

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 365**

51 Int. Cl.:
C07D 498/22 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04810908 .6**
96 Fecha de presentación: **12.11.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1685137**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.08.2006**

54 Título: **COMPOSICIONES FORMADORAS DE PARTÍCULAS QUE CONTIENEN
PIRROLOCARBAZOLES FUSIONADOS.**

30 Prioridad:
20.11.2003 US 718077

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.11.2011

73 Titular/es:
CEPHALON, INC.
41 MOORES ROAD, P.O. BOX 4011
FRAZER, PA 19355, US

72 Inventor/es:
DICKASON, Dave;
McINTYRE, Bradley, T. y
PATEL, Piyush, R.

74 Agente: **Lehmann Novo, Isabel**

ES 2 369 365 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

Composiciones formadoras de partículas que contienen pirrolocarbazoles fusionados

5 Campo de la invención

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas no acuosas formadoras de partículas que contienen pirrolocarbazoles fusionados o derivados de estos. La invención también tiene como objetivo estabilizar las soluciones obtenidas al poner en contacto las composiciones formadoras de partículas de la presente invención con un medio acuoso. La invención se refiere además a las composiciones o soluciones de la presente invención para su uso en métodos de tratamiento médico.

Antecedentes de la invención

15 Los pirrolocarbazoles fusionados presentan varias actividades farmacológicas. Por ejemplo, los pirrolocarbazoles fusionados son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos neurológicos y algunos de ellos muestran actividad antifúngica, antimicrobiana o antitumoral. En algunos casos esto se consigue mediante la modulación de las respuestas neurotrópicas ejerciendo efectos sobre la actividad de la proteína quinasa (Berg *et al. J. Biol. Chem.* 267:13-16 (1992)). Los carbazoles fusionados y sus derivados se han aislado a partir de varios microorganismos, que incluyen *S. staurosporeus*, *N. aerocoligenes*, *Actinomadura* y *Nocardiosis sp* (Kase *et al. Biochem. Biophys. Res. Commun.* 142:436-440 (1987)).

Algunos pirrolocarbazoles fusionados específicos, tales como los indolocarbazoles, que han sido caracterizados incluyen los siguientes: estaurosporina y rebecamicina (Moody *et al. supra*), K-252a, K-252b (Kase *et al. supra*), K-252c (también denominado estaurosporina aglicón) (Moody *et al. supra*), K-252d y derivados de estos (solicitudes publicadas de patentes japonesas 60-257652, 60-295172, 62-327858, 62-327859 y 60-295173). K-252a, K-252b, K-252c y K-252d son insolubles en agua (Nakanishi *et al. J. Antibodies*, 34:1066 (1986)).

En general, los pirrolocarbazoles fusionados presentan una solubilidad en agua muy baja. En la patente de EE. UU. N.º 5.093.330 se han descrito preparados farmacéuticos secos (grajeas, comprimidos y cápsulas) de derivados de estaurosporina que pueden contener polietilenglicol y polivinilpirrolidona. En la patente de EE. UU. N.º 5.043.335 y en la publicación PCT N.º WO 93/00909 se describen formulaciones farmacéuticas convencionales que incluyen indolocarbazoles. En la patente de EE. UU. N.º 5.599.808 se describen composiciones acuosas de indolocarbazoles.

Se han desarrollado sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes ("SEDDS", por sus siglas en inglés) para fármacos que presentan una solubilidad en agua muy baja pero una buena solubilidad en aceite. Remítase, por ejemplo, a Shah *et al. International Journal of Pharmaceutics* (Países Bajos) 106:15-23 (1994). A pesar de su escasa solubilidad en agua, generalmente los carbazoles fusionados no son adecuados para SEDDS debido a su escasa solubilidad en aceite.

40 Resumen de la invención

Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es proporcionar composiciones formadoras de partículas que contengan pirrolocarbazoles fusionados o derivados de estos. Concretamente, las composiciones de la presente invención son no acuosas y contienen una cantidad de surfactante suficiente para proporcionar un pirrolocarbazol fusionado o un derivado de este formador de partículas.

También se describe una suspensión estable que comprende partículas que contienen pirrolocarbazol fusionado suspendido que aumenta enormemente la biodisponibilidad en la administración oral.

Otro objetivo de la invención es proporcionar un método para formar una suspensión estable de partículas que contengan pirrolocarbazol fusionado, el cual comprende poner en contacto las composiciones formadoras de partículas de la presente invención con un medio acuoso.

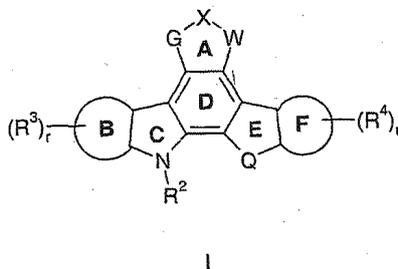
Otro objetivo de la invención es proporcionar composiciones formadoras de partículas para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un mamífero.

Se han logrado estos y otros objetivos, los cuales resultarán evidentes durante la descripción detallada a continuación, gracias al descubrimiento de los inventores de que los pirrolocarbazoles fusionados y derivados de estos se pueden formular con concentraciones adecuadas de uno o más surfactantes para formar una composición formadora de partículas no acuosa, donde la composición se dispersa espontáneamente en forma de partículas suspendidas al ponerla en contacto con un medio acuoso.

Concretamente, la presente invención proporciona la composición de la reivindicación 1 y el uso de las reivindicaciones 23 y 24.

Descripción detallada de la invención

Por lo tanto, en una primera realización la presente invención proporciona una composición formadora de partículas no acuosa que comprende el pirrolocarbazol fusionado de la reivindicación 1 y el surfactante de la reivindicación 1. El pirrolocarbazol fusionado contiene



o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

el anillo B y el anillo F se seleccionan independientemente entre:

- un anillo aromático carbocíclico insaturado de 6 miembros, en el cual se pueden reemplazar de 1 a 3 átomos de carbono por átomos de nitrógeno;
- un anillo aromático carbocíclico insaturado de 5 miembros; y
- un anillo aromático carbocíclico insaturado de 5 miembros, en el cual o bien:
 - se reemplaza un átomo de carbono por un oxígeno, nitrógeno o azufre;
 - se reemplazan dos átomos de carbono por un azufre y un nitrógeno, un oxígeno y un nitrógeno o dos nitrógenos; o
 - se reemplazan tres átomos de carbono por tres nitrógenos;

G-X-W se selecciona entre:

- $-(Z^1Z^2)C-N(R^1)-C(Z^1Z^2)-$;
- $-CH(R^1)-C(=O)-N(R^1)-$; y
- $-N(R^1)-C(=O)-CH(R^1)-$;

Z^1 y Z^2 , en cada caso, se seleccionan independientemente entre H, H; H, OR; H, SR; H, $N(R)_2$; y un grupo donde Z^1 y Z^2 forman conjuntamente un resto que se selecciona entre =O, =S y =NR; siempre que al menos uno de los pares Z^1 y Z^2 forme =O;

R se selecciona entre H, alquilo sustituido o no sustituido que contiene de 1 a 6 carbonos, OH, alcoxi que contiene de 1 a 4 carbonos, $OC(=O)R^{1a}$, $OC(=O)NR^{1c}R^{1d}$, $O(CH_2)_pNR^{1c}R^{1d}$, $O(CH_2)_pOR^{1b}$, arilalquilo sustituido o no sustituido que contiene de 6 a 10 carbonos y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

R^1 se selecciona independientemente entre:

- H, alquilo sustituido o no sustituido que contiene de 1 a 6 carbonos, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;
- $C(=O)R^{1a}$;
- OR^{1b} ;
- $C(=O)NHR^{1b}$, $NR^{1c}R^{1d}$, $(CH_2)_pNR^{1c}R^{1d}$, $(CH_2)_pOR^{1b}$, $O(CH_2)_pOR^{1b}$ y $O(CH_2)_pNR^{1c}R^{1d}$;

R^{1a} se selecciona entre alquilo sustituido o no sustituido, arilo y heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^{1b} se selecciona entre H y alquilo sustituido o no sustituido que contiene de 1 a 6 carbonos;

R^{1c} y R^{1d} se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo sustituido o no sustituido que contiene de 1 a 4 carbonos y un grupo conector de fórmula $-(CH_2)_2-X^1-(CH_2)_2-$;

X^1 se selecciona entre -O-, -S- y -CH₂-;

R^2 se selecciona entre H, SO_2R^{2a} , CO_2R^{2a} , $C(=O)R^{2a}$, $C(=O)NR^{2c}R^{2d}$ y alquilo de 1-8 carbonos, alqueno de 2-8 carbonos, alquino de 2-8 carbonos, donde:

- cada alquilo, alqueno y alquino no está sustituido; o
- cada alquilo, alqueno y alquino está sustituido con 1-3 R^5 ;

ES 2 369 365 T3

R^{2a} se selecciona entre alquilo de 1 a 6 carbonos, arilo, OR^{2b} , $CONH_2$, $NR^{2c}R^{2d}$, $(CH_2)_pNR^{2c}R^{2d}$ y $O(CH_2)_pNR^{2c}R^{2d}$;

R^{2b} se selecciona entre H y alquilo sustituido o no sustituido que contiene de 1 a 6 carbonos;

- 5 R^{2c} y R^{2d} se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo sustituido o no sustituido que contiene de 1 a 6 carbonos y un grupo conector de fórmula $-(CH_2)_2-X^1-(CH_2)_2-$;

R^3 y R^4 , en cada caso, se seleccionan independientemente entre:

- 10 a) H, arilo, heteroarilo, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , NO_2 , OH, OR^9 , $O(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$, $OC(=O)R^9$, $OC(=O)NR^{11}R^{12}$, $O(CH_2)_pOR^{10}$, CH_2OR^{10} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{10}S(=O)_2R^9$ y $NR^{10}C(=O)R^9$;
- b) CH_2OR^{14} ;
- c) $NR^{10}C(=O)NR^{11}R^{12}$, CO_2R^{10} , $C(=O)R^9$, $C(=O)NR^{11}R^{12}$, $CH=NOR^{10}$, $CH=NR^{10}$, $(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_pNHR^{14}$ y $CH=NNR^{11}R^{12}$;
- 15 d) $S(O)_yR^9$, $(CH_2)_pS(O)_yR^9$, $CH_2S(O)_yR^{14}$;
- e) alquilo que contiene de 1 a 8 carbonos, alqueno que contiene de 2 a 8 carbonos y alquino que contiene de 2 a 8 carbonos, donde
- 1) cada grupo alquilo, alqueno o alquino no está sustituido; o
- 2) cada grupo alquilo, alqueno o alquino está sustituido con 1-3 R^5 ;
- 20

R^5 se selecciona entre arilo que contiene de 6 a 10 carbonos, heteroarilo, arilalcoxi, heterocicloalcoxi, hidroxialcoxi, alquiloalcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , OH, OR^9 , $X^2(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$, $X^2(CH_2)_pC(=O)NR^{11}R^{12}$, $X^2(CH_2)_pOC(=O)NR^{11}R^{12}$, $X^2(CH_2)_pCO_2R^9$, $X^2(CH_2)_pS(O)_yR^9$, $X^2(CH_2)_pNR^{10}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $OC(=O)R^9$, $OC(=O)NHR^{10}$, O-tetrahidropiraniolo, $NR^{11}R^{12}$, $NR^{10}C(=O)R^9$, $NR^{10}CO_2R^9$, $NR^{10}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $NHC(=NH)NH_2$, $NR^{10}S(O)_2R^9$, $S(O)_yR^9$, CO_2R^{10} , $C(=O)NR^{11}R^{12}$, $C(=O)R^9$, CH_2OR^{10} , $CH=NNR^{11}R^{12}$, $CH=NOR^{10}$, $CH=NR^9$, $CH=NNHCH(N=NH)NH_2$, $S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, $P(=O)(OR^{10})_2$, OR^{14} y un monosacárido que contiene de 5 a 7 carbonos donde cada grupo hidroxilo del monosacárido independientemente o bien no está sustituido o bien se reemplaza por H, alquilo que contiene de 1 a 4 carbonos, alquilcarbonilo que contiene de 2 a 5 carbonos o alcoxi que contiene de 1 a 4 carbonos;

25

30 X^2 es O, S o NR^{10} ;

Q se selecciona entre:

