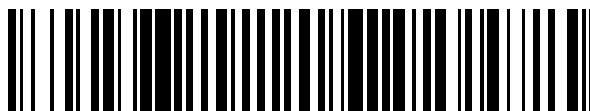


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 285**

51 Int. Cl.:

C07F 9/6512 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2005** **E 05854325 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2013** **EP 1831235**

54 Título: **Fármacos con el pulmón como diana**

30 Prioridad:

16.12.2004 US 637195 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.04.2013

73 Titular/es:

**THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF
CALIFORNIA (100.0%)
Office of Technology Transfer, University of
California, Office of the President, 1111 Franklin
Street, 5th Floor
OAKLAND, CALIFORNIA 94607-5200, US**

72 Inventor/es:

**HOSTETLER, KARL, Y. y
BEADLE, JAMES, R.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 401 285 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

Fármacos con el pulmón como diana

Campo

Los proporcionados en esta memoria son conjugados, composiciones y métodos para direccionar ciertos fármacos hacia el pulmón. Los conjugados proporcionados se usan en métodos para el tratamiento de infecciones del pulmón y cánceres de pulmón. En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en esta memoria son conjugados de fármacos con éteres de glicerol.

Antecedentes

Los fármacos antitumorales y antimicrobianos no se direccionan al órgano de interés cuando se administran oralmente. Por ejemplo, en el cáncer de pulmón y en varias infecciones pulmonares, no ha sido posible direccionar fármacos orales al sitio de la enfermedad. Por ejemplo, se ha identificado cidofovir como un antivírico activo contra la vacuna y contra la viruela (De Clercq, *Clinical Microbiology Reviews*, 14:382-397, 2001 y Baker et al., *Antiviral Res.* 57: 13-23, 2003.) pero no es oralmente activo (Cundy K.C., *Clinical Pharmacokinetics*, 36:127-143, 1999). Sin embargo, los ésteres alcoxialquilo de cidofovir (CDV) eran oralmente activos y varios órdenes de magnitud más activos que CDV *in vitro* contra el virus de la vacuna, el de la viruela de las vacas, el de ectromelia, el de la viruela y el de la viruela de los simios (Kern, E.R., et al., *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 46:991-995, 2002; Buller, R.M, et al., *Virology*, 318:474-481, 2004 y Huggins, J.W., et al., *Antiviral Research*, 53:A66 (104), 2002). Dos de estos compuestos, hexadeciloxipropil-CDV (HDP-CDV) y octadeciloxietil-CDV (ODE-CDV), son en gran medida protectores en varios modelos de ataques letales del *ortopoxvirus* en ratones pero no disminuyen los títulos víricos en el pulmón (Buller, R.M, et al., *Virology*, 318:474-481, 2004 y Quenelle, D.C., et al., *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 48:404-412, 2004). Análogos de alcoxialquilo de cidofovir son sólo débilmente activos para disminuir los títulos víricos en ratones infectados con el virus ectromelia desde 3×10^6 a 10^5 ufp/g (Buller, R.M, et al., *Virology*, 318:474-481, 2004) o no activos en absoluto para disminuir los títulos víricos del pulmón en ratones infectados con virus de viruela de las vacas o de la vacuna (Quenelle, D.C., et al., *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 48:404-412, 2004). Se ha examinado el efecto del tratamiento oral con CDV, HDP-CDV y ODE-CDV sobre la mortalidad a partir de ataques de aerosoles letales con virus ectromelia. Cuatro horas después de la infección, los fármacos se administraron de forma oral durante 5 días. La mortalidad se observó a los 21 días. A los 7 días un subconjunto de animales se sacrificaron y se obtuvieron tejidos para la evaluación de títulos víricos/g de tejido.

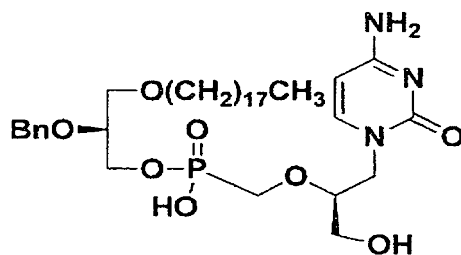
Fármaco	mg/kg	Mortalidad	Título del hígado	Título del bazo	Título del pulmón
CDV Oral	10 x 5 d	100%	3×10^6	3×10^6	3×10^6
HDP-CDV	10 x 5 d	0%	$<10^2$	$<10^2$	5×10^4
ODE-CDV	5 x 5 d	0%	$<10^2$	$<10^2$	3×10^5
<i>Infección por Ectromelia, $2,3 \times 10^{-4}$ ufp por aerosol de pequeñas partículas, ratones A/NCR; títulos en ufp/ml (Adaptado de Buller, et al. (2004) <i>Virology</i>, 318, 474-481)</i>					

Este estudio muestra claramente el problema. Mientras ambos ésteres alcoxialquilo, HDP-CDV y ODE-CDV, impiden la muerte del ataque letal con virus ectromelia, ninguno redujo mucho los títulos víricos de pulmón aunque los títulos víricos en el hígado y en el bazo fueron inferiores al límite de detección. Resultados similares se observaron en los experimentos de ataques de los virus de viruela de las vacas y de la vacuna por Quenelle et al. Los conjugados alcoxialquilo normales de fosfonatos de nucleósido y fosfonatos de nucleósido acíclico no distribuyen cantidades sustanciales de fármaco al pulmón.

Los fármacos orales se absorben normalmente a través del intestino delgado por la vena porta que lleva el fármaco al hígado y en el hígado primero pasa el metabolismo del fármaco que puede ser muy rápido. Muy pequeñas cantidades del fármaco administrado alcanzan el pulmón en el que se encuentra la infección o el cáncer de pulmón. Por consiguiente, existe la necesidad de desarrollar compuestos que direccionen hacia el pulmón los compuestos orales antivíricos, antifúngicos, antibacterianos o antitumorales.

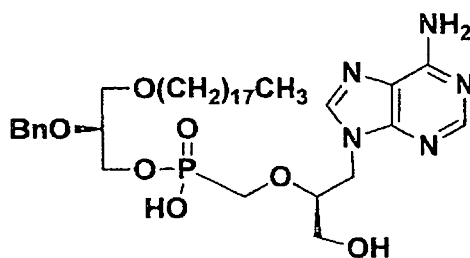
Sumario

En un primer aspecto de la invención se ha proporcionado un compuesto para uso en el tratamiento de infecciones víricas de pulmón, teniendo el compuesto la estructura



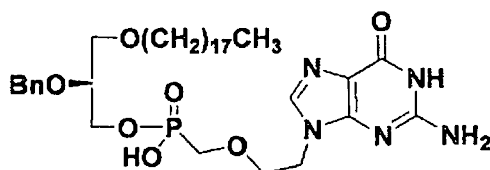
o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

En un segundo aspecto de la invención se ha proporcionado un compuesto que tiene la estructura



5 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

En un tercer aspecto de la invención se ha proporcionado un compuesto que tiene la estructura



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

10 Los compuestos de la invención pueden ser para uso terapéutico; específicamente pueden ser para uso en el tratamiento de una infección vírica de pulmón.

La invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, comprendiendo además la invención un excipiente farmacéutico.

Los compuestos y composiciones de la invención pueden ser para administración oral.

Breve descripción de los dibujos

15 La Figura 1 muestra niveles de pulmón de ODBG-CDV, HDP-CDV y ODE-CDV marcados con ¹⁴C.

La Figura 2 muestra niveles de hígado de ODBG-CDV, HDP-CDV y ODE-CDV marcados con ¹⁴C.

Descripción detallada.

A. Definiciones

20 A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en esta memoria tienen el mismo significado que el que se comprende normalmente por cualquier experto normal de la técnica. En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para un término de esta memoria, los que se dan en esta sección prevalecen a menos que se indique lo contrario.

25 Las formas en singular de “un”, “uno”, “una”, “el” y “la” incluyen las referencias en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Así, por ejemplo, las referencias a una composición para distribuir “un fármaco” incluyen la referencia a uno, dos o más fármacos.

Como se emplea en esta memoria, “fármaco” o “resto de fármaco” es cualquier fármaco u otro agente que se pretende distribuir a una célula o tejido objetivo, tal como células o tejidos de pulmón. El resto del fármaco para uso en esta memoria, incluyen, pero no se limitan a fármacos antivíricos y antimicrobianos, y fármacos antiparásitos o antitumorales.

