

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 376**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05785075 .2**
96 Fecha de presentación: **15.09.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1798234**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.06.2007**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende ester de temozolomida**

30 Prioridad:
22.09.2004 CN 200410072056

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.10.2012

73 Titular/es:
TIANJIN TASLY GROUP CO., LTD. (100.0%)
NO.1, LIAOHE DONG ROAD BEICHEN HI-TECH
PARK BEICHEN DISTRICT
TIANJIN 30040, CN

72 Inventor/es:
WANG, YONGFENG

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 389 376 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

Composición farmacéutica que comprende éster de temozolomida

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo de la medicina. Más específicamente, la presente invención se refiere a derivados de Temozolomida-8-carboxilato, el procedimiento para prepararlos, las composiciones que los comprenden y el uso de los derivados y composiciones en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de tumores, en particular para el uso del compuesto y la composición en una preparación oral y transdérmica para el tratamiento de un tumor como un carcinoma de piel, un carcinoma cerebral y un linfoma.

Técnica antecedente

10 La temozolomida (en adelante "TMZ"), un agente de alquilación para el tratamiento de carcinomas, presenta una bioactividad antitumoral de amplio espectro [L. H. Tsang, et al. *Cancer Chemother Pharmacol.* 27 (1991): 342-346], que en particular presenta bioactividad para el tratamiento de neurogliomas (carcinoma cerebral) y melanomas malignos (carcinoma de piel). En algunos países occidentales, se ha aprobado el uso de la cápsula de TMZ para el tratamiento del neurogliomas malignos. En el doc. WO 0057867 se describe un procedimiento para utilizar TMZ en un programa cíclico. Además, la cápsula de TMZ ha sido aprobada para utilizarse clínicamente en China. Los ensayos clínicos de fase II mostraron que la TMZ presentaba actividad para curar el melanoma maligno [N. M. Bleehen, et al. *J. Clin. Oncol.* 13 (1995): 910-913] y los recientes ensayos clínicos de fase III revelaron que la TMZ presentaba la misma actividad que la dacarbazina para curar el melanoma maligno [M. R. Middleton, et al. *J. Clin. Oncol.* 18 (2000): 158-166] incluso con efectos secundarios similares entre ellas, como leucocitopenia, náuseas, vómitos, pérdida de cabello, sarpullidos rojos y constipación. Además, la administración oral de TMZ mostró una mielotoxicidad que limita la dosis [A. M. Heimberger, et al. *Clin. Can. Res.* 6 (2000): 4148-4153]. Estudios anteriores sobre el cambio de la formulación mostraron que la administración por inyección intratecal de la solución de TMZ podía disminuir los efectos secundarios [J. H. Sampson, et al. *Clin. Can. Res.* 5 (1999): 1183-1188]. Por consiguiente, debe considerarse que la formulación transdérmica es la ideal para que la TMZ cure el carcinoma de piel, especialmente durante el período inicial. Algunos estudios han probado que la administración local de toremifeno en el sitio del carcinoma puede resultar en una alta concentración local, mientras que disminuye la concentración sistemática [L. Soe, et al. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 39 (1997): 513-520], lo que ocasiona una toxicidad sistemática menor.

30 En general, la administración percutánea está condicionada por la barrera cutánea y las propiedades físicoquímicas del fármaco. La inestabilidad e insolubilidad de dicho fármaco impide que se lo convierta en formulaciones. Los estudios, como se publicó en el doc. WO0057867, mostraron que su incapacidad para penetrar la piel artificial (membrana de silicona), la piel de ratas y la piel humana hizo imposible su preparación en formulaciones transdérmicas. En vista de esto, la aplicación de TMZ estará muy limitada.

35 Previamente, con el propósito de modificar la estructura, se sintetizaron muchos derivados, la mayoría de los cuales se enfocaron en el reemplazo del grupo sustituto en el átomo de nitrógeno del No. 3 y la modificación del grupo sustituto en el átomo de nitrógeno del grupo amida del No. 8. La fórmula general, como se describe en el doc. EP0252682 (1987), reivindica temozolomida-8-carboxilatos de metil, etilo, propilo y butilo, pero no divulgó sus acciones farmacológicas ni las actividades para el tratamiento de carcinomas.

40 En el doc. CN 1485 327 A se describen derivados de éster temozolomida-8-carboxílico y derivados de temozolomida-8-acidamida, y su procedimiento de preparación y aplicación en la elaboración de agentes anticancerígenos. Un procedimiento es convertir ácido temozolomida-8-carboxílico en un cloruro de acilo y luego acidificarlo con alcohol de hidrocarburo u otros; otro procedimiento consiste en preparar un éster activo de ácido oftemozolomida-8-carboxílico y luego acidificarlo con alcohol de hidrocarburo u otros; otro procedimiento es, en presencia de un agente de condensación, deshidratar y acidificar directamente ácido temozolomida-8-carboxílico y alcohol de hidrocarburo u otros. Los derivados de éster temozolomida-8-carboxílico y derivados de temozolomida-8-acidamida tienen la mayor capacidad de absorción transdérmica de la sustancia madre oftemozolomida, que son precursores eficaces de agentes anticancerígenos.

En el doc. EP 0 252 682 A2 se refiere a derivados de tetrazina, con procesos para su preparación y con composiciones farmacéuticas que los contienen.

50 Por otra parte, los compuestos de imidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4-ona, representados típicamente por TMZ, comparten un rasgo común de tan mala solubilidad, que apenas pueden disolverse en los solventes comúnmente utilizados, como acetato de etilo, diclorometano y agua. Muestran una pequeña solubilidad de aproximadamente un 1% a un 5% en la mezcla de solvente orgánico y agua, por ejemplo, la solución acuosa de ácido acético, acetonitrilo, acetona, metanol o etanol con la concentración de un 1% a un 10%. Aun en el solvente polar no protónico DMSO, su

solubilidad es de aproximadamente un 5%. Además, otro rasgo de estos compuestos es su inestabilidad, que se expresa no solo por su sensibilidad a la luz, sino también por su sensibilidad a medios alcalinos con un valor de pH mayor de 7 y a medios con un grupo nucleófilo, como los compuestos que contienen un grupo amidógeno, hidroxilo y mercapto. Por ejemplo, el ambiente del valor de pH mayor de 7 hará que estos compuestos se descompongan rápidamente y cambien de color (rojo); lo mismo puede ocurrir en el metanol y etanol. Por consiguiente, se limita el uso de metanol y etanol como solubilizante en la fabricación de las preparaciones. Parece mucho más deseable desarrollar un nuevo compuesto bioactivo y buscar los procedimientos para mejorar su estabilidad y solubilidad en la aplicación de la industria farmacéutica.

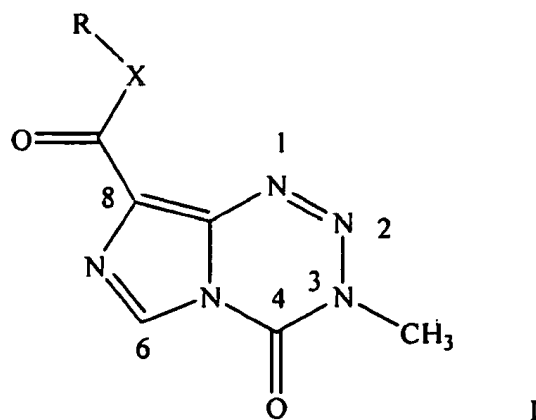
Descripción detallada de la invención

Por consiguiente, el objeto de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden derivados de 3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato de la fórmula general (I) y los métodos para preparar los procedimientos.

Los inventores de la presente invención encontraron que las composiciones que comprenden derivados de 3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato de la fórmula general (I) presentan actividad antitumoral y se utilizarán en el tratamiento de carcinomas, especialmente para el carcinoma de piel, el carcinoma cerebral, el carcinoma linfático, etc. Por lo tanto, el otro objeto de la invención es proporcionar el uso de las composiciones que comprenden derivados de 3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato de la fórmula general (I) en la fabricación de los fármacos para el tratamiento de carcinomas, donde dichos carcinomas incluyen carcinoma de piel, carcinoma cerebral, carcinoma linfático, etc.

Otro objeto de la invención es proporcionar varias preparaciones que presentan las bioactividades antitumorales y que comprenden los derivados de temozolomida-8-carboxilato de la fórmula general (I) como el(los) ingrediente(s) activo(s), especialmente la preparación oral y los parches tópicos transdérmicos (parche dérmico de penetración). Dichos parches tópicos transdérmicos incluyen parches de liberación controlada tipo matriz, parches de liberación controlada tipo reservorio sólido o parches de liberación controlada tipo reservorio líquido.