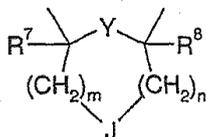
- 35 1) NR^6 ;
- 2) un alqueno no sustituido de 1-3 carbonos;
- 3) un alqueno sustituido de 1-3 carbonos;
- 4) $CH=CH$, $CH(OH)CH(OH)$, O, S, $S(=O)_2$, $S(=O)_2$, $C(=O)$, $C(=NOR^{11})$, $C(OR^{11})(R^{11})$, $C(=O)CH(R^{13})$, $CH(R^{13})C(=O)$, $C(R^{10})_2$, $C(=NOR^{11})CH(R^{13})$, $CH(R^{13})C(=NOR^{11})$, CH_2Z , $Z-CH_2$, CH_2ZCH_2 ;

40 Z se selecciona entre $C(R^{11})(OR^{11})$, O, S, $C(=O)$, $C(=NOR^{11})$ y NR^{11} ;

R^6 se selecciona entre H, SO_2R^{2a} , CO_2R^{2a} , $C(=O)R^{2a}$, $C(=O)NR^{1c}R^{1d}$ y alquilo de 1-8 carbonos, alqueno de 2-8 carbonos, alquino de 2-8 carbonos, donde:

- 45 1) cada alquilo, alqueno y alquino no está sustituido;
- 2) cada alquilo, alqueno y alquino está sustituido con 1-3 R^5 ; o

como alternativa, cuando Q es NR^6 o $C(R^{10})_2$, R^6 o uno de los R^{10} se une con R^2 para formar:



50 donde R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente entre H, OH, alquilo que contiene de 1 a 6 carbonos, alcoxi que contiene de 1 a 6 carbonos, arilalquilo sustituido o no sustituido que contiene de 6 a 10 carbonos, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, $(CH_2)_pOR^{10}$, $(CH_2)_pOC(=O)NR^{11}R^{12}$ y $(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$; o

55 R^7 y R^8 forman conjuntamente un grupo conector de fórmula $CH_2-X^3-CH_2$;

X^3 es un enlace, O, S o NR^{10} ;

R^9 se selecciona entre alquilo que contiene de 1 a 6 carbonos, $(CH_2)_r$ arilo y $(CH_2)_r$ heteroarilo;

60

R^{10} se selecciona entre H, alquilo que contiene de 1 a 6 carbonos, $(CH_2)_n$ arilo y $(CH_2)_n$ heteroarilo;

R^{11} y R^{12} , en cada caso, se seleccionan independientemente entre:

- 5 1) H y alquilo sustituido o no sustituido que contiene de 1 a 6 carbonos; o
 2) R^{11} y R^{12} forman conjuntamente $-(CH_2)_2-X^1-(CH_2)_2-$;

Y se selecciona entre O, S, $N(R^{10})$, $N^+(O^-)(R^{10})$, $N(OR^{10})$ y CH_2 ;

- 10 J se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, O, $CH=CH$, S, $C(=O)$, $CH(OR^{10})$, $N(R^{10})$, $N(OR^{10})$,
 $CH(NR^{11}R^{12})$, $C(=O)N(R^{17})$, $N(R^{17})C(=O)$, $N(S(O)_yR^9)$, $N(S(O)_yNR^{11}R^{12})$, $N(C(=O)R^{17})$, $C(R^{15}R^{16})$, $N^+(O^-)(R^{10})$,
 $CH(OH)CH(OH)$ y $CH(O(C=O)R^9)CH(OC(=O)R^9)$;

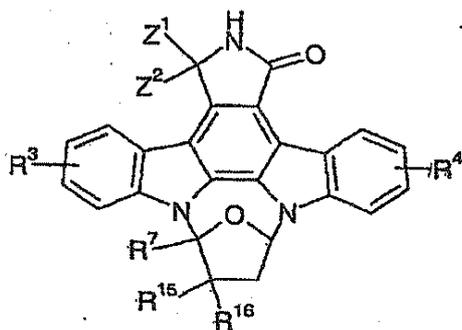
- 15 R^{13} se selecciona entre alquilo que contiene de 1 a 4 carbonos, arilo
 y arilalquilo que contiene de 7 a 14 carbonos;

R^{14} es el residuo de un aminoácido tras la eliminación del grupo hidroxilo del grupo carboxilo;

R^{15} y R^{16} , en cada caso, se seleccionan entre H, OH, $C(=O)R^{10}$, $O(C=O)R^9$, alquil-OH y CO_2R^{10} ;

- 20 R^{17} se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, arilo y heteroarilo;

la fórmula II-a:



II-a

- 25 donde Z^1 y Z^2 son H; R^3 y R^4 se seleccionan entre H, alquilo, Cl, Br, CH_2OH , $CH_2SOCH_2CH_3$, $CH_2SO_2CH_2CH_3$,
 $NHCONHC_6H_5$, $CH_2SCH_2CH_3$, $CH_2SC_6H_5$, $NHCO_2CH_3$, $CH_2OC(=O)NHCH_2CH_3$, $N(CH_3)_2$, $CH=NNH$, $CH_2N(CH_3)_2$,
 $CH_2OCH_2CH_3$; R^7 se selecciona entre H y alquilo; y R^{15} y R^{16} se seleccionan independientemente entre H, alquilo, OH,
30 CH_2OH , alcoxi y CO_2 alquilo. En ciertas realizaciones más preferidas, los carbazoles fusionados son indolocarbazoles
 según se expone en la Tabla 1-A.

- 35 La composición formadora de partículas comprende además un disolvente orgánico y, opcionalmente, un lípido o un
 antioxidante. La cantidad de surfactante es al menos del 20% (p/p). En ciertas realizaciones preferidas, la cantidad de
 surfactante es de al menos aproximadamente el 40% (p/p). En ciertas realizaciones más preferidas, la cantidad de
 surfactante es de al menos aproximadamente el 50% (p/p).

- 40 El surfactante es estearato de polioxilo. En realizaciones preferidas, el lípido es un diéster de ácidos grasos de coco y
 propilenglicol. El disolvente orgánico es polietilenglicol (PEG). En realizaciones preferidas, el antioxidante se selecciona
 entre ácido ascórbico, un éster de ácido graso del ácido ascórbico e hidroxianisol butilado.

- 45 En ciertas realizaciones preferidas, el pirrolocarbazol fusionado se encuentra presente con una concentración de
 aproximadamente 1 a aproximadamente 300 mg/ml. En ciertas realizaciones más preferidas, el pirrolocarbazol
 fusionado se encuentra presente con una concentración de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/ml. En
 ciertas realizaciones aún más preferidas, la concentración es de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/ml.

- 50 En ciertas realizaciones, la composición es un semisólido o un sólido a temperatura ambiente. En ciertas realizaciones
 más preferidas, el semisólido o sólido presenta la forma de una cápsula o un comprimido.

- También se describe una suspensión estable de partículas que contienen pirrolocarbazol fusionado en un medio de
 suspensión acuoso. Las partículas pueden tener un diámetro menor de aproximadamente 400 nm. Las partículas
 pueden tener un diámetro menor de aproximadamente 100 nm.

Un método para formar una suspensión estable de partículas suspendidas que contengan pirrolocarbazol fusionado de
acuerdo con la presente invención comprende poner en contacto un pirrolocarbazol fusionado en un líquido no acuoso
que contenga un surfactante en una cantidad de aproximadamente el 20% hasta más del 99% con un medio acuoso. En

un método preferido, la composición formadora de partículas se pone en contacto con un medio acuoso *in vitro*. En otro método preferido, la composición formadora de partículas se pone en contacto con un medio acuoso *in vivo*.

5 Un método para formar una suspensión estable de partículas suspendidas que contengan pirrolocarbazol fusionado comprende:

(a) disolver un pirrolocarbazol fusionado en un líquido no acuoso que contenga un surfactante en una cantidad de aproximadamente el 20% hasta más del 99%, para formar una composición formadora de partículas; y

(b) poner en contacto la composición formadora de partículas con un medio acuoso para formar una suspensión estable.

10

Un método para tratar una enfermedad o trastorno en un mamífero puede comprender administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un pirrolocarbazol fusionado en una composición formadora de partículas no acuosa que comprende un surfactante en una cantidad de al menos el 20% (p/p).

15 Un método para tratar una enfermedad o trastorno en un mamífero puede comprender:

(a) poner en contacto un pirrolocarbazol fusionado en una composición formadora de partículas no acuosa de acuerdo con la presente invención que comprende un surfactante en una cantidad de al menos el 20% (p/p) con un medio acuoso, formando de este modo una suspensión estable que comprende partículas suspendidas; y

(b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la suspensión estable al mamífero.

20

En ciertas realizaciones preferidas, el surfactante se encuentra presente en una cantidad de al menos el 40% (p/p). En otras realizaciones preferidas, la enfermedad o trastorno es una afección neurológica o un cáncer, tal como el cáncer de próstata. En otras realizaciones preferidas, el sujeto es un mamífero.

25 Los materiales y ejemplos que se muestran en la presente pretenden ser ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención. A menos que se defina lo contrario, se pretende que todos los términos técnicos y científicos tengan los significados reconocidos en el campo para ellos.

30 La presente invención tiene como objetivo las composiciones formadoras de partículas no acuosas que contienen un pirrolocarbazol fusionado y un surfactante. Al ponerla en contacto con un medio acuoso, la composición formadora de partículas se dispersa espontáneamente en forma de partículas suspendidas, formando de este modo una suspensión estable que proporciona una biodisponibilidad mucho mayor de los compuestos de tipo pirrolocarbazol fusionado administrados por vía oral.

35 Las composiciones formadoras de partículas de la presente invención pueden ser un líquido, semisólido o sólido a temperatura ambiente. Si es líquida, la composición puede estar contenida en una cápsula. Si es semisólida o sólida, la composición se puede presentar en forma de una cápsula o un comprimido.

40 Según se utiliza en la presente, una composición "no acuosa" se refiere a una composición que contiene del 0% a aproximadamente el 10% de agua en peso. Según se utiliza en la presente, una "composición formadora de partículas" se refiere a una composición que se dispersa espontáneamente en forma de partículas suspendidas al entrar en un medio acuoso. Según se utiliza en la presente, una "partícula suspendida" se refiere a una micela, microesfera o microgota u otra estructura física sustancialmente no cristalina que permanezca suspendida en un medio acuoso, sin provocar una separación de fases sustancial. Según se utiliza en la presente, un "medio acuoso" se refiere a un medio
45 que comprende más del 10% de agua y en el cual las composiciones de la presente invención son formadoras de partículas.

Inicialmente, se disuelve un pirrolocarbazol fusionado en una composición formadora de partículas no acuosa. Posteriormente, la composición formadora de partículas se pone en contacto con un medio acuoso para formar una
50 suspensión acuosa. Al ponerla en contacto con un medio acuoso, la composición formadora de partículas no acuosa que contiene pirrolocarbazol fusionado forma espontáneamente partículas de un tamaño adecuado, es decir, sin aporte de energía. Por consiguiente, cuando se disuelve inicialmente en una composición formadora de partículas no acuosa, un pirrolocarbazol fusionado puede tener una mayor solubilidad en comparación con su solubilidad cuando se coloca directamente en una suspensión acuosa comparable que contenga partículas preformadas.

55

La composición formadora de partículas se puede poner en contacto con un medio acuoso *in vitro*, es decir, sujeto a predilución, antes de que la ingiera un mamífero. Como alternativa, el contacto inicial con un medio acuoso puede ser *in vivo*, es decir, se pone en contacto con los contenidos acuosos de la composición gastrointestinal de un mamífero.

60 Cuando la composición formadora de partículas se somete a predilución, la proporción de la dilución preferentemente oscila entre aproximadamente 1:1000 (1 parte de formulación por 999 partes de medio acuoso) y aproximadamente 1:2 (1 parte de formulación por 1 parte de medio acuoso). Más preferentemente, la proporción de dilución oscila entre aproximadamente 1:500 (1 parte de formulación por 499 partes de medio acuoso) y aproximadamente 1:3 (1 parte de formulación por 2 partes de medio acuoso). A modo de guía general, una proporción adecuada para la administración
65 en humanos es de aproximadamente 1:250, que corresponde aproximadamente a 1 ml de dosis unitaria dispersado en un vaso de 8 onzas de un líquido acuoso.

