de las sustancias, que son necesarias para 0,5 l = 500 ml, se pesan inicialmente en un matraz de fondo redondo con una capacidad de 1 l y se disuelven totalmente en 100 ml de CH₂Cl₂. La solución tiene que ser transparente y estar exenta de partículas. El CH₂Cl₂ se elimina en el evaporador rotatorio bajo un ligero vacío y el residuo se seca hasta la constancia de peso, de la manera más sencilla durante una noche en vacío. Resultado: 17,2 hasta 17,3 g, lo que corresponde a > de un 99 % de la cantidad pesada inicial.

30

El residuo se mezcla con una solución de 450 ml de propanodiol-1,2 0,289 M y con 27 ml de NaOH 0,1 N y se lleva el peso total a 500 g. El peso específico de la dispersión es casi de 1, de tal manera que el error de volumen es pequeño. Se calienta mediando rotación a 55 °C y el sistema se mantiene a esta temperatura con un baño de agua.

- a) atemperar a 55 °C durante 10 min
- b) tratar con ultrasonidos (100 %) a 55 °C durante 20 min.

35

En estado todavía caliente se filtra en condiciones estériles a través de un filtro de 0,2 μ y se almacena a +4 °C hasta +8 °C.

Observaciones - la dispersión es estable; almacenamiento durante por lo menos durante 1 año. Ella cumple todos los criterios importantes.

40

- Tiene estabilidad en almacenamiento
- Es posible realizar una filtración en condiciones estériles
- Es posible realizar una esterilización por calor
- Se suprime la síntesis de la sustancia coadyuvante
- La sustancia coadyuvante es farmacéuticamente conocida
- La sustancia coadyuvante tiene además una capacidad tamponadora a un pH de 5,0

45

Conjunto de Ejemplos de comparación 4: Amidas de ácidos grasos de aminoácidos como portadores de cargas negativas

oleíl-fosfocolina	(PM 433,61)
colesterol	(PM 386,66)
N-oleoil-alanina, sal de Na ⁽⁺⁾	(PM 375,53)

50

Ejemplo 4(a) OI-FC, 40 mM; Col, 40 mM; N-oleoil-alanina, 5 mM

OI-FC	40,0 mM;	1,73 g	
Col	40,0 mM;	1,55 g	cantidad pesada inicial: 100 g = 100 ml
N-oleoil-Al	5,0 mM;	0,19 g	

Producción

La cantidad pesada inicial se disuelve en 30 ml de CH₂Cl₂, el disolvente se elimina y el residuo se seca hasta la constancia del peso. Se lleva el residuo con propanodiol-1,2 0,3 M hasta un peso de en total 100 g y se calienta a 55 °C.

- 5 a) atemperar a 55 °C durante 10 min
b) tratar con ultrasonidos (100 %) a 55 °C durante 20 min.

En estado todavía caliente, se filtra en condiciones estériles a través de un filtro de 0,2 μ y se almacena a +4 °C hasta +8 °C.

Ejemplo 4(b) OI-FC, 40 mM; Col, 40 mM; N-oleoil-alanina, 10 mM

10	OI-FC	40,0 mM; 1,73 g	cantidad pesada inicial: 100 g = 100 ml
	Col	40,0 mM; 1,55 g	
	N-oleoil-Al	10,0 mM; 0,38 g	

Producción

- 15 La cantidad pesada inicial se disuelve en 30 ml de CH₂Cl₂, el disolvente se elimina y el residuo se seca hasta la constancia del peso. Se lleva el residuo con propanodiol-1,2 0,3 M hasta un peso de en total 100 g y se calienta a 55 °C.

- a) atemperar a 55 °C durante 10 min
b) tratar con ultrasonidos (100 %) a 55 °C durante 20 min.

- 20 En estado todavía caliente, se filtra en condiciones estériles a través de un filtro de 0,2 μ y se almacena a +4 °C hasta +8 °C.