Como se emplea en esta memoria, “resto enlazante” o “enlazador” se refiere a cualquier resto que conecte el resto del fármaco y el éter de glicerol o un análogo del mismo. El resto enlazante puede ser un enlace covalente o un grupo funcional químico que conecte directamente el resto del fármaco con el éter de glicerol o un análogo del mismo. El resto enlazante puede contener una serie de átomos enlazados de forma covalente y sus sustituyentes.

- 5 Los restos enlazantes se caracterizan por un primer enlace covalente o un grupo funcional químico que conecta el resto del fármaco a un primer extremo del grupo enlazador y un segundo enlace covalente o grupo funcional químico que conecta el segundo extremo del grupo enlazador con el éter de glicerol o a un análogo del mismo.

Como se emplea en esta memoria, “sujeto” es un animal, típicamente un mamífero, incluido el ser humano, como paciente.

- 10 Como se emplea en esta memoria, derivados farmacéuticamente aceptables de un compuesto incluyen sales, ésteres enol-éteres, enol-ésteres, acetales, cetales, ortoésteres, hemiacetales, hemicetales, ácidos, bases, solvatos, hidratos o profármacos de los mismos. Tal derivado puede ser fácilmente preparado por los expertos en esta técnica usando métodos conocidos para tal derivación. Los compuestos producidos pueden ser administrados a animales o a seres humanos sin efectos tóxicos sustanciales y o bien son farmacéuticamente activos o son profármacos. Sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a sales de aminas, tal como pero sin limitarse a N,N'-dibenziletildiamina, cloroprocaína, colina, amoníaco, dietanolamina y otras hidroxialquilaminas, etilendimaina, N-metil-glucamina, procaína, N-bencilfenetilamina, 1-para-clorobencil-2-pirrolidin-1'-ilmetilbenzimidazol, dietilamina y otras alquilaminas, piperazina y tris(hidroximetil)aminometano; sales de metales alcalinos tal como, pero sin limitarse a litio, potasio y sodio, sales de metales alcalinotérreos tal como, pero sin limitarse a calcio y magnesio; sales de metales de transición tal como, pero sin limitarse a cinc; y sales inorgánicas tal como, pero sin limitarse a hidrogenofosfato sódico y fosfato disódico; incluyendo también pero sin limitarse a sales de ácidos minerales tal como, pero sin limitarse a hidroclouros y sulfatos; y sales de ácidos orgánicos tal como, pero sin limitarse a acetatos, lactatos, malatos, tartratos, citratos, ascorbatos, succinatos, butiratos, valeratos, mesilatos y fumaratos. Ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo y cicloalquilo, ésteres de grupos ácidos que incluyen, pero sin limitarse a los ácidos carboxílicos, los ácidos fosfóricos, los ácidos fosfínicos, los ácidos sulfónicos, los ácidos sulfínicos y los ácidos bóricos. Los enol-éteres farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a derivados de fórmula $C=C(OR)$ donde R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo y cicloalquilo. Los enol-ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a derivados de fórmula $C=C(OC(O)R)$ donde R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo y cicloalquilo. Los solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables son complejos de un compuesto con una o más moléculas de disolvente o de agua, o 1 a aproximadamente 100, o 1 a aproximadamente 10, o una a aproximadamente 2, 3 ó 4, moléculas de disolvente o de agua.

- Como se emplea en esta memoria, un profármaco es un compuesto que, después de la administración in vivo, es metabolizado en una o más etapas o procesos o dicho de otra manera transformado en una forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto. Para producir un profármaco, el compuesto farmacéuticamente activo es modificado de manera que el compuesto activo será regenerado por procesos metabólicos. El profármaco puede ser diseñado para alterar la estabilidad metabólica o las características de transporte de un fármaco, para enmascarar los efectos secundarios o la toxicidad, mejorar el sabor de un fármaco o alterar otras características o propiedades de un fármaco. En virtud del conocimiento de los procesos farmacodinámicos y del metabolismo del fármaco in vivo, los expertos en esta técnica, una vez se conoce un compuesto farmacéuticamente activo, pueden diseñar profármacos del compuesto (véase, p. ej., Nogrady (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, Nueva York, páginas 388-392). En otras partes de esta memoria se describen otros profármacos para uso en esta memoria.

- 45 Como se emplea en esta memoria, EC₅₀ se refiere a una dosificación, concentración o cantidad de un compuesto de ensayo particular que obtiene una respuesta dependiente de la dosis del 50% de expresión máxima de una respuesta particular que es inducida, provocada o potenciada por un compuesto de ensayo particular.

- Debe entenderse que los compuestos proporcionados en esta memoria pueden contener centros quirales. Tales centros quirales pueden tener una configuración (R) o (S), o pueden ser una mezcla de las mismas. Así, los compuestos proporcionados en esta memoria pueden ser enantioméricamente puros, o pueden ser mezclas estereómeras o diastereómeras. Como tal, un experto en la técnica admitirá que la administración de un compuesto en su forma (R) es equivalente, para compuestos que experimentan epimerización in vivo, a la administración del compuesto en su forma (S).

- Como se emplea en esta memoria, sustancialmente puro significa suficientemente homogéneo que parezca libre de impurezas fácilmente detectables determinadas por métodos estándar de análisis, tal como cromatografía de capa fina (TLC), electroforesis en gel, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y espectrometría de masas (MS), usados por los expertos en la técnica para evaluar tal pureza, o suficientemente pura tal que la purificación adicional no alteraría de forma detectable las propiedades físicas y químicas, tal como las actividades enzimáticas y biológicas, de la sustancia. Métodos para la purificación de los compuestos para producir compuestos químicamente puros de forma sustancial son conocidos por los expertos en la técnica. Un compuesto químicamente puro de forma sustancial puede, sin embargo, ser una mezcla de estereómeros. En tales casos, una purificación adicional puede incrementar la actividad específica del compuesto. Se entiende que la descripción instantánea incluye todos los

posibles isómeros, así como también sus formas racémica y ópticamente pura. Ópticamente activo (+) y (-), (R)- y (S)-, o isómeros (D)- y (L) pueden ser preparados usando síntonos quirales o reactivos quirales, o resueltos usando técnicas convencionales, como la HPLC de fase inversa. Cuando los compuestos descritos en esta memoria contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique de otra manera, se entiende que los compuestos incluyen isómeros geométricos tanto E como Z. De igual forma, se entiende también que todas las formas tautómeras están incluidas.

Como se emplea en esta memoria, el término "aminoácido" se refiere a α -aminoácidos que son racémicos, o de configuración tanto D como L. La designación "d" que precede a una designación de aminoácido (p. ej., dAla, dSer, dVal, etc) se refiere al isómero D del aminoácido. La designación "dl" que precede a una designación de aminoácido (p. ej., dlPip) se refiere a una mezcla de los isómeros L y D del aminoácido. La configuración de restos de aminoácidos que aparecen en la naturaleza es generalmente L. Cuando no se especifica el resto, es la forma L. Debe comprenderse que los centros quirales de los compuestos proporcionados en esta memoria pueden experimentar epimerización in vivo. Como tal, el experto en la técnica comprenderá que la administración de un compuesto en su forma (R) es equivalente, para compuestos que experimentan epimerización in vivo, a la administración del compuesto en su forma (S).

El término "nucleósido" como se emplea en esta memoria, se refiere a una molécula compuesta de una base heterocíclica y un carbohidrato. Típicamente, un nucleósido está compuesto de una base nitrogenada heterocíclica en enlace N-glicosídico con un azúcar. En la técnica se admite que los nucleósidos incluyen bases naturales (estándar) y bases no naturales bien conocidas en la técnica. Los carbohidratos incluyen los azúcares verdaderos encontrados en nucleósidos naturales o una especie que reemplaza el resto ribofuranosilo o azúcares acíclicos. Las bases nitrogenadas heterocíclicas están localizadas generalmente en la posición 1' de un resto de un azúcar nucleósido. Los nucleósidos contienen generalmente una base y un grupo azúcar. Los nucleósidos pueden estar no modificados o modificados en el azúcar, y/o en el resto base (también se les denomina de forma intercambiable, análogos de nucleósidos, nucleósidos modificados, nucleósidos no naturales, y nucleósidos no estándares; véase por ejemplo, Eckstein *et al.*, publicación internacional PCT n° WO 92/07065 y Usman *et al.*, publicación internacional PCT n° WO 93/15187). En nucleósidos naturales la base heterocíclica es típicamente timina, uracilo, citosina, adenina o guanina. Debe entenderse que el carbohidrato significa el azúcar verdadero encontrado en los nucleósidos naturales o una especie que reemplaza el resto ribofuranosilo o los azúcares acíclicos. En ciertas realizaciones, los azúcares acíclicos contienen 3-6 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, los restos de azúcares acíclicos presentes en el aciclovir ($-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$), ganciclovir ($-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OH}$), y similares. Los nucleósidos naturales tienen la configuración β -D. Debería comprenderse que el término "nucleósido" abarca configuraciones no naturales y especies que reemplazan el azúcar verdadero que carecen de un carbono anomérico. En nucleósidos naturales, la base heterocíclica se une al carbohidrato a través de un enlace carbono-nitrógeno. Debe entenderse que el término "nucleósido" abarca especies en las que la base heterocíclica y el carbohidrato se unen a través de un enlace carbono-carbono (C-nucleósidos).