También se ha descubierto que la solución resultante en la cual se suspenden las partículas que contienen pirrolocarbazol fusionado es una suspensión estable. Preferentemente, las partículas contenidas en este medio tienen un diámetro menor de 400 nm. Más preferentemente, las partículas tienen un diámetro menor de 100 nm.

5 El grado de transparencia óptica de un volumen determinado de agua que contiene una cantidad determinada de formulación proporciona una indicación útil del tamaño de partícula. Esto es debido a que las partículas dispersan luz visible, siendo las partículas más grandes las que causan una mayor dispersión. En general, cuanto mayor sea la transparencia óptica, menor es el tamaño de partícula. Una transparencia óptica elevada, es decir, una neblina azulada invisible o prácticamente invisible, generalmente indica un tamaño de partícula menor de 100 nm. Una neblina azulada definida generalmente indica un tamaño de partícula de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 400 nm. Sin ceñirse a ninguna teoría particular, cabe destacar que el tamaño de partícula tiende a ser esencialmente constante para una formulación determinada, independientemente de la proporción de dilución. Si las partículas no consiguen formarse, se puede aumentar la dilución para inducir la formación de partículas.

15 El hecho de que una formulación de acuerdo con la invención sea un líquido, semisólido o sólido a temperatura ambiente puede depender de la selección de los componentes o de otras cuestiones tales como la viabilidad comercial, la administración y análogos. Por ejemplo, una formulación sólida o semisólida es adecuada para producir dosis unitarias de un pirrolocarbazol fusionado en forma de cápsulas, incluidas las cápsulas de gelatina dura y de gelatina blanda, y de comprimidos. Cuando la formulación sólida o líquida entra en contacto con un medio acuoso, por ejemplo, los líquidos gastrointestinales, la formulación se dispersa en forma de partículas suspendidas en las cuales el pirrolocarbazol fusionado está biológicamente disponible.

20 Las composiciones cuyos componentes inertes (es decir, componentes diferentes del pirrolocarbazol fusionado) sean todos líquidos a temperatura ambiente, se pueden preparar simplemente mezclando los componentes sin calentar. La cantidad deseada de pirrolocarbazol fusionado se puede pesar y disolver en la mezcla de los componentes inertes, sin calentar. Se puede aplicar un calentamiento moderado, preferentemente por debajo de 60 °C, para acelerar la mezcla completa de los componentes inertes, para acelerar la disolución del pirrolocarbazol fusionado, o ambos.

30 La preparación de las composiciones que contienen uno o más componentes sólidos a temperatura ambiente se lleva a cabo a una temperatura moderadamente elevada, preferentemente por debajo de 60 °C. Aunque el calentamiento moderado puede ser útil, un calentamiento excesivo puede causar la descomposición de uno o más componentes de la formulación. Por ejemplo, a temperaturas por encima de 60 °C puede tener lugar la descomposición del polisorbato 80. Se ha observado que ciertos pirrolocarbazoles fusionados son inestables en presencia de polietilenglicoles de cadena corta, por ejemplo, PEG 400, a temperaturas que oscilan entre aproximadamente 60 °C y 90 °C.

40 La descomposición del polisorbato 80 puede tener lugar si se mantiene a 90 °C durante más de una hora. Según apreciarán los expertos en la materia, cualquier efecto perjudicial del calentamiento se acumula con el tiempo. Por consiguiente, cuando se aplique calentamiento, habitualmente se establecerá un equilibrio entre el tiempo y la temperatura.

45 Existe una gran flexibilidad en la formulación de todas las composiciones formadoras de partículas de la presente invención. Preferentemente, todos los componentes de la composición formadora de partículas que no sean de tipo pirrolocarbazol fusionado son materiales aptos para el uso alimentario o materiales GRAS (por sus siglas en inglés) (generalmente reconocidos como seguros). Para más información sobre los materiales GRAS, remítase a la *Guía de principios no activos*, publicada por la Agencia de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (Departamento de Recursos de Información de Medicamentos, Rockville, MD).

50 La *Guía de principios no activos* proporciona un listado de todos los principios no activos presentes en productos farmacológicos aprobados o condicionalmente aprobados actualmente en el mercado para su uso en humanos.

Las composiciones de la presente invención contienen un surfactante según se describe en la reivindicación 1. Las composiciones habituales contienen de aproximadamente el 20 % a más del 99% de un surfactante. Preferentemente, la cantidad de surfactante es de al menos el 30%, al menos el 40% o al menos el 50%, dependiendo de los componentes adicionales de la composición.

El surfactante es un estearato de polioxilo (por ejemplo, Myrj[®] 52).

60 Las composiciones formadoras de partículas también incluyen un disolvente orgánico, un lípido opcional, un antioxidante opcional o una combinación de estos componentes. Dichos componentes incluyen los descritos en *The Handbook of Pharmaceutical Excipients* e incluyen todos aquellos que se reconocen como aceptables en la materia para ser utilizados en formulaciones farmacéuticas. La selección de los componentes adecuados es una práctica habitual en la técnica.

65 En algunas realizaciones de la invención, la incorporación de un disolvente orgánico aumenta la solubilidad de los pirrolocarbazoles fusionados en la composición formadora de partículas. Ciertos disolventes orgánicos útiles forman

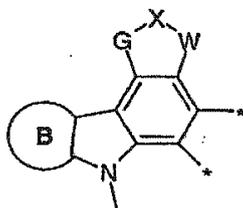
un sólido (o semisólido) a temperatura ambiente, por ejemplo, el polietilenglicol 1450. La eficacia de un disolvente orgánico puede depender, en parte, del pirrolocarbazol fusionado particular incluido en la composición formadora de partículas. El disolvente orgánico es polietilenglicol (PEG). Según se utiliza en la presente, un "polietilenglicol" o "PEG" se refiere a un polímero líquido o sólido de fórmula general $H(OCH_2CH_2)_nOH$, donde n es al menos 4.

5 En algunas realizaciones de la invención, se incluye un antioxidante adecuado como un componente de la composición formadora de partículas. Según se utiliza en la presente, un "antioxidante" se refiere a cualquier sustancia útil para retrasar el deterioro por oxidación o para inhibir las reacciones provocadas por el oxígeno o los peróxidos. Los antioxidantes incluyen, sin carácter limitante, ácido ascórbico; ésteres de ácidos grasos del ácido ascórbico, por ejemplo, palmitato de ascorbilo; hidroxitolueno butilado ("BHT"); galato de propilo; e hidroxianisole butilado ("BHA"). Un antioxidante adecuado también incluye mezclas de antioxidantes, tales como una mezcla de BHA, galato de propilo y ácido cítrico. Un antioxidante es particularmente útil cuando el pirrolocarbazol fusionado contiene un grupo funcional susceptible de ser oxidado, por ejemplo, un tiol o un tioéter. Un ejemplo específico de dicho pirrolocarbazol fusionado es el compuesto de tipo indolocarbazol Ila-51, el cual contiene dos funcionalidades de tipo tioéter. Un antioxidante puede actuar tanto atrapando compuestos oxidantes como inhibiendo reacciones de oxidación.

20 En algunas realizaciones de la invención, se incluye un lípido adecuado como un componente de la composición formadora de partículas. Según se utiliza en la presente, un "lípido" se refiere a una grasa, un aceite, cera, estero, éter glicérico, triglicérido o una combinación de estos. La incorporación de un lípido puede cambiar las características de las partículas, incluido el tamaño de partícula. Una de las maneras en que un lípido puede cambiar las características de las partículas es causando la formación de una microemulsión en lugar de micelas. Los cambios en las características de las partículas inducidos por los lípidos también pueden afectar a la biodisponibilidad.

25 Preferentemente, el pirrolocarbazol fusionado se encuentra presente en la composición formadora de partículas con una concentración de 1 a 300 mg/ml. Más preferentemente, el pirrolocarbazol fusionado se encuentra presente con una concentración de 1 a 100 mg/ml. Aún más preferentemente, el pirrolocarbazol fusionado se encuentra presente con una concentración de aproximadamente 1 a 50 mg/ml.

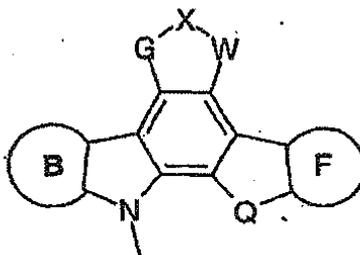
30 Según se utiliza en la presente, un "pirrolocarbazol fusionado" se refiere a un compuesto que contiene una estructura central de pirrolocarbazol fusionado:



35 donde al menos uno de los restos G, X o W es un nitrógeno, B es un grupo arilo o heteroarilo y * indica el punto de unión de un sistema de anillos fusionado adicional.

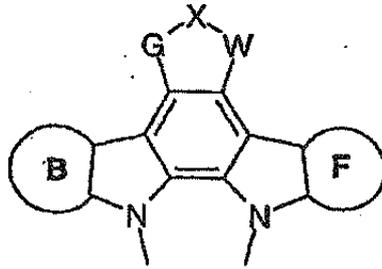
40 Las estructuras centrales proporcionadas en la presente se muestran a modo de guía general y no deben considerarse como limitantes del alcance de la invención. Por ejemplo, ciertas estructuras centrales indican la presencia de ciertos átomos a modo ilustrativo. Se apreciará que dichos átomos se pueden unir a grupos adicionales o se pueden sustituir de manera adicional.

Por consiguiente, las estructuras centrales de pirrolocarbazol incluyen, sin carácter limitante, estructuras de fórmula la:



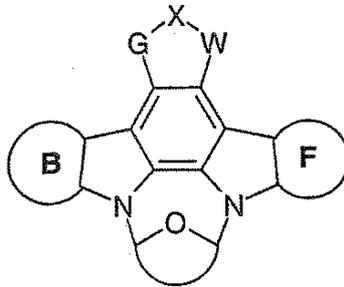
45 **I-a** donde Q puede ser un resto que contenga uno o más nitrógenos o carbonos. Dichas estructuras incluyen, sin carácter limitante, indolocarbazoles, indenocarbazoles e indenocarbazoles que contienen un puente.

Según se utiliza en la presente, un “indolocarbazol” se refiere a un compuesto de fórmula Ia, donde Q es nitrógeno e Y es un enlace:



5

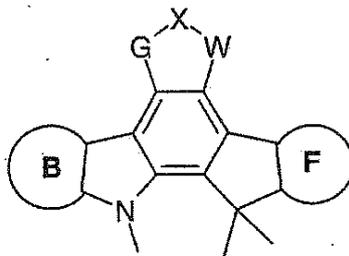
Estos compuestos pretenden incluir, sin carácter limitante, estructuras en las cuales los nitrógenos del carbazol y el indol formen un resto cíclico que actúe como puente.



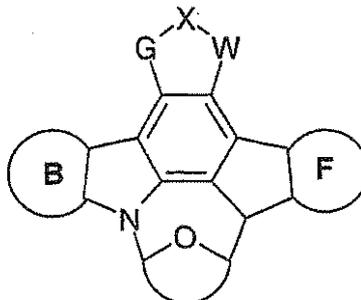
10

Dichas estructuras que contienen un puente incluyen, sin carácter limitante, derivados del material derivado microbiano denominado K-252a.