Conjunto de Ejemplos de comparación 5: Amidas de ácidos grasos de glicero-fosfo-etanolamina como portador de cargas negativas

25	oleoil-fosfocolina	(PM 433,61)
	colesterol	(PM 386,66)
	N-oleoil-glicero-fosfo-etanol-amida, sal de Na ⁺	(PM 501,57)

Ejemplo 5(a) OI-FC; 40 mM; Col, 40 mM; N-oleoil-GPE 5 mM

30	OI-FC	40,0 mM; 1,73 g	cantidad pesada inicial: 100 g = 100 ml
	Col	40,0 mM; 1,55 g	
	N-oleoil-GPE	5,0 mM; 0,25 g	

Producción

- 35 La cantidad pesada inicial se disuelve en 30 ml de CH₂Cl₂, el disolvente se elimina y el residuo se seca hasta la constancia del peso. Se lleva el residuo con propanodiol-1,2 0,3 M hasta un peso de en total 100 g y se calienta a 55 °C.

- a) atemperar a 55 °C durante 10 min
b) tratar con ultrasonidos (100 %) a 55 °C durante 20 min.

- 40 En estado todavía caliente, se filtra en condiciones estériles a través de un filtro de 0,2 μ y se almacena a +4 °C hasta +8 °C.

Ejemplo 5(b) OI-FC, 40 mM; Col, 40 mM; N-oleoil-GPE, 10 mM

45	OI-FC	40,0 mM; 1,73 g	cantidad pesada inicial: 100 g = 100 ml
	Col	40,0 mM; 1,55 g	
	N-oleoil-GPE	10,0 mM; 0,50 g	

Producción

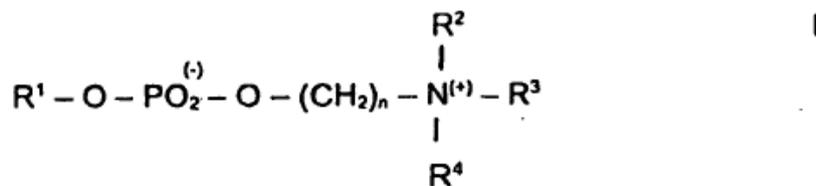
La cantidad pesada inicial se disuelve en 30 ml de CH_2Cl_2 , el disolvente se elimina y el residuo se seca hasta la constancia del peso. Se lleva el residuo con propanodiol-1,2 0,3 M hasta un peso de en total 100 g y se calienta a 55 °C.

- 5 a) atemperar a 55 °C durante 10 min
 b) tratar con ultrasonidos (100 %) a 55 °C durante 20 min.

En estado todavía caliente se filtra en condiciones estériles a través de un filtro de 0,2 μ y se almacena a +4 °C hasta +8 °C.

REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n medicamentosa, que como sustancia activa a) contiene un compuesto fosfolipidico de la f3rmula general I

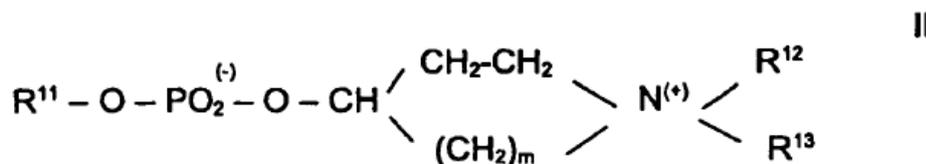


5

en la que R^1 es un radical hidrocarbilo saturado o insaturado con 15 hasta 26 3tomos de C, en la que R^2 , R^3 y R^4 , en cada aparici3n, significan en cada caso independientemente unos de otros, H, un grupo alquilo de C-C₆, un grupo cicloalquilo de C₃-C₆ o un grupo hidroxialquilo de C₂-C₆, pudiendo formar dos de los R^2 , R^3 y R^4 uno con otro un grupo alquileo de C₂-C₅,

10

en la que n es un n3mero entero de 2 a 6, o un compuesto fosfolipidico de la f3rmula general II (alquil-fosfocolinas con nit3geno en el anillo)