Como se emplea en esta memoria, la nomenclatura alquilo, alcoxi, carbonilo, etc., se usa como es generalmente comprendida por los expertos en esta técnica.

Como se emplea en esta memoria, las cadenas carbonadas de alquilo, alqueno y alquino, si no se especifica, contiene n de 1 a 20 carbonos, o 1 a 16 carbonos, y son lineales o ramificadas. Las cadenas carbonadas de alqueno de 2 a 20 carbonos, en ciertas realizaciones, contienen 1 a 8 dobles enlaces, y las cadenas carbonadas de alquino de 2 a 16 carbonos, en ciertas realizaciones, contienen 1 a 5 enlaces dobles. Las cadenas carbonadas de alquino de 2 a 20 carbonos, en ciertas realizaciones, contienen 1 a 8 enlaces triples, y las cadenas carbonadas de alquino de 2 a 16 carbonos, en ciertas realizaciones, contienen 1 a 5 enlaces triples. Los grupos ejemplares de alquilo, alqueno y alquino de esta memoria incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, sec-butilo, ter-butilo, isopentilo, neopentilo, ter-pentilo, isohexilo, eteno, propeno, buteno, penteno, acetileno y hexino. Como se emplea en esta memoria, alquilo inferior, alqueno inferior y alquino inferior se refieren a cadenas carbonadas que tienen de aproximadamente 1 o aproximadamente 2 carbonos hasta aproximadamente 6 carbonos. Como se emplea en esta memoria, "alqu(en)(in)ilo" se refiere a un grupo alquilo que contiene al menos un doble enlace y al menos un triple enlace.

Como se emplea en esta memoria, "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo saturado monocíclico o multicíclico, en ciertas realizaciones de 3 a 10 átomos de carbono, en otras realizaciones de 3 a 6 átomos de carbono; cicloalqueno y cicloalquino se refieren a sistemas de anillo monocíclico o multicíclico que incluyen, respectivamente, al menos un doble enlace y al menos un triple enlace. Los grupos cicloalqueno y cicloalquino pueden, en ciertas realizaciones, contener 3 a 10 átomos de carbono, con los grupos cicloalqueno, en realizaciones adicionales, que contienen 4 a 7 átomos de carbono y los grupos cicloalquino, en realizaciones adicionales, que contienen 8 a 10 átomos de carbono. Los sistemas de anillo de los grupos cicloalquilo, cicloalqueno y cicloalquino pueden estar compuestos de un anillo o de dos o más anillos que pueden estar unidos entre sí de una manera condensada, por puentes o conectados en espiral. "Cicloalqu(en)(in)ilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene al menos un doble enlace y al menos un triple enlace.

Como se emplea en esta memoria, "alquilo sustituido," "alqueno sustituido," "alquino sustituido," "cicloalquilo sustituido," "cicloalqueno sustituido," y "cicloalquino sustituido" se refiere a grupos alquilo, alqueno, alquino,

cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo, respectivamente, que están sustituidos con uno o más sustituyentes, en ciertas realizaciones uno a tres o cuatro sustituyentes, donde los sustituyentes son como se define en esta memoria, generalmente seleccionados de Q.

- 5 Como se emplea en esta memoria, "arilo" se refiere a grupos aromáticos monocíclicos o multicíclicos que contienen de 6 a 19 átomos de carbono. Los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a grupos tales como fluorenilo, fluorenilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, naftilo, y naftilo sustituido.

- 10 Como se emplea en esta memoria, "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromáticos monocíclico o multicíclico, en ciertas realizaciones, de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 miembros en donde uno o más, en una realización 1 a 3, de los átomos en el sistema de anillo es un heteroátomo, es decir, un elemento distinto del carbono, que incluye, pero no se limita a nitrógeno, oxígeno o azufre. El grupo heteroarilo puede, opcionalmente, condensarse con un anillo bencénico. Los grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a furilo, imidazolilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, N-metilopirrolilo, quinolinilo e isoquinolinilo.

- 15 Como se emplea en esta memoria, las abreviaturas de cualquier grupo protector, aminoácidos y otros compuestos, a menos que se indique lo contrario, de acuerdo con su uso normal, son abreviaturas reconocidas, o en la Comisión sobre Nomenclatura Bioquímica de la IUPAC-IUB (véase, (1972) Biochem. 11:942-944).

B. Compuestos

- 20 Sin estar limitado por la teoría, en ciertas realizaciones, los conjugados de cidofovir (CDV) muy hidrófobos pueden ser absorbidos por el enterocito, atravesando el sistema linfático del intestino delgado con los quilomicrones ricos en triglicéridos, en lugar de pasar directamente al hígado por la vena porta. Los lípidos linfáticos intestinales (*chile*) drenan por el conducto torácico sucesivamente por la vena subclavia izquierda, vena innominada, vena cava superior, lado derecho del corazón y al pulmón por la arteria pulmonar. El primer tejido alcanzado por los fármacos conjugados con 1-O-octadecil-2-O-benzil-sn-glicerol (ODBG) o 1-O-octadecil-2-O-benzil-sn-glicero-3-fosfato (ODBG-P) será el pulmón.

Fármacos

- 25 Análogos de CDV y otros fosfonatos de nucleósidos acíclicos antivíricos tal como (S)-9-[3-hidroxi-2-(fosfonometoxi)propil]adenina ((S)-HPMPA) y fosfonometoxietilguanina (PMEG) que proporciona niveles superiores del fármaco al pulmón después de la administración oral pueden disminuir los títulos de *poxvirus* y otros virus en el pulmón. La siguiente lista de patentes describe fosfonatos de nucleósido acíclico que son compuestos sujetos en esta memoria cuando se modifican por conjugación con 1-O-octadecil-2-O-benzil-sn-glicerol y otros éteres de glicerol
- 30 descritos en esta memoria.

Identificación del documento	Título	Inventor (primero)
CZ 292199	O-fosfonometil-colina y alquilo-ésteres de los mismos, proceso de su preparación y uso	Holy, A. (agentes antitumorales)
US 6653296 US 6057305	Preparación de análogos de nucleótido enantiomérico anti-retroviral	Holy, A. (tenofovir, PMPA)
US 5977061	Nucleósidos acíclicos como virucidas y supresores de la inmunostimulación	Holy, A. (HPMPDAP)
US 5733896	Preparación de N-(3-fluoro-2-fosfonilometoxipropil)-purinas y N-(3-fluoro-2-fosfonilometoxipropil)-pirimidinas como agentes antivíricos	Holy, A.
CZ 263953	Método de preparación de 9-(S)- y 9-(R, S)-(3-hidroxi-2-fosfonilmetoxipropil)adenina como virucidas	Holy, A.
CZ 263955	Método de preparación de N-[3-hidroxi-2-(fosfonilometoxi)propil]-purinas y N-[3-hidroxi-2-(fosfonilometoxi)propil]-pirimidinas	Holy, A.
CZ 263956	Método de preparación del virucida 9-(S)-(3-hidroxi-2-fosfonilometoxipropil)adenina	Holy, A.
US 5641763 US 5869467	Preparación y ensayo de derivados N-fosfonilometoxi-alquilo de las bases pirimidina y purina con actividad antivírica	Holy, A. (excluye HPMPA, incluye PMEG)