15 Según se utiliza en la presente, un “indenocarbazol” se refiere a un compuesto de fórmula Ia en el cual Q no es nitrógeno. Estos compuestos incluyen, sin carácter limitante, compuestos donde Q es uno o más carbonos. Por ejemplo, en ciertos indenocarbazoles, Q es un único carbono:



20 Según se utiliza en la presente, un “indenopirrolocarbazol que contiene un puente” se refiere a un compuesto de fórmula Ia en el cual Q es un resto que contiene al menos un carbono que se une al nitrógeno del derivado de tipo carbazol para formar un resto que actúa como puente:



25

- Los pirrolocarbazoles fusionados de la reivindicación 1 son compuestos estables. Según se utiliza en la presente, un “compuesto estable” o una “estructura estable” se refiere a un compuesto que es lo suficientemente resistente como para soportar su aislamiento hasta un nivel de pureza útil a partir de una mezcla de reacción y que preferentemente es capaz de ser formulado como un agente terapéutico eficaz.
- 5 Los pirrolocarbazoles fusionados pueden estar sustituidos de manera adicional. Según se utiliza en la presente, “sustituido” se refiere a que uno o más átomos de hidrógeno del átomo indicado se reemplazan por un grupo seleccionado denominado en la presente como un “sustituyente”, siempre que no se exceda la valencia del átomo sustituido y que la sustitución genere un compuesto estable.
- 10 Según se utiliza en la presente, el término “alquilo” se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal, cíclico o ramificado que contiene de 1 a 8 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, pentilo, isoamilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, octilo, ciclopropilo y ciclopentilo. El resto alquilo de los grupos que contienen alquilo, tales como los grupos alcoxi, alcoxicarbonilo y alquilaminocarbonilo, tiene el mismo significado que el alquilo definido anteriormente. Los grupos alquilo inferiores, los cuales se prefieren, son grupos alquilo según se ha definido anteriormente que contienen de 1 a 4 carbonos.
- 15 Los grupos alquilo y los restos alquilo contenidos dentro de los grupos sustituyentes, tales como los grupos aralquilo, alcoxi, arilalcoxi, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, hidroxialquilitio, alcoxialquilitio, alquilcarboniloxi, hidroxialquilo y aciloxi, pueden ser sustituidos o no sustituidos. Un grupo alquilo sustituido contiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente, preferentemente hidroxilo, alcoxi inferior, alcoxi(alcoxi inferior), arilalcoxi(alcoxi inferior) sustituido o no sustituido, heteroarilalcoxi(alcoxi inferior) sustituido o no sustituido, arilalcoxi sustituido o no sustituido, heterocicloalcoxi sustituido o no sustituido, halógeno, carboxilo, alcoxicarbonilo inferior, nitro, amino, mono- o dialquilamino inferior, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiona, furano, lactona o lactama.
- 20 Según se utiliza en la presente, el término “alqueno” pretende incluir cadenas hidrocarbonadas lineales, cíclicas o ramificadas que contengan al menos un doble enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos de grupos alqueno incluyen los grupos etenilo, propenilo, 3-metilbutenilo y ciclohexenilo. Según se utiliza en la presente, el término “alquino” pretende incluir cadenas hidrocarbonadas lineales, cíclicas o ramificadas que contengan al menos un triple enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos de grupos alquino incluyen los grupos etinilo, propinilo, 3-metilbutinilo y ciclohexinilo.
- 25 Según se utiliza en la presente, el término “alquilo” pretende incluir cadenas hidrocarbonadas lineales, cíclicas o ramificadas que contengan al menos un doble enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos de grupos alquilo incluyen los grupos etenilo, propenilo, 3-metilbutenilo y ciclohexenilo. Según se utiliza en la presente, el término “alquino” pretende incluir cadenas hidrocarbonadas lineales, cíclicas o ramificadas que contengan al menos un triple enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos de grupos alquino incluyen los grupos etinilo, propinilo, 3-metilbutinilo y ciclohexinilo.
- 30 Según se utiliza en la presente, el término “alquilo” pretende incluir cadenas hidrocarbonadas lineales, cíclicas o ramificadas que contengan al menos un doble enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos de grupos alquilo incluyen los grupos etenilo, propenilo, 3-metilbutenilo y ciclohexenilo. Según se utiliza en la presente, el término “alquino” pretende incluir cadenas hidrocarbonadas lineales, cíclicas o ramificadas que contengan al menos un triple enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos de grupos alquino incluyen los grupos etinilo, propinilo, 3-metilbutinilo y ciclohexinilo.
- 35 Según se utiliza en la presente, el término “alquilo” pretende incluir cadenas hidrocarbonadas lineales, cíclicas o ramificadas que contengan al menos un doble enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos de grupos alquilo incluyen los grupos etenilo, propenilo, 3-metilbutenilo y ciclohexenilo. Según se utiliza en la presente, el término “alquino” pretende incluir cadenas hidrocarbonadas lineales, cíclicas o ramificadas que contengan al menos un triple enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos de grupos alquino incluyen los grupos etinilo, propinilo, 3-metilbutinilo y ciclohexinilo.
- 40 Según se utiliza en la presente, el término “alquilo” pretende incluir cadenas hidrocarbonadas lineales, cíclicas o ramificadas que contengan al menos un doble enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos de grupos alquilo incluyen los grupos etenilo, propenilo, 3-metilbutenilo y ciclohexenilo. Según se utiliza en la presente, el término “alquino” pretende incluir cadenas hidrocarbonadas lineales, cíclicas o ramificadas que contengan al menos un triple enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos de grupos alquino incluyen los grupos etinilo, propinilo, 3-metilbutinilo y ciclohexinilo.
- 45 Según se utiliza en la presente, el término “alquilo” pretende incluir cadenas hidrocarbonadas lineales, cíclicas o ramificadas que contengan al menos un doble enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos de grupos alquilo incluyen los grupos etenilo, propenilo, 3-metilbutenilo y ciclohexenilo. Según se utiliza en la presente, el término “alquino” pretende incluir cadenas hidrocarbonadas lineales, cíclicas o ramificadas que contengan al menos un triple enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos de grupos alquino incluyen los grupos etinilo, propinilo, 3-metilbutinilo y ciclohexinilo.
- 50 Según se utiliza en la presente, el término “alquilo” pretende incluir cadenas hidrocarbonadas lineales, cíclicas o ramificadas que contengan al menos un doble enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos de grupos alquilo incluyen los grupos etenilo, propenilo, 3-metilbutenilo y ciclohexenilo. Según se utiliza en la presente, el término “alquino” pretende incluir cadenas hidrocarbonadas lineales, cíclicas o ramificadas que contengan al menos un triple enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos de grupos alquino incluyen los grupos etinilo, propinilo, 3-metilbutinilo y ciclohexinilo.
- 55 Según se utiliza en la presente, el término “alquilo” pretende incluir cadenas hidrocarbonadas lineales, cíclicas o ramificadas que contengan al menos un doble enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos de grupos alquilo incluyen los grupos etenilo, propenilo, 3-metilbutenilo y ciclohexenilo. Según se utiliza en la presente, el término “alquino” pretende incluir cadenas hidrocarbonadas lineales, cíclicas o ramificadas que contengan al menos un triple enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos de grupos alquino incluyen los grupos etinilo, propinilo, 3-metilbutinilo y ciclohexinilo.
- 60 Según se utiliza en la presente, el término “alquilo” pretende incluir cadenas hidrocarbonadas lineales, cíclicas o ramificadas que contengan al menos un doble enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos de grupos alquilo incluyen los grupos etenilo, propenilo, 3-metilbutenilo y ciclohexenilo. Según se utiliza en la presente, el término “alquino” pretende incluir cadenas hidrocarbonadas lineales, cíclicas o ramificadas que contengan al menos un triple enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos de grupos alquino incluyen los grupos etinilo, propinilo, 3-metilbutinilo y ciclohexinilo.
- 65 Según se utiliza en la presente, el término “alquilo” pretende incluir cadenas hidrocarbonadas lineales, cíclicas o ramificadas que contengan al menos un doble enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos de grupos alquilo incluyen los grupos etenilo, propenilo, 3-metilbutenilo y ciclohexenilo. Según se utiliza en la presente, el término “alquino” pretende incluir cadenas hidrocarbonadas lineales, cíclicas o ramificadas que contengan al menos un triple enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos de grupos alquino incluyen los grupos etinilo, propinilo, 3-metilbutinilo y ciclohexinilo.

- Según se utiliza en la presente, los grupos “hidroxialquilo” son grupos alquilo que contienen un grupo hidroxilo unido a este. Según se utiliza en la presente, los grupos “hidroxialcoxi” son grupos alcoxi que contienen un grupo hidroxilo unido a este. Según se utiliza en la presente, un “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.
- 5 Según se utiliza en la presente, el término “heteroarilalquilo” se refiere a un grupo arilalquilo que contiene un heteroátomo en el resto arilo. El término “oxi” indica la presencia de un átomo de oxígeno. Por lo tanto, los grupos “alcoxi” son grupos alquilo que están unidos a través de un átomo de oxígeno y los grupos “carboniloxi” son grupos carbonilo que están unidos a través de un átomo de oxígeno.
- 10 Según se utiliza en la presente, los términos “heterocicloalquilo” y “heterocicloalcoxi” se refieren a un grupo alquilo o alcoxi que contiene un grupo heterociclo unido al resto alquilo de este, y el término “arilalcoxi” se refiere a un grupo alcoxi que contiene un grupo arilo unido al resto alquilo de este. Según se utiliza en la presente, el término “alquilcarboniloxi” se refiere a un grupo de fórmula -O-C(=O)-alquilo.
- 15 Según se utiliza en la presente, el término “alquiloalcoxi” se refiere a un grupo alcoxi que contiene un sustituyente alquilo unido a su resto alquilo. El término “alcoxialquilitio” se refiere a un grupo alquilitio (es decir, un grupo de fórmula -S-alquilo) que contiene un sustituyente alcoxi unido a su resto alquilo. El término “hidroxialquilitio” se refiere a un grupo alquilitio (es decir, un grupo de fórmula -S-alquilo) que contiene un sustituyente hidroxilo unido a su resto alquilo.
- 20 Según se utiliza en la presente, el término “monosacárido” tiene su significado habitual de un azúcar simple. Según se utiliza en la presente, el término “aminoácido” se refiere a una molécula que contiene un grupo amino y un grupo carboxilo. Las realizaciones de aminoácidos incluyen α -aminoácidos, es decir, ácidos carboxílicos de fórmula general HOOC-CH(NH₂)-(cadena lateral). Las cadenas laterales de los aminoácidos incluyen restos que existen de manera natural y que no existen de manera natural. Las cadenas laterales de los aminoácidos que no existen de manera natural (es decir, no naturales) son restos que se utilizan en lugar de las cadenas laterales de los aminoácidos que existen de manera natural, por ejemplo, los análogos de aminoácidos. Remítase, por ejemplo, a *Biochemistry*, Segunda Edición, Worth Publishers, Inc. 1975, páginas 73-75, de Lehninger. En ciertas realizaciones, los grupos sustituyentes de los compuestos descritos en la presente incluyen el residuo de un aminoácido después de eliminar el resto hidroxilo del grupo carboxilo de este, es decir, grupos de fórmula -C(=O)CH(NH₂)(cadena lateral).
- 25 30 Los pirrolocarbazoles fusionados se encuentran presentes preferentemente en las composiciones descritas en la presente en una cantidad terapéuticamente eficaz. Según se utiliza en la presente, una “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de compuesto eficaz para prevenir o tratar los síntomas de un trastorno particular. Dichos trastornos incluyen, sin carácter limitante, aquellos trastornos patológicos y neurológicos asociados con la actividad anómala de los receptores diana, donde el tratamiento o prevención comprende inhibir, inducir o potenciar la actividad de estos poniendo en contacto el receptor con una sustancia farmacológicamente activa. Como se comprenderá fácilmente, la concentración y las dosis de los pirrolocarbazoles fusionados dependerán de factores tales como la dosis total del fármaco que se debe administrar, las características químicas de los compuestos empleados, la vía de administración, la edad, peso corporal y síntomas del paciente, etc. A modo de guía general, las dosis en humanos pueden oscilar entre aproximadamente 0.1 mg y aproximadamente 1000 mg administrados por día. Preferentemente, la dosis es de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg administrados dos veces al día. Aún más preferentemente, la dosis es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg, dos veces al día.
- 35 40 El pirrolocarbazol fusionado se puede encontrar presente en varias formas, según apreciará un experto en la materia. Dichas formas incluyen, sin carácter limitante, sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, polimorfos, estereoisómeros y análogos. Según se utiliza en la presente, el término “farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para ponerlos en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin que provoquen una toxicidad, irritación y respuesta alérgica excesiva u otras complicaciones problemáticas, manteniendo una relación razonable de beneficio/riesgo.
- 45 50 Según se utiliza en la presente, las “sales farmacéuticamente aceptables” se refieren a derivados de los compuestos descritos donde el compuesto original se modifica formando sales ácidas o básicas de este. Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin carácter limitante, sales ácidas orgánicas o minerales de residuos básicos tales como aminas; sales orgánicas o alcalinas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y análogos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas que derivan de ácidos inorgánicos tales como el clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y análogos; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como el acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico y análogos.
- 55 60 65 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original, el cual contiene un resto ácido o básico, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se

5 pueden preparar haciendo reaccionar las formas ácidas o básicas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos. Generalmente, se prefiere un medio no acuoso, como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Para un listado de sales adecuadas, remítase a *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17.^a edición, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, pág. 1418.