La estructura de dicho 3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato comprendido en las composiciones farmacéuticas en virtud de la presente invención se representa por la fórmula general (I) de la siguiente forma:



en la que X es O o S;

R es alquilo C3-C10 sustituido o no sustituido, de cadena lineal o ramificada, cicloalquilo C3-C10, alqueno C3-C10 de cadena lineal o ramificada, o alquino C3-C10 de cadena lineal o ramificada;

Además, R puede tener sustituyente(s) y dicho(s) sustituyente(s) puede(n) ser un grupo alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alquil C1-C6 tio, un grupo alquil(C1-C6)amino, fenilo o fenilo sustituido por halógeno.

Preferentemente X es O.

En la definición anterior, el término alquilo C3-C10 de cadena lineal o ramificada utilizado en la presente es un hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, propilo, butilo, amilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo o decilo y similares, y todos sus isómeros, como isopropilo, isobutilo, terbutilo, iso-hexilo o isopropilo, n-butilo, 1-metil-propilo, 2-metil-propilo, amilo, 1-metil-butilo, 2-metil-butilo, 3-metil-butilo, hexilo, 1-metil-amilo, 2-metil-amilo, 3-metil-amilo, 4-metil-amilo, heptilo, 1-metil-hexilo, 2-metil-hexilo, 3-metil-hexilo, 4-metil-hexilo, 5-metil-hexilo, octilo, 1-metil-heptilo, 2-metil-heptilo, 3-metil-heptilo, 4-metil-heptilo, 5-metil-heptilo, 6-metil-heptilo, 1-etil-propilo, 1-etil-butilo, 1-etil-amilo, 2-etil-amilo o 3-etil-amilo. El R más preferido es n-

hexilo, isohexilo y ciclohexilo. El R más preferido de todos es n-hexilo.

Con respecto a los grupos descritos anteriormente, los derivados de ácido de TMZ-8-carboxilo incluyen:

metil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5- tetrazina-8-carboxilato;

etil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5- tetrazina-8-carboxilato;

5 propil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5- tetrazina-8-carboxilato;

butil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato;

1-metil-butil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato;

1-etil-butil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato;

1-etil-propil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato;

10 1-etil-amil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato;

1-metil-hexil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato;

2-metil-hexil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato;

3-metil-hexil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato;

4-metil-hexil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato;

15 5-metil-hexil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato;

1-metil-heptil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato;

2-metil-heptil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato;

3-metil-heptil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato;

4-metil-heptil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato;

20 5-metil-heptil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato;

6-metil-heptil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato;

amil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato;

n-hexil 3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato;

ciclohexil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo-[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato;

25 isohexil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo-[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato;

heptil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato; y

octil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato.

El más preferido es n-hexil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato, isohexil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato y ciclohexil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato; el más preferido de todos es n-hexil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato.

En la definición anterior de la fórmula general, el término de cicloalquilo C3-C10 utilizado en la presente es un hidrocarbilo cíclico saturado que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, como ciclopropilo, ciclobutilo, cicloamilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo, ciclodecilo, etc.

35 En la definición anterior de la fórmula general, el término alqueno de cadena C3-C10 se refiere a un hidrocarbilo que contiene 1, 2 o 3 enlaces dobles insaturados y de 3 a 10 átomos de carbono, como propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, heptadienilo, etc.

En la definición anterior de la fórmula general, el término alquinilo de cadena C3-C10 se refiere a un hidrocarbilo que contiene 1, 2 o 3 enlaces triples insaturados y de 3 a 10 átomos de carbono, como propinilo, butinilo, pentinilo,

hexinilo, heptinilo, etc.

En la definición anterior de la fórmula general, el término alquilo C1-C6, como se define anteriormente, se refiere a un alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, butilo, amilo, hexilo y similares, y todos sus isómeros.

- 5 En la definición anterior de la fórmula general, el término alcoxi C1-C6 se refiere al alquilo mencionado anteriormente que contiene un átomo de oxígeno, como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, hexiloxi y similares, y todos sus isómeros.

10 En la definición anterior de la fórmula general, el término de grupos alquilC1-C6 tio se refiere al alcoxilo mencionado anteriormente donde el átomo de oxígeno se reemplaza por un átomo de azufre, como metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, amiltio, hexiltio y similares, y todos sus isómeros.

En la definición anterior de la fórmula general, el término de grupos alquil(C1-C6)amino se refiere al grupo amino que contiene de uno a dos alquilos, como se define anteriormente, como metilamino, etilamino, dimetilamino, butilamino, amilamino, hexilamino y similares, y todos sus isómeros.

En la definición anterior de la fórmula general, el término de halógeno se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

- 15 Los compuestos de la fórmula general (I) se preparan mediante el siguiente procedimiento:

20 Se mezcló TMZ con ácido sulfúrico concentrado con agitación. Se disolvió nitrito de sodio en agua y a continuación se vertió en la mezcla mencionada anteriormente sobre un baño de hielo a una temperatura inferior a 15° C para agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante continuó agregándose con hielo y enfriamiento durante 1 hora en un baño de hielo. El producto sólido de ácido de TMZ se recolectó mediante filtración y se secó al vacío.

25 La mezcla de THF y DMF anhidro se inyectó en un matraz lleno de ácido de TMZ y Pybrop, para su agitación para dejar que el sólido se disuelva completamente, al cual, en un baño de hielo, se agregó DMAP. A continuación, se inyectó una cantidad adecuada de mercaptano o alcohol de hidrocarburo anhidro en la mezcla resultante para continuar con la reacción durante media hora y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que la reacción se completó, la suspensión se filtró mediante embudo de Buchner. El licor madre obtenido se destiló; el residuo se agregó con hielo y se extrajo por acetato de etilo (10 ml×3). La fase de acetato de etilo se combinó y se secó mediante sulfato de magnesio anhidro. El acetato de etilo se eliminó mediante rotación-evaporación para obtener los residuos. Los residuos se purificaron secuencialmente con columna de gel de sílice y el producto final se proporcionó después de la evaporación de los solventes.

- 30 El producto se identificó mediante el espectro de IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR y MS.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporcionan las composiciones que contienen dichos derivados de 3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato y los procedimientos para prepararlos.

35 Las composiciones farmacéuticas de la invención presentan actividades antitumorales, donde dichas composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la fórmula general (I) como ingredientes activos junto con los vehículos convencionales farmacéuticamente aceptables. Dichos vehículos farmacéuticamente aceptables son los conocidos en la técnica previa como excipientes líquidos o sólidos, diluyentes, agentes humectantes, conservantes, agentes enmascaradores del sabor, agentes de coloración, etc.

40 Las composiciones de la invención comprenden uno o más compuestos de dicha fórmula general (I) como ingrediente(s) activo(s). Los compuestos preferidos de la fórmula general (I) se seleccionan del grupo que consiste en:

metil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5- tetrazina-8-carboxilato,

etil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5- tetrazina-8-carboxilato,

propil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5- tetrazina-8-carboxilato,

- 45 butil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato,

1-metil-butil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato,

1-etil-butil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato,

- 1-etil-propil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato,
 1-etil-amil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato,
 1-metil-hexil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato,
 2-metil-hexil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato,
 5 3-metil-hexil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato,
 4-metil-hexil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato,
 5-metil-hexil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato,
 1-metil-heptil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato,
 2-metil-heptil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato,
 10 3-metil-heptil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato,
 4-metil-heptil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato,
 5-metil-heptil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato,
 6-metil-heptil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato,
 amil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato,
 15 n-hexil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato,
 iso-hexil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato,
 ciclohexil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato,
 heptil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato, y
 octil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato.
- 20 Los compuestos más preferidos son n-hexil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato, iso-hexil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato y ciclohexil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato; el compuesto más preferido de todos es n-hexil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato.

25 Además, las composiciones de la invención comprenden uno o más componentes ácidos farmacéuticamente aceptables, donde los excipientes o vehículos ácidos utilizados en la industria farmacéutica se seleccionan de ácido oleico, ácido esteárico, ácido linoléico, ácido fumárico, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido sórbico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido acético y EDTA. Esas sustancias ácidas juegan un papel como estabilizadoras de los compuestos de la fórmula general (I).

30 Asimismo, los inventores de la invención encontraron que la solubilidad y la cantidad transportada de TMZ-8-carboxilato, el ingrediente activo de las composiciones, se mejorará en el medio con la adición de un 0,5% a un 20 % en peso, preferentemente de un 1% a un 10% en peso de alcohol secundario o alcohol terciario farmacéuticamente aceptable, con base en el peso total de la composición. Donde, el alcohol preferido es el alcohol secundario o alcohol terciario C3-C8, como isopropanol, alcohol isobutílico, alcohol isoamílico, alcohol terc-butílico o sus derivados de éster o derivados de éter como triglicérido y éter de poliglicol. Mientras tanto, dichas sustancias pueden utilizarse
 35 como el solubilizante para la composición y diferentes tipos de formulaciones que comprenden derivados de TMZ-8-carboxilato u otras imidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4-onas.