Identificación del documento	Título	Inventor (primero)
US 4808716	Preparación de 9-[fosfonometoxi]alquil]adeninas y su uso como virucidas	Holy, A. (HPMPA)
US 4724233	Uso de fosfonilometoxialquiladeninas en el tratamiento de enfermedades víricas	De Clerq, E.
FR 2539132	Derivados isoméricos de O-fosfono(metilo) de dioles vicinales enantioméricos y racémicos	Holy, A.
WO 2004096286	Preparación de profármacos fosfonato de compuestos antivíricos	Boojamara, C. G.
US 2004023928	Nucleótido de fosfonato y compuestos de tiadiazol para el tratamiento de la viruela	Colacino, J. M.
US 2004023921	Análogos antivíricos de nucleótido de fosfonato	Hong, Z.
WO 2003099294	Mejora en la selectividad del fármaco de tejidos diana para la eficacia terapéutica	Ubasawa, K.
WO 2003090691	Preparación de análogos fosfonato de inhibidores proteasa del VIH y métodos para identificar compuestos terapéuticos anti-VIH	Birkus, G.
WO 2003090690	Preparación de análogos fosfonato de inhibidores proteasa de VIH con propiedades de acumulación celular mejoradas	Arimilli, M. N.
WO 2003050129	Uso de análogo de nucleótido de fosfonato LY582563 para tratar las infecciones por el virus de la hepatitis B	Wise, S. D.
US 2003109498	Agentes antivíricos de 2-amino-6-ariltiopurin-fosfonato para el tratamiento de infecciones por virus resistentes a los fármacos	Yuasa, S.
RU 2187509	Preparación de derivados de 3-azido-3-desoxitimidin-5'-H-fosfonatos como agentes antivíricos	Shirokova, E. A.
WO 2003002580	Preparación de análogos de pirimidina sustituida con fosfonato como agentes antivíricos	Balzarini, J. M. (DAPy)
US 644656 US 5955610 US 6005107 US 6127540	Preparación de nucleótidos de fosfonato antivíricos	Nguyen-Ba, Nghe
WO 2002057288	Preparación de fosfonatos de nucleósidos acíclicos como agentes antivíricos contra el virus de la hepatitis B	Choi, J-R.
WO 2001064693	Preparación de compuestos fosfonato de nucleótidos como agentes antivíricos	Ubasawa, M.
WO 2000029414	Preparación de dialquil-1-aril-1-[(2,4-dioxo-1,3- pirimidin-5-il)amino]metilfosfonatos como agentes antivíricos y antimicrobianos	Tets, V.
WO 9962921	Preparación de derivados de fósforo antivíricos de 4-tio-5-etil-2-desoxiuridina	Alexandrovna, A.

Identificación del documento	Título	Inventor (primero)
US 5886179 US 5656745	Preparación de análogos nucleótidos de éster fosfonato como agentes antivíricos	Arimilli, M. N.
WO 9319075	Preparación de fosfonatos sustituidos con purina como agentes antivíricos	Harnden, M. R.
US 5817647 US 5922696	Derivados fosfonatos insaturados de purinas y pirimidinas	Casara, P.
US 5532225	Preparación de análogos nucleótidos de fosfonato de purina acíclicos como agentes antivíricos	Reist, E. J.
US 5877166	Preparación de análogos nucleótidos 2-aminopurinfosfonato enantioméricamente puros como agentes antivíricos	Reist, E. J.
WO 9842351	Preparación de ácidos fosfónicos de difluoronucleósidos como agentes antivíricos y antineoplásicos	Hertel, L. W.
WO 9838202	Preparación de fosfonatos de nucleósidos como antivíricos	Rosowsky, A.
US 5717095	Preparación de ésteres fosfonatos de nucleósidos cíclicos como virucidas	Arimilli, M. N.
US 5650510 US 5854228	Fosfonometoxialquil-purinas y fosfonometoxialquil-pirimidinas antivíricas y su preparación	Webb, R. R. (PMEG)
US 5840716	Preparación de fosfonatos de nucleótidos acíclicos como virucidas	Ubasawa, M.
US 5798340 US 6225460	Preparación de análogos de nucleótidos virucidas	Bischofberger, N. W.
US 6197775	Preparación de derivados de nucleótidos acíclicos fosfonatos como agentes antivíricos	Ubasawa, M.

Los agentes antimicrobianos contra la tuberculosis pueden ser también conjugados con éteres de glicerol o análogos de los mismos. Tales agentes antimicrobianos incluyen rifampin, rifamicin y etambutol que pueden acoplarse a 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn-glicerol-3-fosfato u otros éteres de glicerol fosfato proporcionados en esta memoria enlazando a uno de sus grupos hidroxilo disponibles. La isoniazida puede acoplarse a 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn-glicerol-3-fosfato u otros éteres de glicerolfosfato descritos en esta memoria usando un enlazador bifuncional tal como ácido 3-hidroxipropanoico. Agentes antivíricos contra infecciones por el virus de la gripe pueden prepararse de forma similar enlazando 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn-glicerol-3-fosfato u otros éteres de glicerolfosfato descritos en esta memoria a un hidroxilo disponible de zanamavir (Relenza®) o a otros fármacos contra la gripe. Otros fármacos contra la gripe incluyen inhibidores de la neuraminidasa, incluidos los descritos en Chand, P. (2005) Expert Opinion on Therapeutic Patents, 15(8), 1009-1025; la patente de EE.UU. nº 6.562.861 (peramivir); y la patente de EE.UU. nº 6.455.571 (A-315675).

Los agentes nucleósidos del cáncer de pulmón pueden también ser derivados. Los compuestos sujetos de los que se informa que son activos contra el cáncer de pulmón de célula pequeña o de célula no pequeña incluyen: 2'-Desoxi-2',2'-difluorocitidina (gemcitabina), (E)-2-desoxi-2-fluorometilen-citidina (FMdC), o 1-(2-desoxi-2-fluoro-4-tio-β-D-arabinosil)citosina (4-tio-FAC). Otros nucleósidos antiproliferativos que no se usan generalmente contra los cánceres de pulmón pueden también llegar a ser activos cuando se derivan con éteres de glicerol que incluyen: arabinósido de citosina (Ara-C, citarabina), arabinosil-guanina (Ara-G), 5-fluoro-uridina, 5-fluoro-desoxiuridina, (R)-desoxicoformicina, y fludarabina.

Los agentes de cáncer de pulmón no nucleósidos pueden ser derivados de forma similar. Topotecan puede acoplarse a 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn-glicerol-3-fosfato u otros éteres de glicerol-fosfato de la invención mediante el acoplamiento del hidroxilo disponible del topotecan. El etopósido puede acoplarse al 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn-glicerol u otros éteres de glicerol descritos en esta memoria por unión al resto fosfato del etopóxido.

C. Composiciones farmacéuticas y formas de dosificación

Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación para uso en los métodos proporcionados en esta memoria contienen un compuesto proporcionado en esta memoria en un excipiente farmacéuticamente aceptable y en cantidades que son útiles en los métodos proporcionados en esta memoria. Tales métodos incluyen el tratamiento de infecciones de pulmón y de cánceres de pulmón.

- 5 Los compuestos proporcionados para uso en esta memoria se formulan en preparaciones farmacéuticas adecuadas tal como soluciones, suspensiones, pastillas, pastillas dispersables, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida o elixires, para administración oral o en soluciones o suspensiones estériles para administración parenteral, así como en la preparación de parches transdérmicos e inhaladores de polvo seco. Típicamente, las formulaciones se preparan usando técnicas y procedimientos bien conocidos en la técnica (véase, p. ej., Ansel
- 10 Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Séptima Edición 1999).

- En las composiciones, la concentración o concentraciones eficaces de un compuesto proporcionado en esta memoria se mezcla o se mezclan con un excipiente o vehículo farmacéutico adecuado. Las concentraciones del compuesto proporcionado en esta memoria en las composiciones son eficaces para la distribución de una cantidad, después de la administración, que trate, impida o mejore uno o más de los síntomas del estado asociado con las
- 15 infecciones del pulmón y los cánceres de pulmón.

- Típicamente, las composiciones se formulan para la administración de una sola dosis. Para formular una composición, la fracción en peso de un compuesto proporcionado en esta memoria se disuelve, se suspende, se dispersa o de otro modo, se mezcla en un vehículo seleccionado a una concentración eficaz tal que el estado tratado sea aliviado o mejorado. Los excipientes o vehículos farmacéuticos adecuados para la administración de los
- 20 compuestos proporcionados en esta memoria incluyen cualquiera de tales excipientes conocidos por los expertos en la técnica que sean adecuados para el modo particular de administración.