10 Los pirrolocarbazoles fusionados de la presente invención pueden existir en forma de profármacos. Según se utiliza en la presente, un "profármaco" pretende incluir cualesquiera portadores unidos covalentemente que liberen el fármaco original activo de acuerdo con la fórmula I u otras fórmulas o compuestos de la presente invención *in vivo* cuando dicho profármaco se administre a un sujeto mamífero. Debido a que existe constancia de que los profármacos potencian numerosas cualidades deseables de los agentes farmacéuticos (por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, etc.), los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de profármacos. Por lo tanto, la presente invención contempla los profármacos de los compuestos reivindicados, las composiciones que los contienen y los métodos de administración de estos. Los profármacos de un compuesto de la presente invención, por ejemplo de fórmula I, se pueden preparar modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de manera tal que las modificaciones se eliminen, ya sea mediante una manipulación rutinaria o *in vivo*, para obtener el compuesto original.

20 Por consiguiente, los profármacos incluyen, por ejemplo, compuestos de la presente invención donde un grupo hidroxilo, amino o carboxi esté unido a cualquier grupo que se elimine para formar un hidroxilo libre, un amino libre o un ácido carboxílico, respectivamente, cuando el profármaco se administre a un sujeto mamífero. Algunos ejemplos incluyen, sin carácter limitante, derivados de tipo acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales de tipo alcohol y amina; y ésteres de alquilo, carbocíclicos, de arilo y de alquilarilo, tales como ésteres de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, fenilo, bencilo y fenetilo.

25 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar utilizando varios métodos que son bien conocidos por los expertos en la materia. Los compuestos se pueden sintetizar, por ejemplo, mediante los métodos descritos más adelante o variaciones de estos, según apreciarán los expertos. Se contempla que todos los procesos descritos en relación con la presente invención se pueden llevar a cabo en cualquier escala, incluida la escala de miligramo, gramo, multigramo, kilogramo, multikilogramo o la escala comercial industrial.

30 Se apreciará que los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricamente sustituidos y que se pueden aislar como formas ópticamente activas o como formas racémicas. Por lo tanto, se pretende incluir todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o forma isomérica específica. Se conoce bien en la materia cómo preparar y aislar dichas formas ópticamente activas. Por ejemplo, las mezclas de estereoisómeros se pueden separar mediante técnicas estándar, que incluyen, sin carácter limitante, la resolución de formas racémicas mediante cromatografía quiral de fase normal o inversa, formación de una sal preferencial, recristalización y análogos, o mediante la síntesis quiral ya sea a partir de materiales de partida quirales o mediante la síntesis deliberada de centros quirales objetivo.

40 Como se comprenderá fácilmente, los grupos funcionales presentes pueden contener grupos protectores durante el transcurso de la síntesis. Por ejemplo, los sustituyentes de la cadena lateral de los aminoácidos de los compuestos de fórmula I pueden estar sustituidos con grupos protectores tales como los grupos benciloxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo. Los grupos protectores son conocidos de por sí como grupos funcionales químicos que se pueden unir selectivamente a las funcionalidades y se pueden eliminar selectivamente de dichas funcionalidades, tales como los grupos hidroxilo y los grupos carboxilo. Estos grupos se encuentran presentes en un compuesto químico para que dicha funcionalidad resulte inerte a las condiciones de reacción química a las cuales está expuesto el compuesto. En la presente invención se puede emplear cualquiera de los varios grupos protectores existentes. Los grupos protectores preferidos incluyen el grupo benciloxicarbonilo (Cbz; Z) y el grupo *tert*-butiloxicarbonilo (Boc). Se pueden encontrar otros grupos protectores preferidos de acuerdo con la invención en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2.^a Edición, Wiley & Sons, 1991, de Greene, T.W. y Wuts, P.G.M.

50 Los pirrolocarbazoles fusionados, tales como los indolocarbazoles, se pueden sintetizar mediante métodos descritos, por ejemplo, en las patentes de EE. UU. de N.^{os} 4.923.986, 4.877.766, 5.093.330, 5.461.146, 5.468.872, 5.621.100, 5.621.101, 5.516.771 y 5.599.808; y en las publicaciones PCT de N.^{os} WO 93/08809 y WO 97/46565. Algunos métodos adicionales de preparación se exponen en *J. Org. Chem.* 57:2105-2114 (1992) de Moody *et al.*

60 Los pirrolocarbazoles fusionados, tales como los indenocarbazoles, así como otros compuestos en los cuales Q no es un nitrógeno único, se pueden sintetizar mediante los métodos descritos, por ejemplo, en las patentes de EE. UU. de N.^{os} 5.475.110, 5.591.855, 5.594.009, 5.705.511, 5.616.724 y 5.801.190.

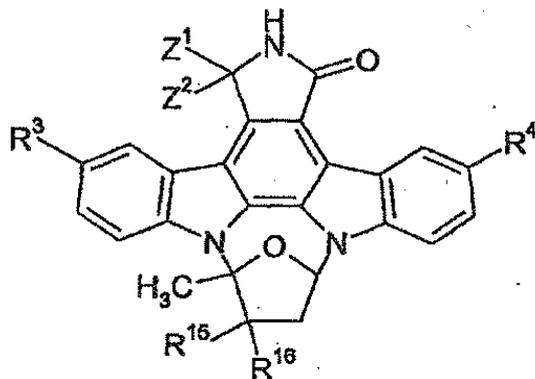
Los pirrolocarbazoles fusionados, tales como los indenocarbazoles que contienen un puente, se pueden preparar mediante los métodos descritos, por ejemplo, en la solicitud de patente de EE. UU. de N.^o de serie 09/325.140.

65 Los pirrolocarbazoles fusionados descritos en todas las referencias anteriores están contemplados para su uso en las composiciones formadoras de partículas de la presente invención. Otros pirrolocarbazoles fusionados a modo de

ejemplo son los indolocarbazoles que se exponen en las Tablas I-A y I-B, donde cada entrada corresponde a la estructura que la acompaña.

Tabla I-A

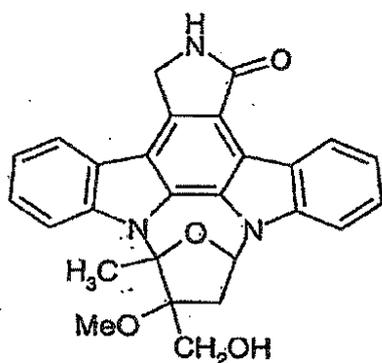
5



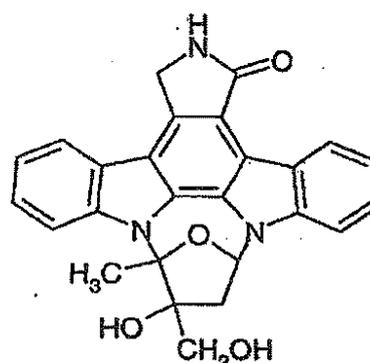
II-a

Compuesto	R ⁴	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	Z ¹ ;Z ²
Ila-2	NHCONHC ₆ H ₅	H	CO ₂ CH ₃	OH	H;H
Ila-3	CH ₂ SOC ₂ H ₅	H	CO ₂ CH ₃	OH	H;H
Ila-4	H	H	CH ₂ OH	OCH ₃	H;H
Ila-10	Br	H	CO ₂ CH ₃	OH	H;H
Ila-12	H	H	CH ₂ OH	OH	H;H
Ila-23	H	H	H	OH	H;H
Ila-30	CH ₂ SC ₂ H ₅	H	CO ₂ CH ₃	OH	H;H
Ila-31	Br	H	CH ₂ OH	OH	H;H
Ila-32	Br	Br	CO ₂ CH ₃	OH	H;H
Ila-33	CH ₂ SC ₆ H ₅	H	CO ₂ CH ₃	OH	H;H
Ila-34	Cl	Cl	CO ₂ CH ₃	OH	H;H
Ila-40	N(CH ₃) ₂	H	CO ₂ CH ₃	OH	H;H
Ila-41	CH ₃	H	CO ₂ CH ₃	OH	H;H
Ila-42	CH ₂ OCONHC ₂ H ₅	H	CO ₂ CH ₃	OH	H;H
Ila-43	NHCO ₂ CH ₃	H	CO ₂ CH ₃	OH	H;H
Ila-44	Br	Br	CH ₂ OH	OH	H;H
Ila-47	CH ₂ OC ₂ H ₅	H	CO ₂ CH ₃	OH	H;H
Ila-48	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	CO ₂ CH ₃	OH	H;H
Ila-49	CH ₂ SO ₂ C ₂ H ₅	H	CO ₂ CH ₃	OH	H;H
Ila-51	CH ₂ SC ₂ H ₅	CH ₂ SC ₂ H ₅	CO ₂ CH ₃	OH	H;H
Ila-52	CH=NNH	H	CO ₂ CH ₃	OH	H;H
Ila-56	CH ₂ SC ₂ H ₅	CH ₂ OH	CO ₂ CH ₃	OH	H;H

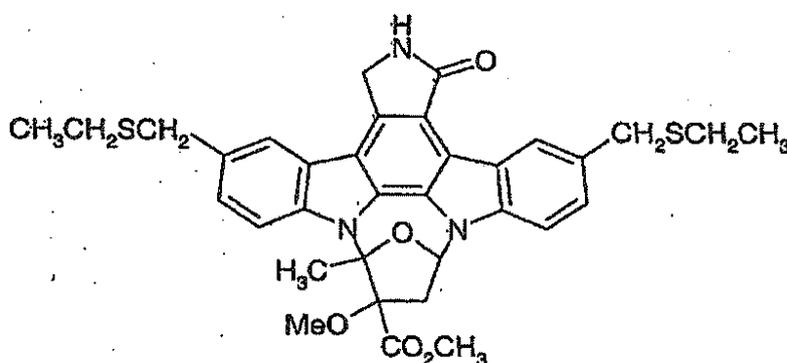
10 Ciertos indolocarbazoles preferidos son compuestos designados con las fórmulas Ila-4, Ila-12 y Ila-51, que tienen las estructuras siguientes.



IIa-4



IIa-12



IIa-51

- Las composiciones formadoras de partículas no acuosas de la invención proporcionan una biodisponibilidad mucho mayor de los pirrolocarbazoles fusionados. Por ejemplo, el Compuesto IIa-12 no tiene esencialmente solubilidad en agua. En Tween 80 puro, tiene una solubilidad de 28.43 mg/ml. Cuando se introduce directamente en una solución acuosa al 2% en Tween 80, el Compuesto IIa-12 tiene una solubilidad de 0.18 mg/ml. Cuando se disuelve inicialmente en Tween 80 (una composición formadora de partículas) y posteriormente se diluye 50 veces en agua (para producir una solución acuosa al 2% de Tween 80), la solubilidad final es de 0.57 mg/ml.
- 10 Por lo tanto, al disolver inicialmente el pirrolocarbazol fusionado en esta composición formadora de partículas particular, se alcanza un aumento de más de 3.2 veces de la concentración de pirrolocarbazol fusionado en la solución final. Debido a que el contacto inicial con un medio acuoso tiene lugar *in vitro* o *in vivo*, las composiciones formadoras de partículas no acuosas son útiles para la administración terapéutica de un pirrolocarbazol fusionado a un mamífero.
- 15 Se describe un método para formar una suspensión estable de partículas que contienen pirrolocarbazol fusionado de acuerdo con la presente invención. El método suele incluir: (a) disolver un pirrolocarbazol fusionado según se define en la reivindicación 1 en un líquido no acuoso que contenga el surfactante estearato de polioxilo en una cantidad de aproximadamente el 20% hasta más del 99%, formando de este modo una composición formadora de partículas que contiene pirrolocarbazol fusionado, y (b) poner en contacto la composición formadora de partículas con un medio acuoso. La composición formadora de partículas se puede poner en contacto con el medio acuoso *in vitro* o *in vivo*. Preferentemente, la cantidad de surfactante es de al menos el 30% y, más preferentemente, es de al menos el 40%, siendo particularmente preferido el 50%. La composición formadora de partículas también incluye al menos un polietilenglicol, un lípido opcional, un antioxidante opcional o una combinación de estos componentes.
- 25 El primer paso del método puede implicar el calentamiento de al menos un disolvente orgánico de tipo polietilenglicol. Preferentemente el disolvente se calienta a una temperatura tal que licue aquellos disolventes que sean sólidos o semisólidos a temperatura ambiente, o bien que maximice la solubilización del agente activo, pero por debajo de la temperatura que provoque la degradación o inestabilidad de la mezcla. Algunas composiciones pueden requerir la adición de al menos un antioxidante para minimizar la degradación de la composición. El segundo paso puede implicar
- 30 la mezcla del agente activo con el disolvente caliente o la mezcla caliente de disolventes. El agente activo incluye los pirrolocarbazoles fusionados descritos en la presente. Preferentemente, la mezcla se lleva a cabo con una velocidad elevada, utilizando un aparato mezclador de alto cizallamiento u homogeneizador, para minimizar la cantidad de tiempo empleada en la mezcla y para dispersar completamente el agente activo. Preferentemente, la mezcla resultante es una

mezcla homogeneizada. El tercer paso puede implicar la adición del surfactante y de cualquier otro excipiente a la mezcla homogeneizada. Preferentemente, los excipientes adicionales se agitan en la mezcla homogeneizada o se mezclan con esta a una velocidad reducida. La composición resultante se puede distribuir en cápsulas de gelatina o de HPMC como una solución templada y permitir que solidifique. Como alternativa, la solución se puede enfriar por contacto con un bloque frío o se puede congelar por pulverización y se puede procesar de manera adicional moliéndola, granulándola, mezclándola e introduciéndola como un polvo seco en las cápsulas de gelatina o de HPMC.