La composición de la invención puede prepararse en cualquiera de las formulaciones farmacéuticamente aceptables. Concretamente, las formulaciones se diseñan sobre la base de los siguientes factores: el efecto deseado, las propiedades de los ingredientes activos, la dosis, la edad, el sexo y el estado de enfermedad de los pacientes. Estas formulaciones incluyen aquellas adecuadas para la administración, incluida la administración oral, inyectable, rectal,
 40 tópica, por ejemplo, comprimido, píldora, polvo dispersable, cápsula, gránulo, emulsión, solución, suspensión, jarabe, supositorio sólido para administración vaginal o rectal, y parche de uso tópico. La preferida es la formulación transdérmica que se administra tópicamente o la formulación administrada oralmente. La formulación más preferida es la formulación transdérmica que se administra tópicamente.

La composición y todas sus formulaciones de la invención pueden prepararse mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica farmacéutica.

De conformidad con la invención, una de las formas de preparación adecuadas para los derivados de 3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato es la preparación oral, que incluye una preparación sólida y líquida, de la cual las preparaciones sólidas administradas oralmente adecuadas incluyen comprimidos, píldoras, polvos dispersables, cápsulas, gránulos, etc. Durante el proceso de preparación de formulaciones sólidas, los derivados de TMZ-8-carboxilato bioagentes pueden mezclarse con nada o mezclarse con al menos uno de los diluyentes inertes, que incluyen carbonato de calcio, almidón, ácido algínico, lactosa, etc., y las sustancias ácidas, como ácido fumárico, ácido tartárico, ácido sórbico, ácido cítrico, etc., pueden agregarse a las formulaciones. Además de los componentes descritos anteriormente, en las formulaciones pueden incluirse otros componentes, como lubricante o estearato de magnesio. Asimismo, los derivados de TMZ-8-carboxilato pueden prepararse en formas de preparación líquida administradas oralmente, incluidas emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, etc. En las preparaciones líquidas anteriores siempre existe un líquido acuoso que comprende un tensioactivo o una parafina líquida como diluyentes inertes. Aparte de los diluyentes inertes, pueden incluirse otros aditivos, por ejemplo, agentes humectantes, agentes de suspensión, como polivinilpirrolidona (PVP), agentes endulzantes, agentes enmascaradores del sabor, saborizantes y conservantes.

Otra forma de formulación farmacéutica adecuada para la administración de derivados de 3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato es el supositorio, que incluye supositorios sólidos para la administración vaginal y rectal. Además de los excipientes convencionales, para lograr el propósito de la liberación sostenida y controlada, dicho supositorio generalmente incluye polímeros biodegradables como ácido poliláctico (PLGA), polianhídrido y poli(anhídrido mezclado) de CPP y SA.

En vista de las buenas propiedades de los derivados de 3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxilato capaces de penetrar la piel, las formulaciones más preferidas para ellos son las formulaciones transdérmicas administradas tópicamente, que incluyen tintura, suspensión, emulsión, ungüento, gel, supositorio, película, parche, etc. Como regla, las formulaciones transdérmicas administradas tópicamente generalmente comprenden excipientes como el medio oleoso, tensioactivos y similares.

Dicho medio oleoso utilizado en las formulaciones transdérmicas administradas tópicamente se selecciona de un grupo que consiste en ácido oleico, miristato de isopropilo (IPM), ácido láurico, cera de abeja, alcohol cetílico, alcohol estearílico, parafina líquida, vaselina, lanolina anhidra, ácido esteárico, aceite de semilla de algodón, aceite de ricino, ácido linolénico, triglicéridos, etc. Dicho tensioactivo utilizado comúnmente se selecciona del grupo que consiste en el fosfolípido de tipo Myrj, tipo Brij, tipo Tween, acacia, tragacanto, glutina, vitamina E TPGS (VE TPGS), etc.

Los parches transdérmicos administrados tópicamente preferidos para el TMZ-8-carboxilato se clasifican en dos grupos: tipo matriz y tipo reservorio. El de tipo matriz puede clasificarse en una única matriz (AM) y una polimatriz (PM). Y el tipo reservorio incluye el sistema de reserva líquida (LRS) y el sistema de reservorio sólido (SRS), que se compone de un adhesivo multicapa (MLA) y una matriz polimérica multicapa (MLM). Básicamente, tanto el tipo matriz como el tipo reservorio de las formulaciones transdérmicas administradas tópicamente de TMZ-8-carboxilatos comprenden de forma sustancial: matrices, materiales poliméricos, reservas de fármacos (a saber, solución o suspensión de fármaco), membrana de tasa moderada, adhesivos sensibles a la presión (PSA) y capa de liberación para proteger a los PSA. A continuación se proporciona una discusión adicional:

Parche de tipo reservorio sólido: la matriz es la microemulsión transparente y estable, y sus formas de formulación, formadas por fase acuosa, fase oleosa y tensioactivos en diferentes proporciones, que se clasifica en parches de reservorio de tipo sólido. Dicho parche de reservorio de tipo sólido puede seleccionar ácido oleico o miristato de isopropilo (IPM) como la fase oleosa, y también se selecciona ácido láurico, cera de abeja, alcohol cetílico, alcohol estearílico, parafina líquida, vaselina, lanolina anhidra, ácido esteárico, aceite de semilla de algodón, aceite de ricino y ácido linolénico como la fase oleosa.

La fase oleosa preferida del parche de reservorio sólido de TMZ-8-carboxilato de la invención es miristato de isopropilo (IPM) o ácido oleico, la fase acuosa preferida es agua y el tensioactivo preferido es VE TPGS y ácido cítrico.

El parche de liberación controlada de tipo reservorio líquido está compuesto por la matriz impermeable de fusión por calentamiento (o llamada matriz), el fármaco líquido, la membrana de tasa moderada, los PSA y la capa de liberación.

La estructura de cada parte del parche de tipo reservorio líquido de TMZ-8-carboxilato de la invención se proporciona de la siguiente forma:

La matriz, es decir, la matriz impermeable, generalmente puede ser los materiales poliméricos sintetizados que tienen una permeabilidad o impermeabilidad, como poliéster, polietileno, cloruro de polivinilo (PVC), cloruro de

5 polivinilideno (PVDC), poliuretano, etc., y materiales poliméricos naturales como el algodón, la lana, etc. La matriz de la invención puede seleccionarse de un grupo que consiste en PVC, nitroglicerina (Transdermal®), polidimetilsiloxano (Nitrodisc®), PVP, alcohol polivinílico (Nitro-Dur® I), complejo de óxido de polietileno, PEG, todos los derivados de PEG, como monometil éter de polietilenglicol o dimetil éter de polietilenglicol, succinato de polietilenglicol (TPGS), VE TPGS, etc. El preferido es polietileno, cloruro de polivinilo, PVDC, poliuretano o algodón.

Preferentemente, la membrana de tasa moderada es la membrana formada por etileno y un copolímero de acetato de vinilo, o las membranas homogéneas, como la membrana de poliuretano y la membrana de diacetato de glicol. El PSA es un bioadhesivo único, preferentemente una goma de polisiloxano sensible a la presión o una goma de poliacrilato sensible a la presión.

10 Los parches de liberación controlada de tipo reservorio de la invención pueden prepararse mediante un proceso que comprende las siguientes etapas: pesar una cantidad adecuada de n-hexil-TMZ-8-carboxilato y pulverizarlo en polvos finos; agregar una fase acuosa como agua, una fase oleosa como ácido oleico, etc., y un tensioactivo como VE TPGS, etc.; mezclarlos bien; a esto agregar el fármaco pulverizado, moler la mezcla en una microemulsión; a
15 continuación agregar la membrana de tasa moderada como la membrana formada por un copolímero de etileno y acetato de vinilo y una cantidad adecuada de PSA, agitar bien, desgasificar mediante la conservación del calor con el uso de un baño de agua y esparcirlos sobre una matriz de polietileno, secar y cortar en piezas pequeñas para obtener el producto objeto de la presente.

Dichos parches de matriz adhesiva única de la invención se preparan mediante un proceso que comprende las siguientes etapas: dispersar el fármaco en los PSA para mediante estos controlar la liberación del fármaco. Las
20 características del sistema de liberación controlada son: cuanto más delgado es el volumen, más simple es el proceso técnico y más fácil es la industrialización. Los auxiliares de la matriz adhesiva de fármaco de la composición de la invención se seleccionan de un grupo que consiste en polímeros naturales o sintéticos, incluido cloruro de polivinilo, poliacrilato, polidimetilsiloxano y polímeros hidrófilos como PVP, alcohol polivinílico, gel de agua hecho con gel (por ejemplo, Prostap®), complejo de PVP y óxido de polietileno, PEG y sus derivados, como monometil éter de
25 polietilenglicol o dimetil éter de polietilenglicol, succinato de polietilenglicol y VE TPGS; el preferido es el poliacrilato.

Habitualmente, dicho TMZ-8-carboxilato se administra a una dosis de 0,1 a 200 mg/kg de peso corporal/día, preferentemente de 1 a 20 mg/kg de peso corporal/día.