- Además, un compuesto proporcionado en esta memoria puede ser formulado como un único ingrediente farmacéuticamente activo en la composición o puede combinarse con otros ingredientes activos. Las suspensiones liposomiales, incluidos liposomas con el tejido como objetivo, pueden ser también adecuadas como excipientes
- 25 farmacéuticamente aceptables. Estos pueden ser preparados de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, las formulaciones de liposomas pueden prepararse como se describe en las patentes de EE.UU. nº. 4.522.811; 5.571.534. En resumen, los liposomas tales como las vesículas multilamelares (MLV's) pueden formarse desecando fosfatidilcolina de huevo y fosfatidilserina de cerebro (relación molar de 7:3) dentro de un matraz. Una solución de un compuesto proporcionado en esta memoria en solución salina tamponada con fosfato
- 30 (PBS) carente de cationes divalentes se añade y el matraz se agita hasta que la película de lípidos se dispersa. Las vesículas resultantes se lavan para eliminar compuesto no encapsulado, se granulan por centrifugación, y después se resuspenden en PBS.

- Un compuesto proporcionado en esta memoria se incluye en el excipiente farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para ejercer el efecto deseado en el paciente tratado. La concentración terapéuticamente eficaz
- 35 puede determinarse empíricamente ensayando un compuesto proporcionado en esta memoria en sistemas *in vitro* e *in vivo* conocidos por alguien experto en la técnica y después se extrapolan desde allí para las dosificaciones en los seres humanos.

- La concentración de un compuesto proporcionado en esta memoria en la composición farmacéutica dependerá de las velocidades de absorción, desactivación y excreción de un compuesto proporcionado en esta memoria, del
- 40 programa de dosificación, y de la cantidad administrada así como de otros factores conocidos por los expertos en la técnica.

- La composición, forma y tipo de las formas de dosificación proporcionadas en esta memoria variarán típicamente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación usada en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener grandes cantidades de uno o más de los ingredientes activos que contendrá la forma de dosificación
- 45 usada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De forma similar, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades más pequeñas de uno o más de los ingredientes activos que contendrá una forma de dosificación oral usada para tratar la misma enfermedad. Estas y otras maneras, en las que las formas específicas de dosificación proporcionadas en esta memoria variarán entre sí, serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Véase, p. ej., Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª ed., Mack Publishing, Easton PA (2000).

- El ingrediente activo puede ser administrado de una vez, o puede ser dividido en un número de dosis más pequeñas para ser administrado a intervalos de tiempo. Se comprende que la dosis exacta y la duración del tratamiento es función de la enfermedad que se trata y puede determinarse empíricamente usando protocolos de ensayo conocidos o por extrapolación a partir de los datos de ensayo *in vitro* o *in vivo*. Debe hacerse notar que los valores de concentraciones y dosis pueden variar también con la gravedad del estado que ha de ser aliviado. Debe
- 55 comprenderse además que para cualquier sujeto particular, los regímenes específicos de dosis deberían ajustarse a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentraciones expuestos en esta memoria son sólo ejemplares y no pretenden limitar el alcance o la práctica de las composiciones proporcionadas en esta memoria.

Así, las concentraciones o las cantidades eficaces de un compuesto proporcionado en esta memoria se mezcla con un excipiente o vehículo farmacéutico adecuado para administración sistémica, tópica o local para formar la composición farmacéutica. Un compuesto proporcionado en esta memoria se incluye en una cantidad eficaz para tratamiento de infecciones de pulmón y cánceres de pulmón.

- 5 Las composiciones se proyectan para ser administradas por una ruta adecuada, incluyendo oralmente, de forma parenteral, rectal, tópica y local. Un compuesto proporcionado en esta memoria se formula y se administra típicamente en formas de dosis unitarias tal como en pastillas, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles y soluciones o suspensiones orales, y en emulsiones de aceite-agua, que contienen cantidades adecuadas del ingrediente activo o formas de múltiples dosis. Las formas de dosis unitarias como se usan en esta memoria se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas para sujetos humanos y animales y envasadas individualmente como se muestra en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada del compuesto terapéuticamente activo suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el excipiente, vehículo o diluyente farmacéutico requerido. Ejemplos de formas de dosis unitarias incluyen ampollas y jeringas y pastillas o cápsulas individualmente envasadas. Las formas de dosis unitarias pueden ser administradas en fracciones o en múltiplos de las mismas. Una forma de múltiples dosis es una pluralidad de formas de dosificación unitaria idénticas envasada en un único recipiente para ser administrada en forma de dosis unitarias segregadas. Ejemplos de formas de dosis múltiples incluyen viales, frascos de pastillas o cápsulas o frascos de pintas (1 pinta, 0,5679 litros) o galones (1 galón, 4,5434 litros). En consecuencia, la forma de múltiples dosis es una unidad de dosis múltiple que no están segregadas en el envase.
- 10
- 15
- 20 Las composiciones exentas de lactosa proporcionadas en esta memoria pueden contener excipientes que son bien conocidos en la técnica y que se listan, por ejemplo, en la Farmacopea de los EE.UU. (USP) 25-NF20 (2002). En general, las composiciones exentas de lactosa contienen ingredientes activos, un ligante/carga, y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación exentas de lactosa particulares contienen ingredientes activos, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, y estearato de magnesio.
- 25

Adicionalmente se proporcionan composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (p. ej., un 5%) se acepta ampliamente en la técnica farmacéutica como un medio de simular el almacenamiento a largo plazo para determinar características tales como duración en almacenamiento o estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Véase, p. ej., Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2ª Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pág. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Así, el efecto del agua sobre una formulación puede tener un gran significado ya que la condensación y/o la humedad se encuentran normalmente durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, expedición y uso de las formulaciones.

- 30
- 35 Las composiciones farmacéuticas anhidras y las formas de dosificación proporcionadas en esta memoria pueden ser preparadas usando ingredientes anhidros o que contengan poca humedad y condiciones de baja condensación o baja humedad.

Una composición farmacéutica anhidra debería ser preparada y almacenada de manera que se mantuviera su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan preferiblemente usando materiales conocidos para impedir la exposición al agua de manera que puedan ser incluidos en kits de formulación adecuados. Ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitarias (p. ej., viales), envases de burbujas y envases en tiras sellados herméticamente.

a. Composiciones para administración oral

- 45 Las formas orales de dosificación farmacéutica son sólidas, geles o líquidos. Las formas de dosificación sólidas son pastillas, cápsulas, gránulos, y polvos en masa. Los tipos de pastillas orales incluyen comprimidos, grageas masticables y pastillas que pueden ser con envoltura entérica, envueltas con azúcar o envueltas con película. Las cápsulas pueden ser cápsulas de gelatina dura o blanda, cuyos gránulos y polvos pueden ser proporcionados en forma no efervescente o efervescente con la combinación de otros ingredientes conocidos por los expertos en la técnica. Tales formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos, y pueden ser preparadas por métodos de farmacia bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase, en general, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20ª ed., Mack Publishing, Easton PA (2000).
- 50

En ciertas realizaciones, las formulaciones son formas de dosificación sólidas, preferiblemente cápsulas o pastillas. Las pastillas, píldoras, cápsulas, grageas sublinguales y similares pueden contener cualquiera de los ingredientes siguientes o compuestos de una naturaleza similar: un agente ligante, una carga, un diluyente, un disgregante, un lubricante, un mejorador de la fluidez, un agente endulzante, y un agente aromatizante. Ejemplos de excipientes que pueden usarse en las formas de dosificación orales proporcionadas en esta memoria incluyen, pero no se limitan a ligantes, cargas, disgregantes, y lubricantes. Ligantes adecuados para uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a almidón de maíz, almidón de patata u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas como acacia, alginato sódico, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto pulverizado,

- 55

goma guar, celulosa y sus derivados (p. ej., etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (p. ej., n.º 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina, y mezclas de las mismas.

- 5 Formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no se limitan a materiales sólidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponibles de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), y mezclas de los mismos. Un ligante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica vendido como AVICEL RC-581. Excipientes o aditivos adecuados anhidros o de bajo contenido en humedad incluyen AVICEL-PH-103 y Almidón 1500 LM.