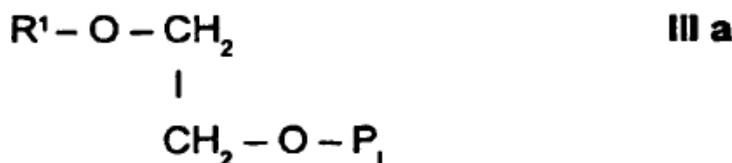
en la que R^{11} es un radical hidrocarbilo saturado, insaturado o tambi3n insaturado m3ltiples veces, con 15 hasta 26 3tomos de C,

15

en la que R^{12} y R^{13} , en cada aparici3n, significan en cada caso independientemente uno de otro, H, un grupo alquilo de C₁-C₆, o un grupo hidroxialquilo de C₂-C₆,

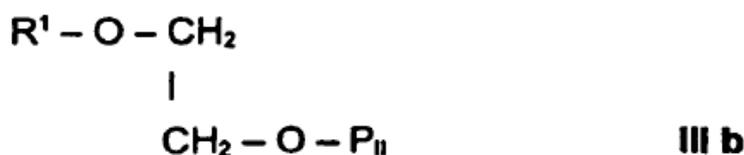
en la que m es un n3mero entero de 1 a 2,

o un compuesto fosfolipidico de la f3rmula general III (alquil-etilenglicol-fosfocolinas)

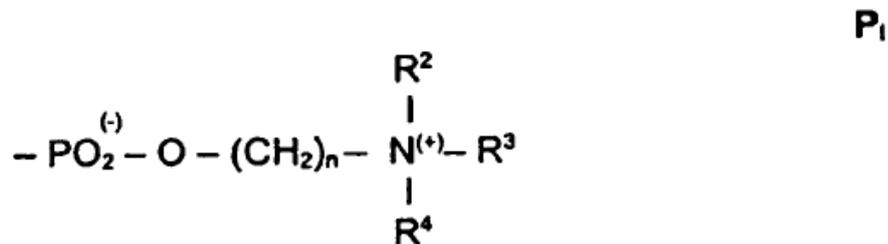


20

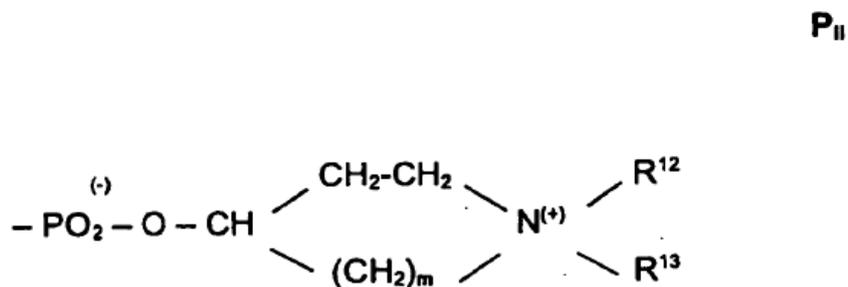
6



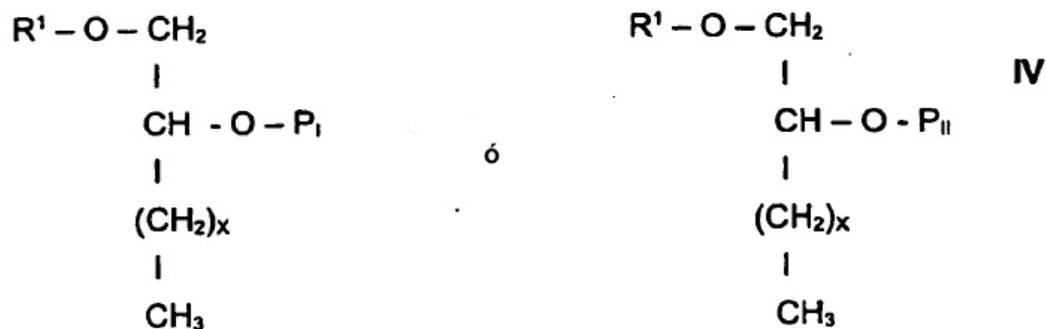
en las que P_I representa



y P_{II} representa



5 o un compuesto fosfolipídico de la fórmula general IV (alquil-alcanodiol-fosfolinas)