Estudio de la solubilidad lipídica, estabilidad y solubilidad para TMZ-8-carboxilato

30 Los estudios mostraron que, en comparación con TMZ, la solubilidad lipídica de los derivados de TMZ-8-carboxilato mejoró de forma significativa. Por ejemplo, si se toma Log P como estándar, Log P para TMZ es -0,66, mientras que Log P para n-hexil-TMZ-8-carboxilato es 2,56. Esto significa que n-hexil-TMZ-8-carboxilato es un fármaco ideal para la administración transdérmica tópica (como el procedimiento para medir Log P, véase *Leo y Hansch, Chemical Reviews 71 No. 6, diciembre 1971 (Partition Coefficients and Their Uses, Leo A., Hansch C. y Elkins D.)*).

35 Los inventores de la invención encontraron que la estabilidad mejoraría enormemente para los derivados de TMZ-8-carboxilato solos o junto con otras imidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4-onas en condiciones ácidas (pH 1 a 6,5) obtenidas mediante la adición de componentes ácidos farmacéuticamente aceptables. Por consiguiente, la estabilidad de los ingredientes activos mejoraría de forma significativa al utilizar los derivados de TMZ-8-carboxilato como ingredientes activos en la formulación líquida como tintura, suspensión, emulsión e inyección, y en formulaciones sólidas como ungüentos, supositorios y películas. Dichas sustancias ácidas incluyen ácido oleico,
40 ácido esteárico, ácido linoleico, ácido fumárico, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido sórbico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido acético, EDTA y similares. Mientras tanto, los inventores de la invención encontraron además que la solubilidad y la cantidad transportada de TMZ-8-carboxilato, el ingrediente activo en la composición, se mejorará en el medio con la adición de un 0,5% a un 20% del alcohol secundario o alcohol terciario farmacéuticamente aceptable como isopropanol, alcohol isobutílico, alcohol isoamílico, alcohol terc-butílico o sus derivados de éster o éter como
45 los triglicéridos y el éter de poliglicol. Por consiguiente, el alcohol secundario o alcohol terciario como isopropanol, alcohol isobutílico, alcohol isoamílico, alcohol terc-butílico, etc. puede utilizarse como el solubilizante en la composición que comprende derivados de TMZ-8-carboxilato y otras imidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4-ona.

Sobre la base de los descubrimientos, la invención proporciona una composición antitumoral que comprende uno o
50 más derivados de TMZ-8-carboxilato, sustancias ácidas farmacéuticamente aceptables, opcionalmente, alcohol secundario o alcohol terciario farmacéuticamente aceptable y sus derivados y excipientes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables. La invención también proporciona diversas preparaciones realizadas con la composición de la invención.

Los siguientes experimentos de acciones farmacéuticas in vitro contra el carcinoma para metil-TMZ-8-carboxilato, butil-TMZ-8-carboxilato y n-hexil-TMZ-8-carboxilato se proporcionarán para ilustrar su eficacia beneficiosa.

Estudio *in vitro* de TMZ-8-carboxilato sobre el efecto de la eliminación de las células tumorales

El experimento se llevó a cabo para metil-TMZ-8-carboxilato, butil-TMZ-8-carboxilato, n-hexil-TMZ-8-carboxilato y ácido de TMZ que se conocían como compuestos activos contra el carcinoma y se utilizó inyección de fluorouracilo (10 ml:0,25 g, comprado a *Xudong Pharmaceutical Co. Ltd*, número de lote 000612) como el fármaco para el control positivo. Las cepas de células cancerígenas utilizadas en los experimentos incluyeron HCT-8 (células de carcinoma de colon humano), A549 (células de carcinoma de pulmón humano), MCF-7 (células de carcinoma de mama humano), Bel7402 (células de carcinoma de hígado humano), BGC-823 (células de carcinoma gástrico humano) y MV3 (células de melanoma humano).

Fármacos y reactivos

Ácido de TMZ en polvo blanco; metil-TMZ-8-carboxilato, butil-TMZ-8-carboxilato y n-hexil-TMZ-8-carboxilato, cristales blancos escamosos, fabricados mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 2; inyección de fluorouracilo (10 ml:0,25 g): como fármaco para el control positivo, fabricado por *Xudong Pharmaceutical Co. Ltd*, cuyo número de lote es 000612; RPMI: producido por GIBCO; suero de ternero: fabricado por *Sijiqing bio-engineer material Co. Ltd, Hangzhou*; y MTT: producido por *Bebco*.

Cepas celulares

Todas las cepas de células cancerígenas de HCT-8, A549, MCF-7, Bel-7402, BGC-823, MV3 y B16 se promovieron y transfirieron del cultivo por el Instituto de Materia Médica *Chinese Academy of Medical Sciences y Peking Union Medical Collage*.

Aparato: instrumento de marcación de enzimas BIORAD 550.

Procedimiento:

Se utilizó el ensayo de reducción de sal de tetrazolio [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil- bromuro de tetrazolio, MTT]. Se recolectaron todas las células de carcinoma bien cultivadas, se prepararon en 1×10^4 /ml de suspensión celular con una solución de cultivo RPMI 1640 que contenía un 10% de suero de ternero y se inocularon en una placa de cultivo de 96 pocillos, con 100 uL por pocillo (que contenía 1.000 células cancerígenas). Después de las 24 horas de cultivo en una incubadora térmica con CO₂ al 5% a una temperatura de 37° C se agregaron los fármacos. Se estableció el grupo de control en blanco y el fármaco para el control positivo fue Fluorouracilo. Los fármacos probados se dividieron en cinco grupos a diferentes concentraciones, cada concentración se probó tres veces paralelamente y se colocó en una incubadora térmica con CO₂ al 5% a una temperatura de 37° C para el cultivo durante cuatro días. La solución de cultivo se desechó y se agregaron 100 uL de una solución de MTT (0,4 mg/ml, preparada con RPMI 1640) por pocillo para continuar con el cultivo durante cuatro horas a una temperatura de 37° C. El sobrenadante se desechó y se agregaron 150 uL de DMSO para disolver gránulos de Fomazan. Después de la agitación leve, el valor de OD se midió con un instrumento de marcación de enzimas BIORAD 550 a una longitud de onda de medición de 540 nm y a una longitud de onda de referencia de 450 nm.

Resultados

A continuación se graficaron los datos de la velocidad de inhibición celular contra la concentración de fármacos para obtener la curva de dosis-reacción, por medio de la cual se calculó la concentración inhibitoria del 50% IC₅₀ (véanse la tabla 1 y la tabla 2).

El resultado (véase la tabla 1) mostró que los intervalos de IC₅₀ para las cepas de células seleccionadas de cuatro fármacos (metil-TMZ-8-carboxilato, butil-TMZ-8-carboxilato, n-hexil-TMZ-8-carboxilato y ácido de TMZ) fueron de 10 a 30 ug/ml y no se observó ninguna diferencia significativa entre estos en la actuación sobre las células.

Resultados para la eliminación de células tumorales mediante el procedimiento MTT

	IC ₅₀				
Cepas celulares	Fluorouracilo	Ácido de TMZ (cont.)	n-hexil-TMZ-8-	metil-TMZ-8-	butil-TMZ-8-carboxilato
MV3	0,427	14,625	8,835	8,827	7,568

MCF-7	0,629	14,911	19,995	17,665	16,558
Bel-7402	0,495	16,957	27,203	25,304	24,368
A549	0,126	>19,5	26,632	27,001	25,336
HCT-8	0,606	18,525	28,644	28,369	27,359
BGC-823	0,722	>19,5	>19,5	>19,5	>19,5

Efecto de la administración tópica de hexil-TMZ-8-carboxilato sobre el crecimiento del melanoma humano xenotrasplantado en ratones atímicos MV3

5 El hexil-TMZ-8-carboxilato se seleccionó como el representante para investigar la influencia de los derivados de TMZ-8-carboxilato sobre el crecimiento del melanoma humano xenotrasplantado en ratones atímicos MV3. El hexil-TMZ-8-carboxilato se disolvió en DMSO para obtener una solución de 50 mg/ml. El melanoma humano se xenotrasplantó a ratones atímicos de BALB/c-nu para permitir su crecimiento. Hasta que el tumor se expandió a un volumen de 100 a 300mm³, todos los animales se dividieron en dos grupos de conformidad con el tamaño del tumor, ocho ratones por grupo.

10 De estos dos grupos, uno fue el grupo de tratamiento en tratamiento terapéutico mediante el esparcimiento de la solución de hexil-TMZ-8-carboxilato; otro fue el grupo de control donde el tumor crece naturalmente.

15 En el grupo de tratamiento, el fármaco se administró mediante el esparcimiento del fármaco en la posición del tumor y el área circundante (2 cm×2 cm) dos veces al día (una vez el sábado y el domingo). Cada vez que la solución se secó, la administración se repitió de 1 a 2 veces. La dosis diaria media de hexil-TMZ-8-carboxilato administrada para un ratón en total fue de aproximadamente 20 mg.