- 10 Ejemplos de cargas adecuadas para uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación descritas en esta memoria incluyen, pero no se limitan a talco, carbonato cálcico (p. ej., gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. El ligante o carga en las composiciones farmacéuticas de esta memoria está presente típicamente en de aproximadamente 50 a aproximadamente 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

- 15 En las composiciones proporcionadas en esta memoria se usan disgregantes para proporcionar pastillas que se disgreguen cuando se expongan a un entorno acuoso. Las pastillas que contienen demasiado disgregante pueden disgregarse en almacenamiento, mientras que las que contienen demasiado poco puede que no se disgreguen a la velocidad deseada o bajo las condiciones deseadas. Así, una cantidad suficiente de disgregante que no sea ni demasiado grande ni demasiado pequeña para alterar desfavorablemente la liberación de los ingredientes activos
20 debería usarse para formar formas sólidas de dosificación oral proporcionadas en esta memoria. La cantidad de disgregante usada varía en base al tipo de formulación y es fácilmente diferenciable de las normalmente usadas en la técnica. Típicas composiciones farmacéuticas contienen de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 por ciento en peso de disgregante, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso de disgregante.

- 25 Los disgregantes que pueden ser usados en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en esta memoria incluyen, pero no se limitan a agar-agar, ácido algínico, carbonato cálcico, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilin potásico, glicolato sódico de almidón, almidón de patata o de tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otros alginas, otras celulosas, gomas y mezclas de los mismos..

- 30 En las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en esta memoria pueden usarse lubricantes que incluyen, pero no se limitan a estearato cálcico, estearato magnésico, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato sódico, talco, aceite vegetal hidrogenado (p. ej., aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de soja), estearato de cinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar y mezclas
35 de los mismos. Lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloid (AEROSIL®200, manufacturado por W.R. Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializada por Degussa Co. de Plano, TX), CAB-O-SIL (un producto pirógeno de dióxido de silicio vendido por Cabot Co. de Boston, MA), y mezclas de los mismos. Si se usan en lo más mínimo, los lubricantes son usados típicamente en cantidades menores que aproximadamente 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación en las que se han incorporado.
40

- Si se desea una administración oral, un compuesto proporcionado en esta memoria puede ser proporcionado en una composición que se formula como pastillas con envoltura entérica, pastillas revestidas con azúcares, pastillas revestidas con una película o pastillas de múltiples compresiones. Las pastillas con revestimiento entérico protegen el ingrediente activo del entorno ácido del estómago. Las pastillas revestidas con azúcares son pastillas
45 comprimidas a las que se aplican diferentes capas de sustancias farmacéuticamente aceptables. Las pastillas revestidas con película son pastillas comprimidas que han sido revestidas con un polímero u otro revestimiento adecuado. Las pastillas comprimidas múltiples son pastillas comprimidas fabricadas con más de un ciclo de compresión utilizando las sustancias farmacéuticamente aceptables anteriormente mencionadas. Los agentes colorantes pueden también usarse en las formas anteriores de dosificación. En las pastillas comprimidas, revestidas
50 con azúcar, y en las pastillas con múltiples compresiones, masticables se usan agentes aromatizantes y endulzantes. Los agentes aromatizantes y endulzantes son especialmente útiles en la formación de pastillas masticables y grageas. La composición puede formularse también en combinación con un antiácido u otro ingrediente de ese tipo.

- 55 Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además de un material del tipo anterior, un excipiente líquido tal como un ácido graso. En una cápsula de gelatina, la solución o suspensión que contiene un compuesto proporcionado en esta memoria, en por ejemplo, carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos, es preferiblemente encapsulado en la cápsula. Tales soluciones, y la preparación y encapsulado del mismo, se describen en las patentes de EE.UU. n.º 4.328.245; 4.409.239; y 4.410.545.

El ingrediente activo puede mezclarse también con otros materiales activos que no perjudiquen la acción deseada, o con materiales que suplementen la acción deseada, tal como antiácidos, bloqueadores del H₂, y diuréticos. Pueden incluirse concentraciones mayores, hasta aproximadamente 98 % en peso de ingrediente activo.

5 Las formas líquidas de dosificación oral incluyen soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes. Las soluciones acuosas incluyen, por ejemplo, elixires y jarabes. Los elixires son preparaciones hidroalcohólicas transparentes y endulzadas. Los excipientes farmacéuticamente aceptables usados en elixires incluyen disolventes. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y pueden contener un conservante.

10 Una emulsión es un sistema de dos fases en el que un líquido está dispersado en forma de pequeños glóbulos en el seno de otro líquido. Los excipientes farmacéuticamente aceptables usados en emulsiones son líquidos no acuosos, agentes emulsionantes, y conservantes. Las suspensiones usan agentes de suspensión y conservantes farmacéuticamente aceptables. Sustancias farmacéuticamente aceptables usadas en gránulos no efervescentes, para ser reconstituidas en una forma líquida de dosificación oral, incluyen diluyentes, endulzantes y agentes humectantes. Las sustancias farmacéuticamente aceptables usadas en gránulos efervescentes, para ser reconstituidas en una forma líquida de dosificación oral, incluyen ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono. Agentes de coloración y aromatizantes se usan en todas las formas de dosificación anteriores.

20 Los disolventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Ejemplos de conservantes incluyen glicerina, metilparaben y propilparaben, ácido benzoico, benzoato sódico y alcohol. Ejemplos de líquidos no acuosos utilizados en emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Ejemplos de agentes emulsionantes incluyen gelatina, acacia, tragacanto, bentonita, y tensioactivos tal como monooleato de polioxietilensorbitan. Agentes de suspensión incluyen carboximetilcelulosa sódica, pectina, tragacanto, Veegum y acacia.

25 Los diluyentes incluyen lactosa y sacarosa. Los agentes endulzantes incluyen sacarosa, jarabes, glicerina y agentes endulzantes artificiales tal como sacarina. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitan, monolaurato de dietilenglicol y polioxietilen-lauril-éter. Agregados orgánicos incluyen ácido cítrico y tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono incluyen bicarbonato sódico y carbonato sódico. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los colorantes FD y C solubles en agua con certificado aprobado, y mezclas de los mismos. Los agentes aromatizantes incluyen aromas naturales extraídos de las plantas tal como las frutas, y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación de gusto agradable.

30 Las composiciones farmacéuticas que contienen ingredientes activos en forma micelar pueden ser preparadas como se describe en la patente de EE.UU. n° 6.350.458. Tales composiciones farmacéuticas son particularmente eficaces en aplicaciones orales, nasales y bucales.

35 En ciertas realizaciones, las formulaciones incluyen, pero no se limitan a ellos que contienen un compuesto proporcionado en esta memoria, un mono- o poli-alquiniolglicol dialquilado, que incluye, pero sin limitarse a ellos, 1,2-dimetoximetano, *diglyme*, *triglyme*, *tetraglyme*, dimetiléter de polietilenglicol-350, dimetiléter de polietilenglicol-550, dimetiléter de polietilenglicol-750 en donde 350, 550 y 750 se refieren al peso molecular medio aproximado del polietilenglicol, y uno o más antioxidantes, tal como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxycumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, ácido tiodipropiónico y sus ésteres, y ditiocarbamatos.

40 Otras formulaciones incluyen, pero sin limitarse a ellas, soluciones alcohólicas acuosas que incluyen un acetal farmacéuticamente aceptable. Alcoholes usados en estas formulaciones son cualquiera de los disolventes miscibles en agua farmacéuticamente aceptables que tienen uno o más grupos hidroxilo, que incluyen, pero no se limitan a propilenglicol y etanol. Los acetales incluyen, pero no se limitan a di(alquilo inferior)acetales de aldehídos de alquilo inferior- tal como dietilacetal-acetaldehído.

45 b. Forma de dosificación con liberación controlada

Los ingredientes activos proporcionados en esta memoria pueden ser administrados por medios de liberación controlada o por dispositivos de liberación que son bien conocidos por los expertos normales en la técnica. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a los descritos en las patentes de EE.UU. n° 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; y 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556, y 5.733.566, cada una de las cuales se incorpora en esta memoria como referencia. Tales formas de dosificación pueden ser usadas para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidropilometilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, revestimientos multicapas, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de las mismas para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos normales en la técnica, incluidas las descritas en esta memoria, pueden seleccionarse fácilmente para usar con los ingredientes activos proporcionados en esta memoria.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen el objetivo común de mejorar la terapia del fármaco frente a la que se lograría por su contraparte no controlada. Idealmente, el uso de una preparación de

liberación controlada diseñada de forma óptima en tratamiento médico se caracteriza por un mínimo de sustancia fármaco que es empleada para curar o controlar el estado en una mínima cantidad de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen una actividad más amplia del fármaco, frecuencia de dosificación reducida, y una aumentada conformidad del paciente. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para afectar el tiempo de comienzo de la acción u otras características, tal como niveles del fármaco en sangre, y así pueden afectar la aparición de efectos secundarios (p. ej., adversos).