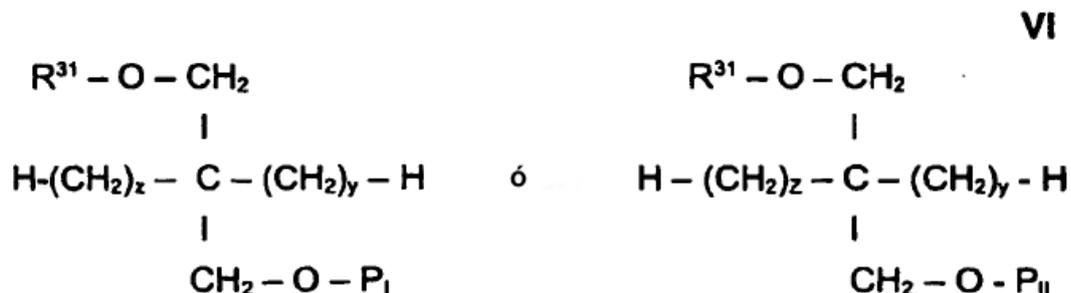
en las que los radicales R^1 y P_I ó P_{II} pueden ser intercambiados también unos por otros,
 en las que R^1 , P_I y P_{II} corresponden a los significados antes indicados,
 en las que x es número entero de 0 a 4,

10 o un compuesto fosfolipídico de la fórmula general V (éter-lisolecitinas)

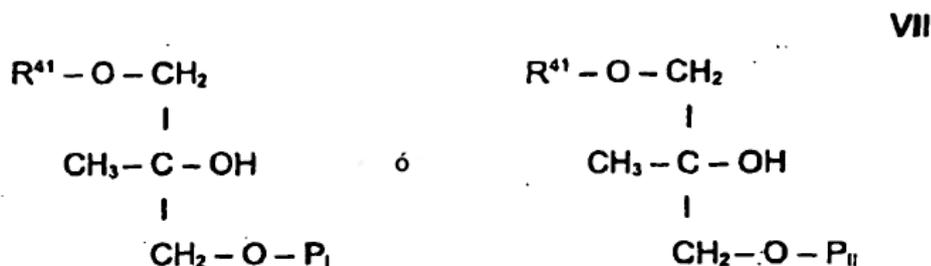


en las que R^{21} es un radical hidrocarbilo saturado o insaturado una vez o múltiples veces con 15 hasta 26 átomos de C
 en las que R^{22} significa un grupo alquilo de C_1 a C_6 ,
 en las que P_I y P_{II} corresponden a los significados anteriores, realizándose que los radicales R^{21} , R^{22} y P_I o
 15 respectivamente P_{II} pueden estar distribuidos arbitrariamente a lo largo de las posiciones en la molécula de glicerol

o un compuesto fosfolipídico de la fórmula general VI (alcanodiol-fosfolinas sustituidas con alquilo):



- 5 en las que R^{31} es un radical hidrocarbilo saturado o insaturado una vez o múltiples veces con 15 hasta 26 átomos de C, en las que y y z pueden ser, independientemente uno de otro, un número entero de 0 a 3, pero y y z no pueden ser ambos simultáneamente 0, en las que P_I y P_{II} corresponden a los significados anteriores, o un compuesto fosfolipídico de la fórmula general VII (una alquil-2-metil-propanodiol-(1,3)-fosfolina):



- 10 en las que R^{41} es un radical hidrocarbilo saturado o insaturado una vez o múltiples veces con 15 hasta 26 átomos de C, en las que P_I y P_{II} tienen los significados antes mencionados, **caracterizada porque** la composición contiene además el componente
- 15 b) que comprende colesterol, 7 β -hidroxi-colesterol y/o un β -sitosterol, así como componente c) un portador de cargas negativas, que se escoge entre el conjunto que se compone de un ácido carboxílico con 16 hasta 36 átomos de C, que contiene de manera preferida un ácido graso saturado, insaturado una vez o múltiples veces, y que de manera especialmente preferida contiene enlaces dobles en posición cis.