El volumen del tumor en el ratón se midió dos veces a la semana, de forma de observar y registrar su crecimiento dinámicamente. Una vez que el tumor del grupo de control creció a un cierto volumen todos los ratones se sacrificaron, los tumores se extrajeron y se pesaron, y se calculó la velocidad de inhibición de crecimiento. La proliferación tumoral (T/C(%)) se calculó mediante el uso de un volumen relativo de tumor en dos grupos.

20 El volumen del tumor (TV) se calculó mediante la siguiente ecuación:

$$\text{largo} \times \text{ancho}^2 \div 2$$

El volumen de tumor relativo se calculó mediante la siguiente ecuación:

$$V_t/V_o$$

25 en la cual el V_o es el TV medido en el momento en que los animales se criaron en cajas separadas y V_t es el TV medido en cada momento después de ello.

Se utilizó la prueba t para comparar la diferencia estadística entre los dos grupos en muchos índices como el peso tumoral, TV y RTV. La velocidad de proliferación tumoral relativa (T/C(%)) se utilizó como el índice de bioactividad antitumoral, que se calculó de la siguiente forma:

$$30 \quad T/C(\%) = \frac{\text{Grupo de tratamiento (T) RTV} \times 100}{\text{Grupo de control (C) RTV}}$$

Criterios para evaluar los efectos:

35 El efecto se evaluó mediante análisis estadístico. El efecto se consideró como inválido cuando el T/C (%) es mayor de 60 y como eficaz cuando el T/C (%) es igual o menor de 60 y p<0,05.

Los resultados mostraron que el hexil-TMZ-8-carboxilato tuvo efectos de inhibición significativos sobre el crecimiento

de carcinomas en los ratones y fuertes efectos de eliminación sobre las células de carcinoma como el melanoma humano MV3, donde la administración externa de 20 mg de este en un ratón manifestó acciones en la inhibición de los carcinomas injertados. Al final del experimento, en la comparación con el grupo de control, hubo una diferencia estadísticamente significativa en el peso y volumen del tumor. Los resultados pueden observarse en las figuras 1 y 2 y en la tabla 2. La figura 1 muestra el efecto sobre el crecimiento de melanomas humanos mediante el esparcimiento de hexil-TMZ-8-carboxilato y puede observarse que el crecimiento de melanomas humanos en el grupo de tratamiento se inhibió notablemente en comparación con el grupo de control (o grupo de control negativo). La figura 2 son fotos reales de los dos grupos de ratones. La parte superior de la primera figura muestra una foto de los ratones en el grupo de control y la parte inferior muestra una foto de los ratones en el grupo de tratamiento. La parte superior de la segunda figura muestra una foto de la entidad del tumor en el grupo de control y la parte inferior muestra una foto de la entidad del tumor en el grupo de tratamiento. La tabla 2 revela la influencia para el crecimiento tumoral de los ratones que presentan MV3 mediante el esparcimiento de hexil-TMZ-8-carboxilato.

Tabla 2 Influencia mediante el esparcimiento de hexil-TMZ-8-carboxilato sobre los ratones que presentan MV3 (20 mg/ día/ ratón)

Grupos	Número de ratones (n)		Peso corporal (g)		Volumen del tumor (mm ³)		RTV	T/C(%)	Peso del tumor (g)	Velocidad de inhibición (%)
	Prueba inicial	Prueba final	Prueba inicial	Prueba final	Prueba inicial	Prueba final				
Grupo de control negativo	8	8	22,6 ± 1,56	24,8 ± 0,535	106 ± 56,3	2456 ± 960,3	9,35 ± 7,88		2,15 ± 0,86	
Grupo de hexil-TMZ-8-carboxilato	8	8	24,0 ± 1,48	25,6 ± 3,64	115 ± 36	635 ± 545,1*	3,25 ± 1,85	33,7	0,45 ± 0,335	83,2

Nota: *En comparación con los grupos de control, P < 0,05, el peso corporal, el peso del tumor y el volumen del tumor se expresan como X ± SD.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es la curva de crecimiento del tumor, que indica los efectos inhibitorios de n-hexil-TMZ-8-carboxilato sobre el crecimiento de los melanomas humanos.

La figura 2 es la foto real del cuerpo de los ratones del grupo de tratamiento y del grupo de control.

La figura 3 muestra los resultados de la estabilidad de n-hexil-TMZ-8-carboxilato en los alcoholes comunes.

La figura 4 muestra la influencia del valor de pH del medio sobre la estabilidad de n-hexil-TMZ-8-carboxilato.

Mejores formas de realizar la invención

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitar su alcance en ninguna forma.

Ejemplo 1 Preparación de ácido de TMZ (EP0252682) (no de conformidad con la invención)

Se mezcló TMZ (2,577 mmol, 0,5 g) con ácido sulfúrico concentrado (4 ml) con agitación. Se disolvió nitrito de sodio (9,4 mmol, 0,65 g) en 2,6 ml agua y a continuación se vertió en la mezcla mencionada anteriormente sobre un baño de hielo a una temperatura inferior a 15° C para agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante continuó agregándose con 10 g de hielo y enfriamiento durante 1 hora en un baño de hielo. El producto sólido se recolectó mediante filtración y se secó al vacío para proporcionar 0,493 g de ácido de TMZ. El rendimiento fue de un 98,6%.

Ejemplo 2 Preparación de TMZ-8-carboxilato (no de conformidad con la invención)

La mezcla de DMF (2 ml) y THF (3 ml) anhidro se inyectó en un matraz lleno de ácido de TMZ (1 mmol, 0,195 g) preparado de conformidad con el ejemplo 1 y Pybrop (1 mmol, 0,466 g), para su agitación para dejar que el sólido se disuelva completamente, al cual se agregó DMAP (2 mmol, 0,244 g) en condición de baño de hielo. A continuación, se inyectó una cantidad adecuada de mercaptano o alcohol de hidrocarburo anhidro (2,2 mmol) en la mezcla resultante para continuar con la reacción durante media hora y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que la reacción se completó, la suspensión se filtró mediante embudo de Buchner. El licor madre obtenido se destiló; el residuo se agregó con 10 g de hielo y se extrajo por acetato de etilo (10 ml×3). La fase de acetato de etilo se combinó y se secó mediante sulfato de magnesio anhidro. El acetato de etilo se eliminó mediante rotación- evaporación para obtener los residuos. Los residuos se purificaron secuencialmente con columna de gel de sílice y el producto final se proporcionó después de la evaporación de los solventes.

El producto se identificó mediante el espectro de IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR y MS. Los datos típicos se mostraron de la siguiente forma:

1. Metil-TMZ-8-carboxilato

¹H NMR (_{d6}-DMSO/ppm) δ 8.86 (s, 1, H-6), 3.90 (s, 3, CH₃-O), 3.87 (s, 3, CH₃-N)

¹³C NMR (_{d6}-DMSO/ppm) δ 161 (C=O), 139 (C-4), 137 (C-6), 129 (C-9), 126 (C-8), 52.2 (OCH₂), 36.4 (NCH₃)

v_{máx} (KBr): 3489, 2961 (C—H), 1752 (C=O), 1727 (C=O), 1214 (C—O), 1062 (C—O), 828, 556 cm⁻¹

MS:+ES: m/z=232 [M+H]⁺, 214[M+H—H₂O]⁺

2. Etil-TMZ-8-carboxilato

¹H NMR (CDCl₃/ppm) δ 8.45 (s, 1, H-6), 4.52 (q, 2, J=7.1 Hz, CH₂-O), 4.04 (s, 3, CH₃-N), 1.45 (t, 3, J=7.1 Hz, CH₂-CH₃)

¹³C NMR (_{d6}-DMSO/ppm) δ 161 (C=O), 139 (C-4), 137 (C-6), 129 (C-9), 127 (C-8), 60.9 (OCH₂), 36.4 (NCH₃), 14.3 (CH₂CH₃)

v_{máx} (KBr): 3478, 2991 (C—H), 1754 (C=O), 1700 (C=O), 1467 (C—O), 1258 (C—O), 1060 (C—O), 844, 561 cm⁻¹

MS:+ES: m/z=246 [M+H]⁺, 228[M+H—H₂O]⁺

3. Propil-TMZ-8-carboxilato

¹H NMR (CDCl₃/ppm) δ 8.46 (s, 1, H-6), 4.41 (t, 2, J=6.7 Hz, CH₂-O), 4.03 (s, 3, CH₃-N), 1.83 (sexteto, 2, J=7.1 Hz, C—CH₂—C), 1.03 (t, 3, J=7.4 Hz, C—CH₃)

¹³C NMR (CDCl₃/ppm) δ 160 (C=O), 138 (C-4), 136 (C-6), 130 (C-9), 128 (C-8), 67.1 (OCH₂), 36.5 (NCH₃), 21.7 (CH₂CH₃), 8.87 (CH₂CH₃)

v_{máx} (KBr): 3122, 2960 (C—H), 1729 (C=O), 1700(C=O), 1457 (C—O), 1200 (C—O), 1174 (C—O), 1052, 942 cm⁻¹