El método para preparar las composiciones de la presente invención puede comprender el calentamiento de al menos un disolvente orgánico de tipo polietilenglicol y opcionalmente uno o más antioxidantes, a continuación la adición de un pirrolocarbazol fusionado, la mezcla utilizando un homogeneizador de alto cizallamiento y a continuación la adición de un estearato de poloxilo. En particular, un método para preparar una composición de acuerdo con la presente invención que comprende un pirrolocarbazol fusionado, al menos un polietilenglicol, estearato de poloxilo y opcionalmente al menos un antioxidante, donde la composición es no acuosa y formadora de partículas, comprende:

- (a) calentar el polietilenglicol y opcionalmente el antioxidante hasta aproximadamente 50-90 °C para formar una mezcla caliente;
- (b) mezclar el pirrolocarbazol fusionado con la mezcla caliente utilizando un homogeneizador de alto cizallamiento para formar una mezcla homogeneizada; y
- (c) mezclar el estearato de poloxilo con la mezcla homogeneizada.

Preferentemente, se calienta al menos un antioxidante con el polietilenglicol. Preferentemente, el intervalo de temperaturas es de 50-70 °C y, más preferentemente, de 60-70 °C.

También se describe un método para tratar una enfermedad o trastorno neurológico en un mamífero, por ejemplo, un humano. El método incluye la formulación de un pirrolocarbazol fusionado en una composición formadora de partículas no acuosa que contenga pirrolocarbazol fusionado de acuerdo con la reivindicación 1 y que contenga estearato de poloxilo en una cantidad de al menos el 20% (p/p), y la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición formadora de partículas a un mamífero. La composición formadora de partículas se puede poner en contacto con un medio acuoso *in vitro* para formar una suspensión estable. A continuación, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de la suspensión estable al mamífero. Como alternativa, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición formadora de partículas directamente al mamífero, donde se pone en contacto con un medio acuoso *in vivo*.

La composición de la presente invención se puede utilizar para tratar el cáncer, incluido el cáncer de próstata, en un mamífero, por ejemplo, un humano. Un pirrolocarbazol fusionado se puede formular en una composición formadora de partículas no acuosa que contenga pirrolocarbazol fusionado de acuerdo con la reivindicación 1 y que contenga estearato de poloxilo en una cantidad de al menos el 20% (p/p), y se puede administrar en una cantidad terapéuticamente eficaz al mamífero. La composición formadora de partículas se puede poner en contacto con un medio acuoso *in vitro* para formar una suspensión estable. A continuación, se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la suspensión estable al mamífero. Como alternativa, se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición formadora de partículas directamente al mamífero, donde se pone en contacto con un medio acuoso *in vivo*.

La invención se ilustra con más detalle en los siguientes ejemplos. Los ejemplos se proporcionan solamente a modo ilustrativo y no se deben interpretar como limitantes del alcance o contenido de la invención.

Ejemplos

Formulaciones

Se han formulado numerosas composiciones formadoras de partículas de acuerdo con la invención utilizando varios componentes en varias cantidades relativas de unos respecto a otros. En la Tabla 2 a continuación se muestran las formulaciones de varias composiciones formadoras de partículas comparativas.

Tabla 2

FORMULACIONES COMPARATIVAS

N.º de form.	Componente (categoría)	Componente (específico)	Cantidad	Sólido/Liq. (temperatura ambiente)
1	indolocarbazol disolvente orgánico surfactante	Compuesto Ila-51 PEG 1450 Poloxamer 188	100 mg/ml 70% 30%	sólido

ES 2 369 365 T3

N.º de form.	Componente (categoría)	Componente (específico)	Cantidad	Sólido/Liq. (temperatura ambiente)
2	indolocarbazol disolvente orgánico surfactante	Compuesto Ila-51 PEG 400 polisorbato 80	100 mg/ml 70% 30%	líquido
3	indolocarbazol disolvente orgánico disolvente orgánico surfactante	Compuesto Ila-51 PEG 1450 propilenglicol Poloxamer 188	100 mg/ml 60% 20% 20%	sólido
4	indolocarbazol disolvente orgánico disolvente orgánico surfactante	Compuesto Ila-51 PEG 400 propilenglicol polisorbato 80	25 mg/ml 25% 25% 50%	líquido
5	indolocarbazol disolvente orgánico disolvente orgánico surfactante	Compuesto Ila-51 PEG 400 carbonato de propileno polisorbato 80	5 mg/ml 25% 25% 50%	líquido
6	indolocarbazol disolvente orgánico surfactante surfactante	Compuesto Ila-51 propilenglicol monocaprilato glicerilo Poloxamer 188	5 mg/ml 47.5% de 47.5% 5%	líquido
7	indolocarbazol disolvente orgánico surfactante surfactante	Compuesto Ila-51 propilenglicol monocaprilato glicerilo polisorbato 80	25 mg/ml 25% de 25% 50%	líquido
8	indolocarbazol disolvente orgánico surfactante surfactante	Compuesto Ila-51 propilenglicol monocaprilato glicerilo caprilato-caprato glicerilo	1 mg/ml 40% de 30% de 30%	líquido
9	indolocarbazol disolvente orgánico disolvente orgánico surfactante	Compuesto Ila-51 propilenglicol carbonato de propileno polisorbato 80	50 mg/ml 50% 25% 25%	líquido
10	indolocarbazol surfactante	Compuesto Ila-51 monocaprilato glicerilo	100 mg/ml de 100%	sólido

ES 2 369 365 T3

N.º de form.	Componente (categoría)	Componente (específico)	Cantidad	Sólido/Liq. (temperatura ambiente)
11	indolocarbazol surfactante surfactante	Compuesto Ila-51 monocaprilato de glicerilo Poloxamer 188	100 mg/ml 70% 30%	sólido
12	indolocarbazol disolvente orgánico surfactante	Compuesto Ila-12 propilenglicol Gelucire® 44/14	25 mg/ml 40% 60%	sólido
13	indolocarbazol disolvente orgánico lípidos surfactante surfactante	Compuesto Ila-12 propilenglicol Captex® 200 Capmul® MCM C-8 polisorbato 80	25 mg/ml 30% 14% 11% 45%	líquido
14	indolocarbazol disolvente orgánico lípidos surfactante surfactante	Compuesto Ila-12 propilenglicol Captex® 200 Centrolene® A polisorbato 80	25 mg/ml 30% 14% 11% 4	líquido
15	indolocarbazol disolvente orgánico lípidos surfactante surfactante	Compuesto Ila-12 propilenglicol Captex® 200 Imwitor® 308 polisorbato 80	25 mg/ml 30% 14% 11% 45%	líquido
16	indolocarbazol disolvente orgánico surfactante	Compuesto Ila-12 propilenglicol polisorbato 80	25 mg/ml 50% 50%	líquido
17	indolocarbazol disolvente orgánico surfactante	Compuesto Ila-12 propilenglicol Gelucire® 44/14	16.7 mg/ml 10% 90%	sólido
18	indolocarbazol disolvente orgánico disolvente orgánico surfactante	Compuesto Ila-12 propilenglicol carbonato de propileno polisorbato 80	25 mg/ml 10% 40% 50%	líquido
19	indolocarbazol disolvente orgánico disolvente orgánico surfactante	Compuesto Ila-12 propilenglicol dimetil- isosorbide polisorbato 80	25 mg/ml 10% 40% 50%	líquido
20	indolocarbazol surfactante	Compuesto Ila-12 Gelucire® 44/14	15 mg/ml 100%	sólido
21	indolocarbazol disolvente orgánico surfactante	Compuesto Ila-51 propilenglicol Gelucire® 44/14	1 mg/ml 25% 75%	sólido

N.º de form.	Componente (categoría)	Componente (específico)	Cantidad	Sólido/Liq. (temperatura ambiente)
22	indolocarbazol surfactante	Compuesto Ila-51 Gelucire® 44/14	100 mg/ml 100%	sólido
23	Indolocarbazol Surfactante Surfactante	Compuesto Ila-51 Poloxamer 184 Capmul® MCM	12 mg/ml 900% 10%	líquido

Las formulaciones a modo de ejemplo incluyen composiciones que comprenden un pirrolocarbazol fusionado, un polietilenglicol y un estearato de polioxilo. En ciertas realizaciones, el pirrolocarbazol fusionado es el compuesto Ila-4, Ila-12 o Ila-51. En otras realizaciones, el polietilenglicol tiene un peso molecular de aproximadamente 300 a 8000 Daltons o, preferentemente, de 400-3350 Daltons o, más preferentemente, de 400-1500 Daltons. En otras realizaciones, el estearato de polioxilo es Myrj® 52.

En otras formulaciones a modo de ejemplo, el pirrolocarbazol fusionado es el compuesto Ila-12; el polietilenglicol es PEG-400, PEG-600, PEG-1000 o PEG-1450; y el surfactante es de tipo estearato de polioxilo y es Myrj® 52. La proporción de polietilenglicol:estearato de polioxilo oscila entre 50:50 y 80:20, preferentemente la proporción es de 50:50 o de 80:20.

En otras formulaciones a modo de ejemplo, el disolvente orgánico puede ser una mezcla de polietilenglicoles. En una realización, los polietilenglicoles se seleccionan entre PEG-400, PEG-600, PEG-1000 y PEG-1450. En otras realizaciones, la mezcla de polietilenglicoles puede ser PEG-400/PEG-1000, PEG-400/PEG-1450, PEG-600/PEG-1000, PEG-600/PEG-1450. En otras realizaciones, el surfactante es un estearato de polioxilo y es preferentemente Myrj® 52. La proporción de mezcla de polietilenglicol:estearato de polioxilo oscila entre 50:50 y 80:20, preferentemente la proporción es de 50:50 o de 80:20. En ciertas realizaciones, la composición comprende PEG-400:PEG-1000:estearato de polioxilo en una proporción de 25:25:50, o PEG-400:PEG-1450:estearato de polioxilo en una proporción de 25:25:50, o PEG-600:PEG-1000:estearato de polioxilo en una proporción de 25:25:50 o PEG-600:PEG-1450:estearato de polioxilo en una proporción de 25:25:50. En otras realizaciones, la composición comprende PEG-400:PEG-1000:estearato de polioxilo en una proporción de 40:40:20, o PEG-400:PEG-1450:estearato de polioxilo en una proporción de 40:40:20, o PEG-600:PEG-1000:estearato de polioxilo en una proporción de 40:40:20 o PEG-600:PEG-1450:estearato de polioxilo en una proporción de 40:40:20.

Datos comparativos de biodisponibilidad en ratas

El Compuesto Ila-12 ha mostrado actividad contra el cáncer en un modelo tumoral de cáncer de próstata en ratas. Se llevó a cabo un estudio de la biodisponibilidad del Compuesto Ila-12 formulado en composiciones formadoras de partículas no acuosas utilizando ratas. Se evaluaron los parámetros farmacocinéticos tras la administración intravenosa (i.v.) y la administración oral (v.o.) en las ratas. Además, se examinó la biodisponibilidad oral absoluta (F) del Compuesto Ila-12 después de la administración única de tres formulaciones diferentes.