Las formulaciones de liberación más controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que produce puntualmente el efecto terapéutico deseado, y gradual y continuamente la liberación de otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico a lo largo de un período de tiempo ampliado. Para mantener este nivel de fármaco constante en el cuerpo, el fármaco debe ser liberado desde la forma de dosificación a un ritmo que reemplazará la cantidad de fármaco que es metabolizado y excretado del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo puede ser estimulada por varios estados que incluyen, pero no se limitan a pH, temperatura, enzimas, agua, u otros estados fisiológicos o compuestos.

En ciertas realizaciones, el agente puede ser administrado usando infusión intravenosa, una bomba osmótica implantable, un parche transdérmico, liposomas, u otros modos de administración. En una realización, puede usarse una bomba (véase, Sefton, CRC Crit. Ref Biomed Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989). En otra realización, pueden usarse materiales poliméricos. Todavía en otra realización, puede colocarse un sistema de liberación controlada en las proximidades del objetivo terapéutico es decir, que requiera por ello sólo una fracción de la dosis sistémica (véase, p. ej., Goodson, Medical Applications of Controlled Release, vol. 2, pág. 115-138 (1984).

Preferiblemente, un dispositivo de liberación controlada se introduce en un sujeto en las proximidades del sitio de activación inmune inapropiada o de un tumor. Otros sistemas de liberación controlada se discuten en la revisión de Langer (Science 249:1527-1533 (1990). El ingrediente activo puede ser dispersado en una matriz sólida interna, p. ej., polimetilmetacrilato, polibutylmetacrilato, poli(cloruro de vinilo) con plastificante o sin plastificante, nilón con plastificante, poli(tereftalato de etileno) con plastificante, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxano, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos tal como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, poli(alcohol vinílico) reticulado y poli(acetato de vinilo), parcialmente hidrolizado, reticulado que está rodeado por una membrana polimérica externa, p. ej., polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, poli(dimetilsiloxanos), caucho neopreno, polietileno clorado, poli(cloruro de vinilo), copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, con cloruro de vinilideno, con etileno y con propileno, ionómero de poli(tereftalato de etileno), cauchos de epiclorhidrina-caucho de butilo, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en fluidos corporales. El ingrediente activo se difunde entonces a través de la membrana polimérica externa en una etapa que controla la velocidad de liberación. El porcentaje de ingrediente activo contenido en tales composiciones parenterales depende en gran medida de la naturaleza específica del mismo, así como de las necesidades del sujeto.

c. Administración parenteral

La administración parenteral, generalmente caracterizado por como inyección, bien de forma subcutánea, intramuscular o intravenosa, se contempla también en esta memoria. Los inyectables pueden ser preparados en formas convencionales, bien como soluciones o suspensiones líquidas, bien como formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en líquido antes de una inyección, o como emulsiones. Los excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol, o etanol. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas que han de ser administradas pueden contener también cantidades minoritarias de sustancias auxiliares no tóxicas tal como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tampones del pH, estabilizantes, mejoradores de la solubilidad, y otros agentes tales como por ejemplo, acetato sódico, monolaurato de sorbitan, oleato de trietanolamina y ciclodextrinas.

La administración parenteral de las composiciones incluye administraciones intravenosa, subcutánea e intramuscular. Las preparaciones para administración parenteral incluyen soluciones estériles listas para inyectar, productos solubles desecados estériles, tal como polvos liofilizados, listos para ser combinados con un disolvente justo antes de usar, incluyendo pastillas hipodérmicas, suspensiones estériles listas para inyectar, productos insolubles desecados estériles listos para ser combinados con un vehículo antes de su uso y emulsiones estériles. Las soluciones pueden ser bien acuosas o no acuosas.

Si se administra de forma intravenosa, los excipientes adecuados incluyen solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS), y soluciones que contienen agentes espesantes y solubilizantes, tal como glucosa, polietilenglicol, y polipropilenglicol y mezclas de los mismos.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables usados en preparaciones parenterales incluyen vehículos acuosos, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, agentes isotónicos, tampones, antioxidantes, anestésicos locales,

agentes de suspensión y dispersantes, agentes emulsionantes, agentes secuestrantes o quelantes y otras sustancias farmacéuticamente aceptables.

- 5 Ejemplos de vehículos acuosos incluyen Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringers, Inyección de Dextrosa Isotónica, Inyección de Agua Estéril, Inyección de Ringers de Dextrosa y Lactato. Vehículos parenterales no acuosos incluyen aceites fijos de origen vegetal, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo, y aceite de cacahuete. Los agentes antimicrobianos en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas deben añadirse a preparaciones parenterales envasadas en recipientes de dosis múltiples que incluyen fenoles o cresoles, volátiles (*mercurials*), alcohol bencílico, clorobutanol, ésteres metílico y propílico del ácido p-hidroxibenzoico, timerosal, cloruro de benzalconio y cloruro de benzetonio. Los agentes isotónicos incluyen cloruro de sodio y dextrosa. Los tampones incluyen fosfato y citrato. Los antioxidantes incluyen bisulfato sódico. Los anestésicos locales incluyen hidrocloreto de procaína. Los agentes de suspensión y dispersantes incluyen carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Agentes emulsionantes incluyen Polysorbate 80 (TWEEN® 80). Un agente secuestrante o quelante de iones metálicos incluyen AEDT. Los excipientes farmacéuticos también incluyen alcohol etílico, polietilenglicol y propilenglicol para vehículos miscibles en agua e hidróxido sódico, ácido hidrocórico, ácido cítrico, o ácido láctico para ajuste del pH.

La concentración de un compuesto proporcionado en esta memoria se ajusta de manera que una inyección proporciona una cantidad eficaz para producir el efecto farmacológico deseado. La dosis exacta depende de la edad, peso y estado del paciente o animal como se conoce en la técnica.

- 20 Las preparaciones parenterales de dosis unitarias se envasan en una ampolla, un vial o una jeringa con una aguja. Todas las preparaciones para administración parenteral deben ser estériles, como se conoce y se pone en práctica en la técnica.

De forma ilustrativa, la infusión intravenosa o intraarterial de una solución acuosa estéril que contiene un ingrediente activo es un modo efectivo de administración. Otra realización es una solución o suspensión acuosa u oleosa estéril que contiene un material activo inyectado como sea necesario para producir el efecto farmacológico deseado.

- 25 Los inyectables se diseñan para administración local y sistémica. Típicamente, la dosis terapéuticamente eficaz se formula para contener una concentración de al menos aproximadamente 0,1 % peso/peso hasta aproximadamente 90 % peso/peso o más, preferiblemente más que 1 % peso/peso de un compuesto proporcionado en esta memoria para el tejido (o tejidos) tratado (tratados). El ingrediente activo puede ser administrado de una vez, o puede ser dividido en un número de dosis más pequeñas que han de ser administradas a intervalos de tiempo. Se comprenderá que la dosis exacta y durante del tratamiento es función del tejido que ha de ser tratado y puede determinarse empíricamente usando protocolos de ensayo conocidos o por extrapolación de los datos de ensayo in vivo o in vitro. Debe hacerse notar que los valores de las concentraciones y de las dosis pueden también variar con la edad del individuo tratado. Debe comprenderse además que para cualquier sujeto particular, los regímenes específicos de dosis deberían ajustarse a lo largo del tiempo de acuerdo con las necesidades individuales y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones, y que los intervalos de concentraciones expuestos en esta memoria son sólo ejemplares y no se pretende limitar el alcance o la práctica de las formulaciones reivindicadas.

- 40 Un compuesto proporcionado en esta memoria puede ser suspendido en forma micronizada u otra adecuada o puede ser derivado para producir un producto activo más soluble o para producir un profármaco. La forma de la mezcla resultante depende de un cierto número de factores, que incluyen el modo proyectado de administración y la solubilidad de un compuesto proporcionado en esta memoria en el excipiente o vehículo seleccionado. La concentración eficaz es suficiente para mejorar los síntomas del estado y puede determinarse empíricamente.

d. Polvos liofilizados

- 45 Los polvos liofilizados son también de interés en esta memoria, los cuales pueden ser reconstituidos para su administración como soluciones, emulsiones y otras mezclas. También pueden ser reconstituidos y formulados como sólidos o geles.