- 20 2. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el agente adopta la forma de liposomas.

- 25 3. Formulación medicamentosa de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada porque** ella contiene de 10 a 60 % en moles de la sustancia activa a) de 10 a 65 % en moles del compuesto b) y de 3 a 30 % en moles del portador de cargas negativas c).

- 30 4. Formulación medicamentosa de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada porque** R^1 , R^{11} , R^{21} , R^{31} y/o R^{41} son un radical alquilo de C_{15} - C_{24} , un radical alquenilo de C_{15} - C_{24} , un radical alcadienilo de C_{15} - C_{24} o un radical alcatrieno de C_{15} - C_{24} .

- 35 5. Formulación medicamentosa de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada porque** $n = 2$.

6. Formulación medicamentosa de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada porque**

R^2 , R^3 y R^4 , en cada aparición, son un radical metilo.

7. Formulación medicamentosa de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada porque** como sustancia activa ella contiene 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina (ET18OCH3).
- 5 8. Formulación medicamentosa de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada porque** R^1 , R^{11} , R^{21} , R^{31} o R^{41} representan oleílo.
- 10 9. Formulación medicamentosa de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada porque** el portador de cargas negativas se escoge entre el conjunto que se compone de ácido oleico, ácido linoleico, ácido láurico y/o ácido palmítico.
- 15 10. Formulación medicamentosa de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada porque** ella contiene además un agente de vehículo y/o un diluyente farmacológicamente adecuado.
- 20 11. Formulación medicamentosa de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada porque** los componentes a), b) y c) constituyen en común un 100 % en moles.
- 25 12. Formulación medicamentosa de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada porque** ella contiene el compuesto de la fórmula I en una cantidad de 0,1 a 200 $\mu\text{mol/g}$.
- 30 13. Formulación medicamentosa de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada porque** ella se presenta en una forma adecuada para la administración por vía intravenosa, oral o subcutánea, y está formulada como una tableta o una cápsula para el caso de una administración por vía oral.
- 35 14. Procedimiento para la producción de una formulación medicamentosa de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** se mezcla
a) un compuesto a)
como sustancia activa con un compuesto b) y con un compuesto c).
- 40 15. Utilización de una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 13 para la producción de un medicamento destinado a la estimulación de la leucopoyesis y/o para el tratamiento y/o la profilaxis de la acarinosis y de enfermedades provocadas por artrópodos, o para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tumorales. o para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades provocadas por protozoos, en particular de leishmaniasis y/o de enfermedades provocadas por amebas, o para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades provocadas por ascáridos, en particular por ácaros y garrapatas, en particular de la sarna, o para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades bacterianas, en particular de la ehrliquiosis, o para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades oculares, que van acompañadas de proliferaciones celulares, en particular de desprendimientos de la retina.
- 45 16. Utilización de una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 13 para la producción de una formulación medicamentosa para la medicina veterinaria.
17. Utilización de acuerdo con la reivindicación 16 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tumorales y/o de enfermedades provocadas por protozoos.
- 50 18. Formulación medicamentosa de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 13, en particular para el empleo en la medicina veterinaria, **caracterizada porque** ella contiene como sustancia activa a) oleíl-fosfocolina, como componente b) colesterol, 7β -hidroxi-colesterol y/o un β -sitosterol, y como portador de cargas negativas c) ácido oleico.
- 55 19. Formulación medicamentosa de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizada porque** ella contiene alquil-fosfocolinas liposomales y está prevista para la administración por vía oral.

- 5
20. Formulación medicamentosa de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-13,
caracterizada porque
ella comprende una sustancia activa adicional, que se escoge entre el conjunto que se compone de oxitetraciclina, doxiciclina, minociclina, anfotericina B, griseofulvina, ciclosporina o arteméter.
21. Formulación medicamentosa de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-13,
caracterizada porque
como una sustancia activa adicional ella comprende anfotericina B.