Se administró una de las tres formulaciones a ratas Sprague-Dawley macho con una dosis i.v. en bolo administrada en la vena de la cola, o bien con una dosis v.o. mediante una sonda. Las formulaciones fueron como las descritas en la Tabla 2A a continuación. La formulación (a) no es una composición formadora de partículas.

Tabla 2A

Formulaciones del estudio con ratas

Form.	Componente (categoría)	Componente (específico)	Cantidad	Sólido/Liq. (temperatura ambiente)
(a)	indolocarbazol disolvente orgánico disolvente orgánico	Compuesto Ila-12 PEG 1000 PVP C30	5 mg/ml 40% 10%	líquido

Form.	Componente (categoría)	Componente (específico)	Cantidad	Sólido/Liq. (temperatura ambiente)
	disolvente orgánico agua	alcohol bencílico agua	2% 48%	
(b)	indolocarbazol disolvente orgánico surfactante	Compuesto Ila-12 propilenglicol Gelucire® 44/14	5 mg/ml 25% 75%	sólido
(c)	indolocarbazol disolvente orgánico surfactante surfactante surfactante	Compuesto Ila-12 propilenglicol Capmul® MCM C-8 Captex® Polisorbato 80	5 mg/ml 30% 11% 14% 45%	líquido

Se extrajeron muestras de sangre en los tiempos predeterminados. Se determinaron los niveles del Compuesto Ila-12 en el plasma mediante HPLC. En la Tabla 3 a continuación se resumen los valores medios de los parámetros farmacocinéticos. En la Tabla 3, $C_{m\acute{a}x}$ es la concentración máxima en el plasma; $T_{m\acute{a}x}$ es el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima en el plasma; $T_{1/2}$ es la semivida de eliminación aparente; ABC_{0-4} es el área bajo la curva (concentración en suero frente al tiempo); y % F es la biodisponibilidad absoluta (dosis total/ABC).

Tabla 3

10 Resumen de los datos farmacocinéticos

Vía/ Form.	Dosis mg/kg	$C_{m\acute{a}x}$ ng/mL	$T_{m\acute{a}x}$ h	$T_{1/2}$ h	ABC_{0-4} ng·h/mL	% F
i.v. (a)	4.0	NA	NA	0.9	2541	NA
v.o. (a)	8.0	26.43	2.0	1.6	123	2.4
v.o. (b)	10.6	102.57	2.8	3.3	442	6.6
v.o. (c)	10.6	108.39	3.5	1.4	520	7.7

15 La biodisponibilidad oral fue menor para la formulación hidrofílica (a) que para las composiciones formadoras de partículas (b) y (c). Estos datos sugieren que se puede aumentar significativamente la biodisponibilidad en las ratas, es decir, en más del 300%, utilizando la composición formadora de partículas de la invención.

Biodisponibilidad en perros

20 Se determinó la biodisponibilidad de dos formulaciones líquidas del Compuesto Ila-12 en perros Beagle en ayuno. Se administraron dos formulaciones diferentes, las formulaciones 16 y 18 de la Tabla 1, a un grupo de seis perros, utilizando un diseño de estudio cruzado. Se incluyó una dosis intravenosa como la tercera formulación en el diseño cruzado. Cada perro recibió una dosis de 10 mg del Compuesto Ila-12. Las concentraciones en el plasma, determinadas por HPLC con detección de fluorescencia, se normalizaron con una dosis de 1 mg/kg. Se determinaron los parámetros farmacocinéticos, incluida la concentración máxima en el plasma ($C_{m\acute{a}x}$), el tiempo necesario para alcanzar la

25

concentración máxima en el plasma (T_{max}), la semivida de eliminación aparente ($T_{1/2}$), el área bajo la curva (ABC_{00}) y la biodisponibilidad absoluta (% F).

5 El perfil de la concentración en el plasma con el tiempo del Compuesto IIa-12 tras una dosis intravenosa de 1 mg/kg se ajustó a un modelo abierto de dos compartimentos con un volumen aparente de valores de distribución de 0.96 L/kg (intervalo de 0.70-1.43 L/kg) y de 1.35 L/kg (intervalo de 0.69-202 L/kg) para V_c y V_β , respectivamente. Las concentraciones en el plasma disminuyeron con una semivida de eliminación terminal de 1.16 horas (intervalo de 0.89-1.38 horas). La eliminación del Compuesto II-a-12 del plasma tras una dosis intravenosa en bolo de 1 mg/kg en un perro fue de 0.79 L/h·kg (intervalo de 0.40-1.08 L/h·kg).

10 El Compuesto IIa-12 se absorbió rápidamente a partir de las dos formulaciones líquidas con concentraciones máximas registradas dos horas después de la dosis. Las concentraciones máximas en el plasma fueron de una media de 269 ± 175 ng/ml (intervalo de 94-469 ng/ml) y de 219 ± 143 ng/ml (intervalo de 96-458 ng/ml) para las formulaciones de Tween/carbonato de propileno/PG y de Tween/PG, respectivamente. La biodisponibilidad absoluta de las dos formulaciones fue muy similar, con una media de 41.6 ± 8.4 y de 39.3 ± 11.3 por ciento, respectivamente.

20 Se llevó a cabo un estudio diferente de biodisponibilidad con el Compuesto IIa-12 formulado en composiciones formadoras de partículas no acuosas utilizando perros. Se determinaron los parámetros farmacocinéticos tras la administración oral de ocho formulaciones diferentes. La dosis fue de 50 mg de Compuesto IIa-12 por perro por día. Cada formulación se evaluó en un grupo de tres perros, utilizando un diseño de estudio paralelo.

25 En el estudio se utilizaron perros Beagle con un peso de 7.9-14.2 kg. Los perros se mantuvieron en ayuno durante toda la noche antes de la dosis, pero se les permitió beber agua *ad libitum*. Se volvió a dar comida a los animales tras completar el estudio.

Se administró cada formulación (líquida o en cápsula) a un grupo de tres perros con una dosis de 50 mg. Las formulaciones fueron las descritas en la Tabla 4 a continuación. Las formulaciones C y D no son composiciones formadoras de partículas.

30 **Tabla 4**

Formulaciones del estudio con perros

Form.	Componente (categoría)	Componente (específico)	Cantidad	Sólido/Liq. (temperatura ambiente)
A*	indolocarbazol disolvente orgánico surfactante	Compuesto IIa-12 propilenglicol Gelucire7	25 mg/ml 40% 60%	semisólido sin cápsula
B*	indolocarbazol disolvente orgánico surfactante	Compuesto IIa-12 propilenglicol Gelucire7	25 mg/ml 40% 60%	semisólido en cápsula
C*	indolocarbazol otro surfactante	Compuesto IIa-12 croscarmelosa SDS	50 mg/ml 5 mg 5 mg	sólido en cápsula
D*	indolocarbazol disolvente orgánico disolvente orgánico agua	Compuesto IIa-12 PEG 1000 sorbitol agua	50 mg/ml 70% 21% 9%	sólido en cápsula
E*	indolocarbazol disolvente orgánico surfactante surfactante surfactante	Compuesto IIa-12 propilenglicol Captex7 200 Capmul7 MCM polisorbato 80	25 mg/ml 30% 14% 11% 45%	líquido

Form.	Componente (categoría)	Componente (específico)	Cantidad	Sólido/Liq. (temperatura ambiente)
F*	indolocarbazol disolvente orgánico lípidos surfactante surfactante	Compuesto Ila-12 propilenglicol Captex7 200 Centrolene A polisorbato 80	25 mg/ml 30% 14% 11% 45%	líquido
G*	indolocarbazol disolvente orgánico surfactante surfactante surfactante	Compuesto Ila-12 propilenglicol Captex7 200 Imwitor7 308 polisorbato 80	25 mg/ml 30% 14% 11% 45%	líquido
H*	indolocarbazol disolvente orgánico surfactante	Compuesto Ila-12 propilenglicol polisorbato 80	25 mg/ml 50% 50%	líquido
I*	indolocarbazol disolvente orgánico surfactante	Compuesto Ila-12 propilenglicol estearato de polioxilo 40	25 mg/ml 10% 90%	sólido
J*	indolocarbazol disolvente orgánico surfactante	Compuesto Ila-12 propilenglicol aceite de ricino polioxilo 35	25 mg/ml 10% 90%	líquido
K*	indolocarbazol disolvente orgánico surfactante	Compuesto Ila-12 polietilenglicol 1450 poloxamer 188	25 mg/ml 70% 30%	sólido
L*	indolocarbazol disolvente orgánico surfactante	Compuesto Ila-12 polietilenglicol 400 estearato de polioxilo 40	25 mg/ml 50% 50%	sólido
M*	indolocarbazol disolvente orgánico surfactante	Compuesto Ila-12 polietilenglicol polisorbato 80	25 mg/ml 50% 50%	líquido

* comparativa

5 La formulación de referencia y las formulaciones A-C se administraron durante la primera semana del estudio. Las formulaciones D-G se administraron después de un periodo de interrupción del tratamiento de una semana. Las formulaciones líquidas A, E, F y G se mezclaron completamente antes de administrarlas. Cada una de las dosis líquidas (2 ml) se colocó en una jeringa y se introdujo en la faringe de cada uno de los perros y a continuación se les administraron aproximadamente 10 ml de agua. A cada uno de los perros que recibió una formulación en cápsula se le administró una cantidad similar de agua.

10

Se extrajeron muestras de sangre heparinizada de manera secuencial de la vena yugular de cada perro antes de administrar la dosis y 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9 y 15 horas después de administrar cada una de las formulaciones. Las muestras de sangre se refrigeraron rápidamente en un baño de hielo. Las muestras se centrifugaron (2500 rpm

durante 10 min) dentro de un periodo de dos horas tras la extracción, el plasma se transfirió a tubos de polipropileno y se congeló a -20 °C para realizar el análisis más adelante.

5 Se determinaron los niveles del Compuesto IIa-12 en el plasma mediante HPLC, según se describe a continuación. La concentración en el plasma de cada muestra se calculó mediante un análisis de regresión lineal de mínimos cuadrados (no ponderado) de la relación del área del pico (original/patrón interno) de los patrones del plasma del perro inyectado frente a la concentración. Las concentraciones en el plasma se normalizaron con una dosis de 5 mg/kg.

10 En la Tabla 5 a continuación se resumen los valores medios (\pm desviación estándar, N = 3) de los parámetros farmacocinéticos. En la Tabla 5, $C_{m\acute{a}x}$ es la concentración máxima en el plasma; $T_{m\acute{a}x}$ es el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima en el plasma; $T_{1/2}$ es la semivida de eliminación aparente; ABC_{0-4} es el área bajo la curva (concentración en plasma frente al tiempo); y el % de la formulación H es la biodisponibilidad relativa.