MS:+ES: m/z=260 [M+H]⁺, 242[M+H—H₂O]⁺

4. Butil-TMZ-8-carboxilato

¹H NMR (CDCl₃/ppm) δ 8.45 (s, 1 H-6), 4.45 (t, 2, J=7.1 Hz, CH₂-O), 4.03 (s, 3, CH₃-N), 1.79 (quinteto, 2, J=7.4 Hz, C—CH₂—C), 1.46 (sexteto, 2, J=7.3 Hz, C—CH₂—CH₃), 0.95 (t, 3, J=7.3 Hz, C—CH₃)

¹³C NMR (_{d6}-DMSO/ppm) δ 161 (C=O), 139 (C-4), 137 (C-6), 129 (C-9), 127 (C-8), 64.5 (OCH₂), 36.4 (NCH₃), 30.3 (OCH₂CH₂), 18.7 (CH₂CH₃), 13.6 (CH₂CH₃)

v_{máx} (KBr): 3156, 2967 (C—H), 1746 (C=O), 1467 (C—O), 1261 (C—O), 1054 (C—O), 823, 561 cm⁻¹

MS:+ES: m/z=274 [M+H]⁺, 256[M+H—H₂O]⁺

5. Amil-TMZ-8-carboxilato

¹H NMR (CDCl₃/ppm) δ 8.46 (s, 1, H-6), 4.45 (t, 2, J=7.0 Hz, CH₂-O), 4.03 (s, 3, CH₃-N), 1.79 (quinteto, 2, J=7.1 Hz, C—CH₂—C), 1.29-1.40 (m, 4, C—(CH₂)₂—CH₃), 0.96 (t, 3, J=6.9 Hz, C—CH₃)

¹³CMR (_{d6}-DMSO/ppm) δ 161 (C=O), 139 (C-4), 137 (C-6), 129 (C-9), 127 (C-8), 64.6 (OCH₂), 36.4 (NCH₃), 30.9

(OCH₂CH₂), 28.2 (O(CH₂)₂CH₂), 22.8 (CH₂CH₃), 14.0 (CH₂CH₃)

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3136, 2967 (C—H), 1736 (C=O), 1459 (C—O), 1231 (C—O), 1154 (C—O), 923, 761 cm⁻¹

MS:+ES: m/z=288 [M+H]⁺, 270[M+H—H₂O]⁺

6. Hexil-TMZ-8-carboxilato

5 ¹H NMR (CDCl₃/ppm) δ 8.49 (s, 1, H-6), 4.45 (t, 2, J=6.9 Hz, CH₂—O), 4.04 (s, 3, CH₃—N), 1.79 (quinteto, 2, J=7.1 Hz, C—CH₂—C), 1.29-1.40 (m, 6, C—(CH₂)₃—CH₃), 0.87 (t, 3, J=6.9 Hz, C—CH₃)

¹³C NMR (d₆-DMSO/ppm) δ 161 (COO), 139 (C-4), 137 (C-6), 129 (C-9), 127 (C-8), 64.8 (OCH₂), 36.4 (NCH₃), 30.9 (OCH₂CH₂), 28.2 (O(CH₂)₂CH₂), 25.1 (CH₂CH₂CH₃), 22.1 (CH₂CH₃), 13.9 (CH₂CH₃)

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3156, 2967 (C—H), 1746 (C=O), 1467 (C—O), 1261 (C—O), 1054 (C—O), 823, 561 cm⁻¹

10 MS:+ES: m/z=302 [M+H]⁺, 284[M+H—H₂O]⁺

7. Heptil-TMZ-8-carboxilato

¹H NMR (CDCl₃/ppm) δ 8.39 (s, 1, H-6), 4.38 (s, 2, CH₂—O), 4.00 (s, 3, CH₃—N), 1.75 (s, 2, C—CH₃—C), 1.19 (s, 8, C—(CH₂)₄—C), 0.83 (s, 3, C—CH₃)

15 ¹³C NMR (d₆-DMSO/ppm) δ 161 (COO), 139 (C-4), 137 (C-6), 129 (C-9), 127 (C-8), 64.8 (OCH₂), 36.4 (NCH₃), 31.1 (OCH₂CH₂), 2×28.4 (OCH₂CH₂(CH₂)₂), 25.3 (CH₂CH₂CH₃), 22.1 (CH₂CH₃), 13.8 (CH₂CH₃)

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3146, 2927 (C—H), 2858 (C—H), 1748 (C=O), 1718 (C=O), 1457 (C—O), 1245 (C—O), 828, 566 cm⁻¹

MS:+ES: m/z=316 [M+H]⁺, 398[M+H—H₂O]⁺

8. Octil-TMZ-8-carboxilato

20 ¹H NMR (CDCl₃/ppm) δ 8.36 (s, 1, H-6), 4.36 (s, 2, CH₂—O), 3.95 (s, 3, CH₃—N), 1.74 (s, 2, C—CH₃—C), 1.19 (s, 10, C—(CH₂)₅—C), 0.78 (s, 3, C—CH₃)

¹³C NMR (d₆-DMSO/ppm) δ 160 (COO), 139 (C-4), 137 (C-6), 129 (C-9), 127 (C-8), 64.8 (OCH₂), 36.4 (NCH₃), 31.2 (OCH₂CH₂), 2×28.6 (OCH₂CH₂(CH₂)₂), 28.2 (O(CH₂)₄CH₂), 25.4 (CH₂CH₂CH₃), 22.1 (CH₂CH₃), 13.9 (CH₂CH₃)

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 2925, 2853, 1758, 1720, 1467, 1255, 838, 556 cm⁻¹

MS:+ES: m/z=330 [M+H]⁺, 312[M+H—H₂O]⁺

25 Ejemplo 3 Estudio de la estabilidad de los derivados de TMZ-8-carboxilato en alcoholes (no de conformidad con la invención)

30 Se pesó n-hexil-TMZ-8-carboxilato con exactitud y se preparó en un 1% de solución mediante la dilución respectiva con metanol, etanol, isopropanol y alcohol terc-butílico. Se tomaron tres soluciones de muestra (20 ml) en cada una de las soluciones anteriores y se colocaron en un frasco volumétrico de vidrio marrón de 50 ml, se sellaron y se mantuvieron a temperatura ambiente. A los 1, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28 y 32 meses después del comienzo, las soluciones se muestrearon y se determinó la concentración de n-hexil-TMZ-8-carboxilato mediante HPLC, para calcular el valor medio de las tres soluciones paralelas y se graficó. Los resultados revelaron que el n-hexil-TMZ-8-carboxilato se descompone rápidamente en metanol y etanol, mientras que se mantiene estable en isopropanol y alcohol terc-butílico. Véase la figura 3.

35 Ejemplo 4 Estudio de estabilidad de TMZ-8-carboxilato en un medio ácido

40 Se pesaron el hidróxido de sodio y el ácido cítrico con exactitud y se diluyeron respectivamente con agua para formar la solución con un valor de pH de 7,5, 7, 6,5, 6 y 5,5. Se pesó el n-hexil-TMZ-8-carboxilato con exactitud y se disolvió en dichas soluciones acuosas con diferentes valores de pH para formar una serie de soluciones al 1% de n-hexil-TMZ-8-carboxilato. Se tomaron tres soluciones de muestra (20 ml) en cada una de las soluciones anteriores y se colocaron en un frasco volumétrico de vidrio marrón de 50 ml, se sellaron y se mantuvieron a temperatura ambiente. A los 1, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28 y 32 meses después del comienzo, las soluciones se muestrearon y se determinó la concentración de n-hexil-TMZ-8-carboxilato mediante HPLC, para calcular el promedio de las tres soluciones paralelas y se graficó. Los resultados revelaron que el n-hexil-TMZ-8-carboxilato se descompone rápidamente en el medio débilmente alcalino (pH7,5) o neutral (pH7), mientras que se mantiene relativamente estable en el medio ácido (pH<7). Véase la figura 4.

Ejemplo 5 Preparación de sistema de tipo reservorio sólido de metil-TMZ-8-carboxilato

5 Se pesaron 3g de metil-TMZ-8-carboxilato, se pulverizaron en un polvo fino y se mezclaron con 20 g de agua, 50 g de ácido oleico, 30 g de VE TPGS y una cantidad adecuada de ácido cítrico para formar la microemulsión mediante molienda. Se agregó una cantidad adecuada de membrana de tasa moderada (copolímero de etileno y acetato de vinilo) y PSA (goma de polisiloxano sensible a la presión). La mezcla resultante se mezcló bien, se desgasificó mediante la conservación del calor con el uso de un baño de agua y se esparció sobre una matriz de polietileno. Se secó y cortó en 50 parches para obtener el producto objeto.