Tabla 5

15 Resumen de los datos farmacocinéticos

Form.	$C_{m\acute{a}x}$ ng/mL	$T_{m\acute{a}x}$ h	$T_{1/2}$ h	ABC_{0-4} ng·h/mL	% de formulación H
A	1935.8 \pm 455.7	1.5	0.83	5860.0 \pm 1062.5	80.3
B	2468.1 \pm 766.0	0.5	--	7608.8 \pm 3267.4	104.2
C	11.2 \pm 6.0	2.3	1.94	46.8 \pm 25.0	0.6
D	940.9 \pm 501.9	2.0	1.15	2964.3 \pm 1851.6	40.6
E	784.6 \pm 1010.3	1.3	1.07	2204.2 \pm 2804.4	30.2
F	2260.6 \pm 690.7	1.5	0.90	4761.4 \pm 4465.4	88.9
G	1746.4 \pm 1820.5	1.7	1.19	6491 \pm 1766.3	64.0
H	2736.2 \pm 2154.1	1.0	1.14	7299.8 \pm 4395.4	100
I	1045 \pm 420.5	1.6	1.1	3590.0 \pm 1468	89.7
J	608.5 \pm 466.5	1.8	1.2	2143.2 \pm 1542.7	53.5
K	1373.0 \pm 789.4	1.6	1.1	4480.2 \pm 2576.5	111.9

L	1138.8 ± 609.2	1.9	1.1	3703.9 ± 1706.5	92.5
M	1305.0 ± 148.9	1.4	1.1	4004.8 ± 604.3	100

- El área bajo la curva de 0 a t horas (último punto en el que se determinó la concentración en el plasma) después de administrar la dosis se calculó utilizando la regla trapezoidal lineal para los perfiles de plasma-tiempo. El área residual extrapolada al infinito, determinada como la última concentración evaluada en el plasma (C_t) dividida por la constante de la velocidad de eliminación terminal, se añadió al ABC_{0-t} para producir el área total bajo la curva (ABC_{0-4}). La biodisponibilidad relativa de la formulación de REF se calculó dividiendo el ABC_{0-4} de cada formulación por la obtenida para la formulación de REF.
- 10 Las concentraciones del Compuesto Ila-12 en el plasma se determinaron mediante HPLC de fase inversa con detección de fluorescencia tras una extracción líquido-líquido de las muestras con acetato de etilo:hexano (1:1, en volumen) a pH neutro. Tras evaporar el disolvente orgánico, las muestras se reconstituyeron con alícuotas secuenciales de metanol y 0.1% de ácido trifluoroacético en agua (proporción final de 1:1, en volumen). El compuesto original y el patrón interno (Compuesto Ila-4) se separaron de los contaminantes extraídos conjuntamente del plasma con una columna Prodigy de 25 cm x 4.6 cm 5 μ m. La fase móvil consistió en acetonitrilo:metanol:perclorato de tetrametilamonio 0.01 en 0.1% de ácido trifluoroacético acuoso (45:5:55). La velocidad de flujo fue de 1.0 ml/min. Se utilizó la detección de fluorescencia ($\lambda_{em} = 288$ nm, $\lambda_{ex} = 390$ nm) para cuantificar los analitos. Este método de HPLC para indolocarbazoles fue lineal en el intervalo de concentraciones de 0-5000 ng/ml. Estos datos sugieren que la biodisponibilidad en perros se puede aumentar significativamente, es decir, en más del 300%, utilizando la composición formadora de partículas de la invención.

Datos comparativos de biodisponibilidad en monos

- Se llevó a cabo un estudio de la biodisponibilidad del Compuesto Ila-51 formulado en composiciones formadoras de partículas no acuosas utilizando monos. Se evaluaron los parámetros farmacocinéticos tras la administración intravenosa (i.v.) y la administración oral (v.o.). La composición del ensayo consistió en cuatro macacos cangrejeros macho. La dosis i.v. se administró en bolo con un nivel de dosis de 3 mg/kg. Las dosis orales se administraron en forma de cápsulas de gelatina blanda con un nivel de dosis de 10 mg/kg (2 cápsulas/mono/dosis). Las formulaciones orales fueron como las descritas en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6

Formulaciones del estudio con monos

Form.	Componente (categoría)	Componente (específico)	Cantidad	Sólido/Liq. (temperatura ambiente)
A	indolocarbazol surfactante	Compuesto Ila-51 Imwitor® 308	20 mg/ml 100%	sólido
B	indolocarbazol surfactante surfactante	Compuesto Ila-51 Imwitor® 308 Pluronic® F68	20 mg/ml 70% 30%	sólido
C	indolocarbazol surfactante surfactante disolvente orgánico	Compuesto Ila-51 Imwitor® 308 Pluronic® F68 propilenglicol	20 mg/ml 70% 20% 10%	sólido
D	indolocarbazol disolvente orgánico	Compuesto Ila-51 PEG1450	20 mg/ml 70%	sólido

Form.	Componente (categoría)	Componente (específico)	Cantidad	Sólido/Liq. (temperatura ambiente)
	surfactante	Pluronic® F68	30%	

La formulación i.v. fue PEG 1450:Pluronic7; F68:hidroxipropil- β -ciclodextrina:agua.

Se extrajeron muestras de sangre en los tiempos predeterminados. Se determinaron los niveles del Compuesto Ila-51 en el plasma mediante HPLC de fase inversa. Se estimaron los parámetros farmacocinéticos mediante métodos no compartimentales. En la Tabla 7 a continuación se resumen los valores medios de los parámetros farmacocinéticos. En la Tabla 7, $C_{m\acute{a}x}$ es la concentración máxima en el plasma; $T_{m\acute{a}x}$ es el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima en el plasma; $T_{1/2}$ es la semivida de eliminación aparente; ABC es el área bajo la curva; y % F es la biodisponibilidad absoluta.

Tabla 7

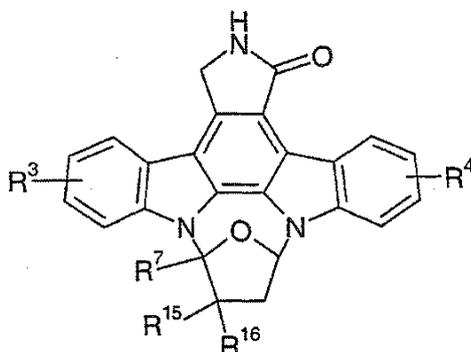
Resumen de los datos farmacocinéticos

Vía Form.	$C_{m\acute{a}x}$ ng/mL	$T_{m\acute{a}x}$ h	$T_{1/2}$ h	ABC_{0-4} ng·h/mL	% F
i.v.	NA	NA	3.0	2498.1 ± 347.6	NA
v.o. A	31.2 ± 15.1	4	4.7-7.2	392.8 ± 173.0	4.3
v.o. B	67.5 ± 8.9	4	4.7-7.2	613.7 ± 270.3	6.8
v.o. C	77.6 ± 12.4	4	4.7-7.2	678.6 ± 230.5	7.3
v.o. D	90.5 ± 25.2	1.3	4.7-7.2	977.3 ± 59.8	10.2

Tras una dosis i.v. , el valor medio de eliminación fue de 1.1 ± 0.1 L/h/kg y el volumen medio de distribución fue de 4.9 ± 0.7 L/kg. Los resultados demuestran que después de la administración i.v., el Compuesto Ila-51 presentó un gran volumen de distribución, una eliminación rápida y una $T_{1/2}$ moderada. En relación a la dosis oral, la formulación D presentó una biodisponibilidad mejor que las otras formulaciones examinadas en este experimento. El Compuesto Ila-51 se absorbió mejor en partículas hidrofílicas que en partículas lipofílicas, lo que indica que la absorción es dependiente de la formulación.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un pirrolocarbazol fusionado de fórmula:



5

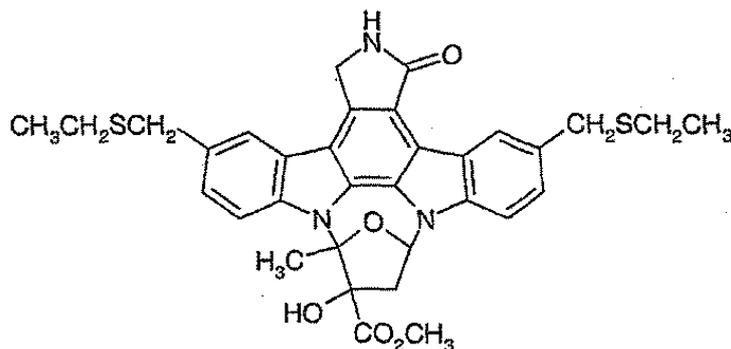
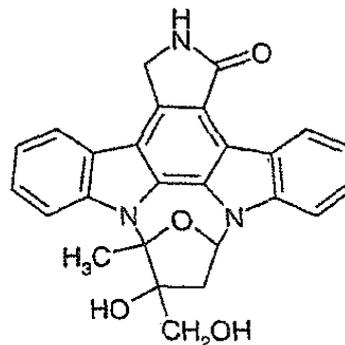
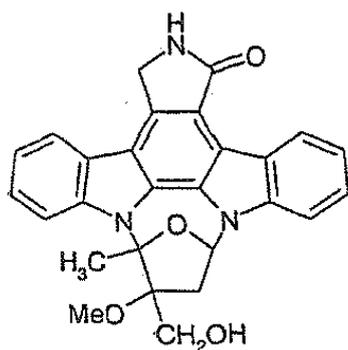
donde

10 R^3 y R^4 se seleccionan entre H, alquilo, Cl, Br, CH_2OH , $CH_2SOCH_2CH_3$, $CH_2SO_2CH_2CH_3$, $NHCONHC_6H_6$, $CH_2SCH_2CH_3$, $CH_2SC_6H_5$, $NHCO_2CH_3$, $CH_2OC(=O)NHCH_2CH_3$, $N(CH_3)_2$, $CH=NNH$, $CH_2N(CH_3)_2$ y $CH_2OCH_2CH_3$; R^7 se selecciona entre H y alquilo; y R^{15} y R^{16} se seleccionan independientemente entre H, alquilo, OH, CH_2OH , alcoxi y CO_2 alquilo; o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de este; al menos el 20% (p/p) de un estearato de polioxilo; y al menos un polietilenglicol.

15 2. La composición de la reivindicación 1, donde el pirrolocarbazol fusionado se encuentra presente con una concentración de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/mL.

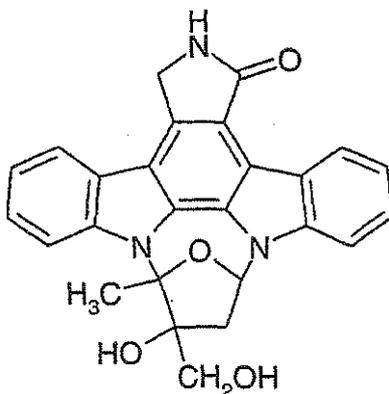
3. La composición de la reivindicación 2, donde el pirrolocarbazol fusionado se encuentra presente con una concentración de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/mL.

20 4. La composición de la reivindicación 1, donde el pirrolocarbazol fusionado tiene la fórmula:



o

5. La composición de la reivindicación 4, donde el pirrolocarbazol fusionado tiene la fórmula:



- 5
6. La composición de la reivindicación 1, donde el polietilenglicol tiene un peso molecular de aproximadamente 300 a aproximadamente 8000 Daltons.
- 10 7. La composición de la reivindicación 6, donde el polietilenglicol tiene un peso molecular de aproximadamente 400 a aproximadamente 3350 Daltons.
8. La composición de la reivindicación 7, donde el polietilenglicol tiene un peso molecular de aproximadamente 400 a aproximadamente 1500 Daltons.
- 15 9. La composición de la reivindicación 5, donde el polietilenglicol se selecciona entre PEG-400, PEG-600, PEG-1000 y PEG-1450.
10. La composición de la reivindicación 9, donde el estearato de polioxilo es Myrj[®] 52.
- 20 11. La composición de la reivindicación 10, donde la proporción de polietilenglicol:estearato de polioxilo oscila entre 50:50 y 80:20.
- 25 12. La composición de la reivindicación 11, donde la proporción de polietilenglicol:estearato de polioxilo es de 50:50.
13. La composición de la reivindicación 11, donde la proporción de polietilenglicol:estearato de polioxilo es de 80:20.
- 30 14. La composición de la reivindicación 1, que comprende una mezcla de polietilenglicoles seleccionada entre PEG-400/PEG-1000, PEG-400/PEG-1450, PEG-600/PEG-1000 y PEG-600/PEG-1450.
15. La composición de la reivindicación 14, donde la proporción de la mezcla de polietilenglicoles:estearato de polioxilo oscila entre 50:50 y 80:20.
- 35 16. La composición de la reivindicación 15, donde la proporción de la mezcla de polietilenglicoles:estearato de polioxilo es de 50:50.
- 40 17. La composición de la reivindicación 15, donde la proporción de la mezcla de polietilenglicoles:estearato de polioxilo es de 80:20.
18. La composición de la reivindicación 16, donde la composición comprende PEG-400:PEG-1000:estearato de polioxilo en una proporción de 25:25:50.
- 45 19. La composición de la reivindicación 16, donde la composición comprende PEG-400:PEG-1450:estearato de polioxilo en una proporción de 25:25:50.
20. La composición de la reivindicación 17, donde la composición comprende PEG-400:PEG-1000:estearato de polioxilo en una proporción de 40:40:20.

21. La composición de la reivindicación 17, donde la composición comprende PEG-400:PEG-1450:estearato de polioxilo en una proporción de 40:40:20.
- 5 22. Una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-21 para utilizar en terapia.
23. El uso de una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-22 para producir un medicamento para el tratamiento de un trastorno neurológico.
- 10 24. El uso de una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-22 para producir un medicamento para el tratamiento del cáncer.
25. El uso de la reivindicación 24, donde el cáncer es cáncer de próstata.
- 15 26. El uso de la reivindicación 24, donde el cáncer es leucemia mielógena aguda.