Ejemplo 6 Preparación de sistema de tipo reservorio sólido de propil-TMZ-8-carboxilato

10 El procedimiento de preparación en la presente referido al ejemplo 5 para preparar 50 piezas de parches, donde se reemplazó metil-TMZ-8-carboxilato por propil-TMZ-8-carboxilato como el ingrediente activo.

Ejemplo 7 Preparación de sistema de tipo reservorio sólido de butil-TMZ-8-carboxilato

El procedimiento de preparación en la presente referido al ejemplo 5 para preparar 50 piezas de parches, donde se reemplazó metil-TMZ-8-carboxilato por butil-TMZ-8-carboxilato como el ingrediente activo.

Ejemplo 8 Preparación de sistema de tipo reservorio sólido de heptil-TMZ-8-carboxilato

15 El procedimiento de preparación en la presente referido al ejemplo 5 para preparar 50 piezas de parches, donde se reemplazó metil-TMZ-8-carboxilato por heptil-TMZ-8-carboxilato como el ingrediente activo.

Ejemplo 9 Preparación de sistema de tipo reservorio sólido de n-hexil-TMZ-8-carboxilato

El procedimiento de preparación en la presente referido al ejemplo 5 para preparar 50 piezas de parches, donde se reemplazó metil-TMZ-8-carboxilato por n-hexil-TMZ-8-carboxilato como el ingrediente activo.

Ejemplo 10 Preparación de sistema de tipo reservorio sólido de etil-TMZ-8-carboxilato

20 El procedimiento de preparación en la presente referido al ejemplo 5 para preparar 50 piezas de parches, donde se reemplazó metil-TMZ-8-carboxilato por etil-TMZ-8-carboxilato como el ingrediente activo.

Ejemplo 11 Preparación de parche de amil-TMZ-8-carboxilato

25 El procedimiento de preparación en la presente referido al ejemplo 5 para preparar 50 piezas de parches, donde se reemplazó metil-TMZ-8-carboxilato por amil-TMZ-8-carboxilato como el ingrediente activo.

Ejemplo 12 Preparación de cápsula de butil-TMZ-8-carboxilato (no de conformidad con la invención)

Se molieron 5 mg de butil-TMZ-8-carboxilato en un polvo fino y se colocaron en una cápsula de glutina dura para preparar la cápsula.

Ejemplo 13 Preparación de cápsula de heptil-TMZ-8-carboxilato (no de conformidad con la invención)

30 Se molieron 10 mg de heptil-TMZ-8-carboxilato en un polvo fino y se colocaron en una cápsula de glutina dura para preparar la cápsula.

Ejemplo 14 Preparación de cápsula de octil-TMZ-8-carboxilato (no de conformidad con la invención)

Se molieron 10 mg de octil-TMZ-8-carboxilato en un polvo fino y se colocaron en una cápsula de glutina dura para preparar la cápsula.

35 Ejemplo 15 Preparación de cápsula de una formulación de n-hexil-TMZ-8-carboxilato (no de conformidad con la invención)

n-hexil-TMZ-8-carboxilato	10mg
Lactosa	65mg
Almidón pregelatinizado	25mg

Croscarmelosa de sodio	3mg
Dióxido de silicio coloidal	0,25mg
Estearato de magnesio	0,30mg

5 El n-hexil-TMZ-8-carboxilato, la lactosa, el almidón pregelatinizado y la croscarmelosa de sodio (carboximetil celulosa de sodio entrecruzada) se pasaron respectivamente a través de un filtro de malla 65 para su uso posterior. El n-hexil-TMZ-8-carboxilato se pesó de conformidad con la cantidad descrita en la formulación y se mezcló con otros auxiliares de forma de aumentar las cantidades proporcionalmente. La mezcla se pasó tres veces a través de un filtro de malla 65. El ángulo de reposo se midió como menor de 30°. Después de que se probó el contenido y se determinó la capacidad, las cápsulas se prepararon mediante la carga de la mezcla en cápsulas No. 3.

Ejemplo 16 Preparación de cápsula de octil-TMZ-8-carboxilato (no de conformidad con la invención)

Formulación

Octil-TMZ-8-carboxilato	10mg
Lactosa	65mg
Almidón pregelatinizado	25mg
Croscarmelosa de sodio	3mg
Dióxido de silicio coloidal	0,25mg
Estearato de magnesio	0,30mg

10 El procedimiento de preparación referido al ejemplo 14, donde n-hexil-TMZ-8-carboxilato se reemplazó por octil-TMZ-8-carboxilato como el ingrediente activo. Se obtuvo la cápsula deseada.

Ejemplo 17 Preparación de cápsula de 3-metil-heptil-TMZ-8-carboxilato (no de conformidad con la invención)

Formulación

3-Metil-heptil-TMZ-8-carboxilato	10mg
Lactosa	65mg
Almidón pregelatinizado	25mg
Croscarmelosa de sodio	3mg
Dióxido de silicio coloidal	0,25mg
Estearato de magnesio	0,30mg

El procedimiento de preparación referido al ejemplo 14, donde n-hexil-TMZ-8-carboxilato se reemplazó por 3-metil-heptil-TMZ-8-carboxilato como el ingrediente activo. Se obtuvo la cápsula deseada.

Ejemplo 18 Preparación de parche de 2-etil-amil-TMZ-8-carboxilato

Formulación

2-etil-amil-TMZ-8-carboxilato	3 g
Agua	20 g
Ácido oleico	50 g
VE TPGS	30 g
Ácido cítrico	cantidad adecuada

- 5 Las sustancias anteriores se mezclaron bien para convertirse en una microemulsión, a la cual se agregó una cantidad adecuada de membrana de tasa moderada (copolímero de etileno y acetato de vinilo) y PSA (goma de polisiloxano sensible a la presión). La mezcla resultante se mezcló bien, se desgasificó mediante la conservación del calor con el uso de un baño de agua y se esparció sobre una matriz de polietileno. Se secó y cortó en 50 parches para obtener el producto objeto de la presente.

Ejemplo 19 Preparación de emulsión transdérmica administrada tópicamente de n-hexil-TMZ-8-carboxilato

- 10 Se pulverizaron 3 g de n-hexil-TMZ-8-carboxilato en un polvo fino y se mezclaron con 20 g de agua, 50 g de ácido oleico, 30 g de fosfolípido, una cantidad adecuada de ácido cítrico o ácido sórbico (pH 5,5), vitamina E e isopropanol para preparar una microemulsión. Se puede utilizar directamente o dividirse en 50 porciones y prepararse en 25 parches.

Ejemplo 20 Preparación de emulsión transdérmica administrada tópicamente de n-hexil-TMZ-8-carboxilato

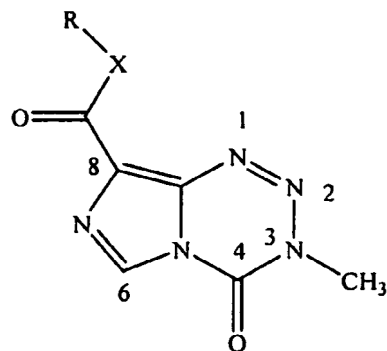
- 15 Se pulverizaron 3 g de n-hexil-TMZ-8-carboxilato en un polvo fino y se mezclaron con 20 g de agua, 35 g de VE TPGS, 45 g de un triglicérido de cadena larga o moderada, una cantidad adecuada de ácido láctico o ácido benzoico (pH 5) e isopropanol para preparar una microemulsión. Se puede utilizar directamente o dividirse en 50 porciones y prepararse en 25 parches.

Ejemplo 21 Preparación de ungüento transdérmico administrado tópicamente de n-hexil-TMZ-8-carboxilato

- 20 Se pulverizaron 3 g de n-hexil-TMZ-8-carboxilato en un polvo fino y se mezclaron con 15 g de agua, 50 g de VE TPGS, 35 g de miristato de isopropilo, una cantidad adecuada de ácido málico o ácido fumárico (pH 6) y alcohol isobutílico para preparar un ungüento. Se puede utilizar directamente o prepararse en una microemulsión y dividirse en 50 porciones y después prepararse en 25 parches.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica con actividad antitumoral que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula I como el ingrediente activo, vehículos convencionales farmacéuticamente aceptables y uno o más componentes ácidos farmacéuticamente aceptables, en la que dicho componente ácido está



I

en la que X es O o S;

R es alquilo C3-C10 sustituido o no sustituido, de cadena lineal o ramificada, cicloalquilo C3-C10, alquenilo C3-C10 de cadena lineal o ramificada, o alquinilo C3-C10 de cadena lineal o ramificada.

y R tiene sustituyente(s), dicho(s) sustituyente(s) es(son) alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, un grupo alquilC1-C6 tio, un grupo alquil(C1-C6)amino, fenilo o fenilo sustituido por halógeno.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que dicha composición puede comprender además uno o más alcoholes terciarios o alcoholes secundarios C3-C8 farmacéuticamente aceptables o sus derivados éster o éter.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o 2, en la que dicho ingrediente activo es para administrarse a los pacientes en una dosis de 0,1 a 200 mg/kg de peso corporal/día.

4. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 3, en la que dicho intervalo de dosis de ingrediente activo es de 1 a 20 mg/kg de peso corporal/día.

5. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en la que dicha composición puede fabricarse en cualquiera de las formas de preparación farmacéuticamente aceptables.

6. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5, en la que dicha composición puede fabricarse en una forma de preparación transdérmica administrada tópicamente o una forma de preparación administrada oralmente.

7. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 6, en la que dicha forma de preparación transdérmica administrada tópicamente es un parche transdérmico tópico.

8. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 7, en la que dicho parche transdérmico tópico es un parche de liberación controlada tipo matriz, un parche de liberación controlada tipo reservorio sólido o un parche de liberación controlada tipo reservorio líquido.

9. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 8, en la que dicho parche transdérmico tópico es un parche de liberación controlada tipo reservorio sólido, en el cual la fase acuosa es agua y la fase oleosa es una o más sustancias seleccionadas de un grupo que consiste en los siguientes: ácido oleico, miristato de isopropilo, ácido láurico, cera de abeja, alcohol cetílico, alcohol estearílico, parafina líquida, vaselina, lanolina anhidra, ácido esteárico, aceite de semilla de algodón, aceite de ricino y ácido linolénico.

10. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9, en la que dicha fase oleosa es ácido oleico o miristato de isopropilo.

11. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 8, en la que dicho parche transdérmico tópico es un parche de liberación controlada tipo reservorio líquido que contiene una matriz impermeable, un fármaco líquido, una membrana de tasa moderada, PSA y una capa de liberación, en la que:

5 la matriz impermeable es una o más sustancias que se seleccionan de un grupo que consiste en los siguientes: polietileno,

PVC, nitroglicerina, polidimetilsiloxano, PVP, alcohol de polivinilo, complejo de óxido de polietileno, polietilenglicol, monometil éter de polietilenglicol o dimetil éter de polietilenglicol, succinato de polietilenglicol

y vitamina E TPGS, lana y algodón;

10 dicha membrana de tasa moderada está seleccionada del grupo que consiste en la membrana de un copolímero de etileno y

acetato de vinilo, membrana de poliuretano o membrana de diacetato de glicol; y

dichos PSA están seleccionan de un grupo que consiste en goma de polisiloxano sensible a la presión o goma de poliacrilato sensible a la presión.

15 **12.** La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 11, en la que dicha matriz es polietileno o PVC.

13. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 8, en la que dicho parche transdérmico administrado tópicamente es el parche de liberación controlada tipo matriz, el auxiliar de matriz adhesiva de fármaco en el parche está seleccionado de un grupo que consiste en PVC, poliacrilato, polidimetilsiloxano, PVP, alcohol de polivinilo, gel de agua hecho con gel, PVP, complejo de PVP y óxido de polietileno, monometil éter de polietilenglicol o dimetil éter de polietilenglicol, succinato de polietilenglicol y VE TPGS.

14. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 13, en la que el auxiliar de la matriz adhesiva de fármaco es poliacrilato.

25 **15.** La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5, en la que dicha forma de preparación es un comprimido, píldora, polvo dispersable, cápsula, gránulo, emulsión, solución, suspensión, jarabe, supositorio sólido para administración vaginal o rectal.

16. Un procedimiento para preparar la composición de la reivindicación 9 que comprende las siguientes etapas:

30 pesar una cantidad adecuada del compuesto de fórmula I como el ingrediente activo y pulverizarlo dando un polvo fino; mezclar bien la fase acuosa, la fase oleosa, el tensioactivo y los vehículos necesarios; a continuación mezclarlos con el polvo de fármaco pulverizado, mezclar y moler la mezcla resultante para preparar una microemulsión; agregar a la mezcla una cantidad adecuada de la membrana de tasa moderada y del adhesivo sensible a la presión, agitar bien; desgasificar mediante la conservación del calor con el uso de un baño de agua y esparcimiento sobre una matriz de polietileno; secar y cortar en piezas pequeñas para proporcionar dicho parche de liberación controlada tipo reservorio sólido.

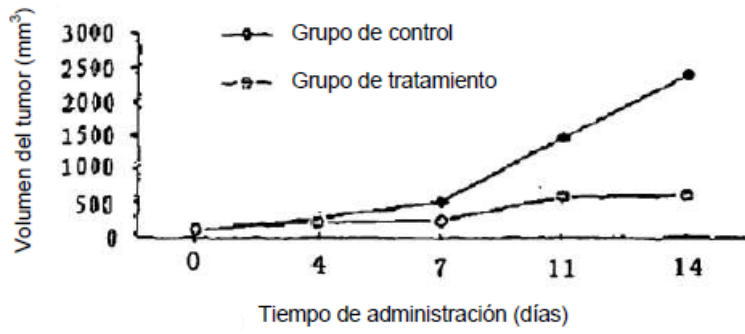


Fig.1

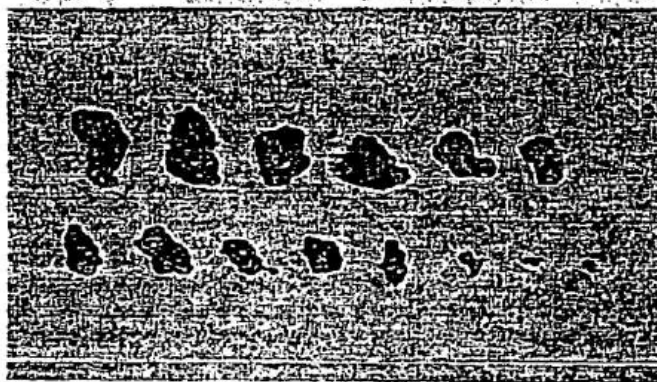
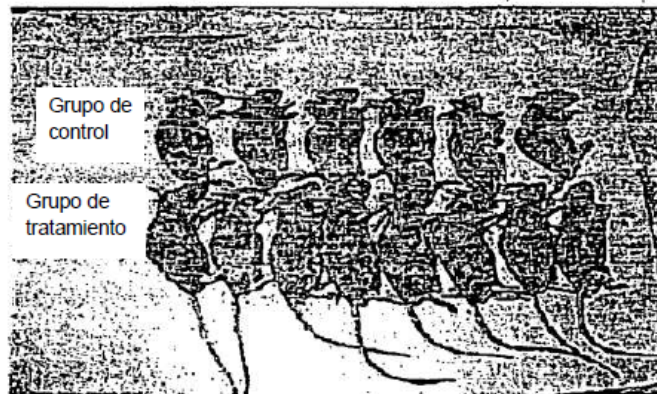


Fig.2

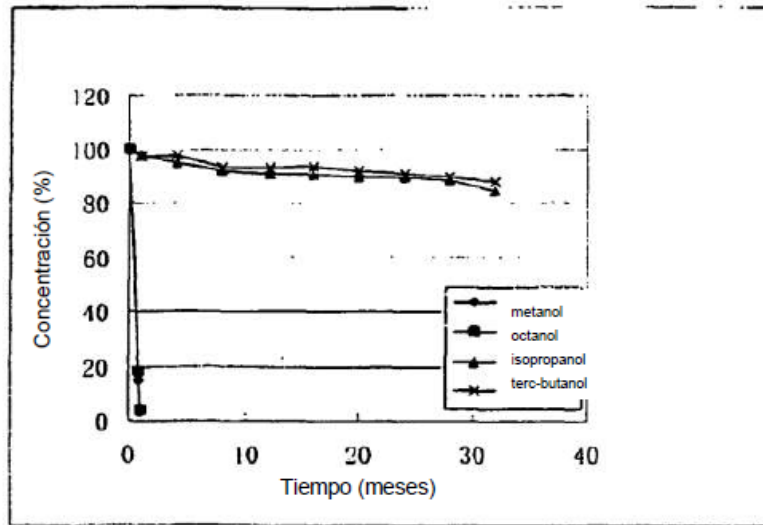


Fig.3

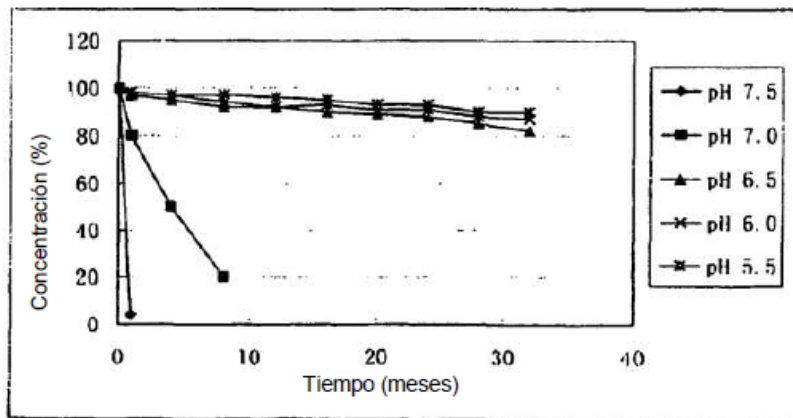


Fig.4