- 50 El polvo liofilizado estéril se prepara disolviendo el ingrediente activo, o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable, en un disolvente adecuado. El disolvente puede contener un excipiente que mejora la estabilidad u otro componente farmacológico del polvo o de la solución reconstituida, preparada a partir del polvo. Los excipientes que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a dextrosa, sorbital, fructosa, jarabe de maíz, xilitol, glicerina, glucosa, sacarosa u otro agente adecuado. El disolvente puede contener también un tampón, tal como citrato, fosfato sódico o potásico u otro tampón conocido por los expertos en la técnica, típicamente, a un pH aproximadamente neutro. La posterior filtración estéril de la solución seguida por la liofilización en condiciones estándar conocidas por los expertos en la técnica proporciona la formulación deseada. Generalmente, la solución resultante será repartida en viales para su liofilización. Cada vial contendrá una sola dosis (10-500 mg, preferiblemente 100-300 mg) o dosis múltiples de un compuesto proporcionado en esta memoria. El polvo liofilizado puede ser almacenado en condiciones apropiadas, tal como a aproximadamente 4 °C a temperatura ambiente.

La reconstitución de este polvo liofilizado con agua para la inyección proporciona una formulación para uso en administración parenteral. Para la reconstitución, se añaden aproximadamente 1-50 mg, preferiblemente 5-35 mg, más preferiblemente aproximadamente 9-30 mg de polvo liofilizado, por cada ml de agua estéril u otro excipiente adecuado. La cantidad exacta depende del compuesto seleccionado. Tal cantidad puede determinarse empíricamente.

e. Administración tópica

Las mezclas tópicas se prepararon como se describe para administración local y sistémica. La mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión o algo similar y se formulan como cremas, geles, pomadas, emulsiones, soluciones, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, aerosoles, riegos, pulverizaciones, supositorios, vendajes, parches térmicos o cualquier otra formulación adecuada para su administración tópica.

Los compuestos proporcionados en esta memoria pueden ser formulados para aplicación local o tópica, como para aplicación tópica a la piel y a las membranas mucosas, en forma de geles, cremas y lociones. La administración tópica se contempla para la distribución transdérmica y también para la administración a la mucosa, o en terapias de inhalación.

g. Artículos de manufactura

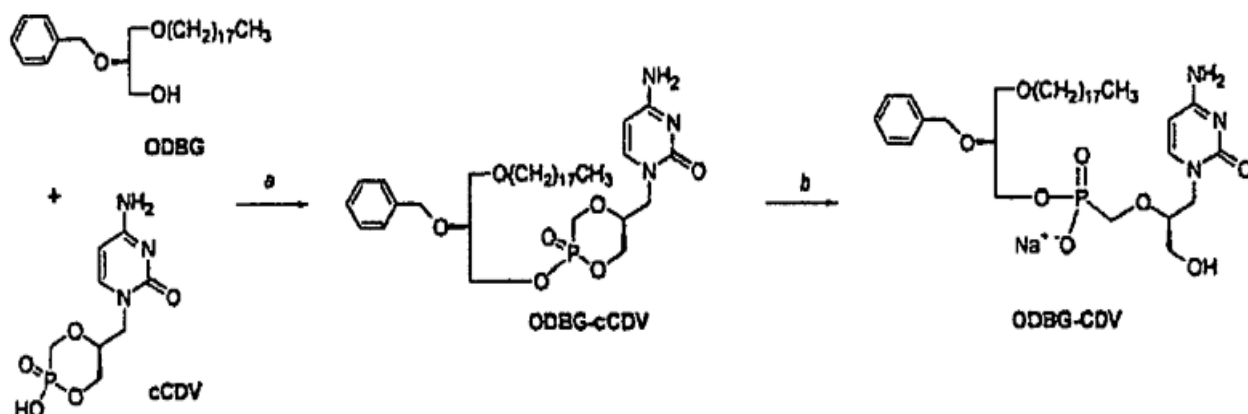
Los compuestos proporcionados en esta memoria pueden ser envasados como artículos de manufactura que contienen material de envase y una etiqueta que indica que el compuesto se usa para el tratamiento de infecciones de pulmón y cánceres de pulmón. Los artículos de manufactura proporcionados en esta memoria contienen materiales de envasado.

Los materiales de envase para uso en los productos farmacéuticos de envasado son bien conocidos por los expertos en la técnica. Véanse p. ej., las patentes de EE. UU. n° 5.323.907, 5.052.558 y 5.033.352. Ejemplos de materiales de envasado farmacéuticos incluyen, pero no se limitan a envases burbuja, frascos, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas, botellas y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y modo de administración y tratamiento proyectados. En esta memoria se contemplan una amplia diversidad de formulaciones de los compuestos proporcionados.

Ejemplo 1

Síntesis de 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn-glicero-3-cidofovir (ODBG-CDV)

El ODBG-CDV se sintetizó como se muestra en el Esquema 1. Una mezcla de cidofovir cíclico (Bischoffberger, et al. (1994) Antimicrob. Agents Chemo., 38(10), 2387-2391), 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn-glicerol (Bachem, Torrance, CA) y trifenilfosfina se trató con diisopropilazodicarboxilato (reacción de Mitsunobu) (Saady, et al. (1995) Syn. Lett., (6), 643-644) para dar el éster cíclico. La hidrólisis catalizada por base dio ODBG-CDV en forma de sal sódica.



Esquema 1. Síntesis de ODBG-CDV. Reactivos: a) trifenilfosfina, diisopropilazodicarboxilato, N,N-DMF;

b) NaOH 1 N, 40 °C.

Sustituyendo otros análogos de éter de glicerol por 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn-glicerol, pueden prepararse otros compuestos proporcionados en esta memoria. Por ejemplo, los aductos 1-O-hexadecil-2-O-octil-sn-glicerol, 1-S-hexadecil-2-O-octil-sn-tioglicerol, 1-S-miristil-2-O-dodecil-sn-tioglicerol, 1-O-miristil-2-S-dodecil-sn-tioglicerol, 1-O-

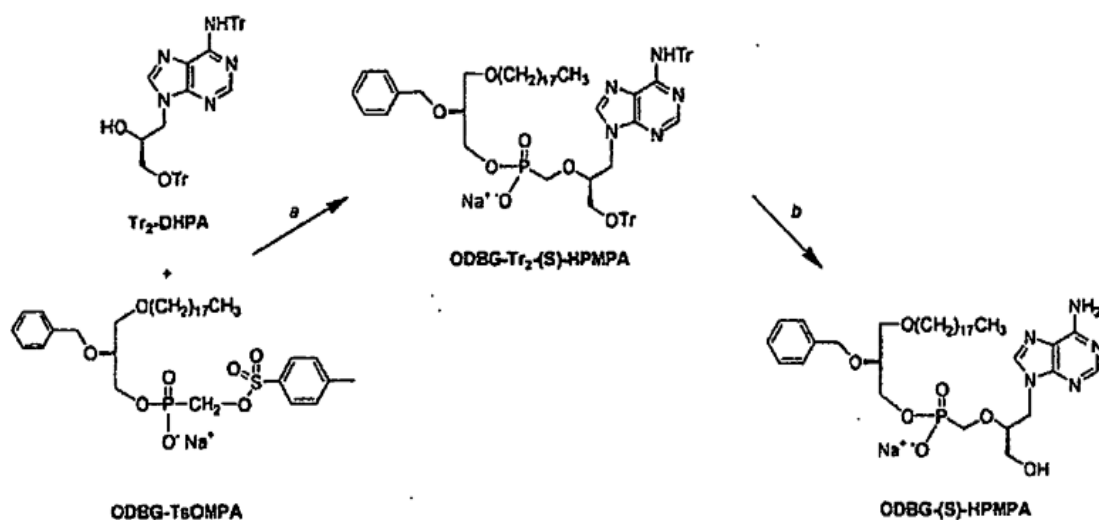
hexadecil-2-O-hexil-sn-glicerol, 1-O-octadecil-2-O-octil-sn-glicerol del CDV cíclico seguido de apertura del anillo dan el correspondiente aducto de CDV.

Ejemplo 2

5 Síntesis de 1-O-Octadecil-2-O-bencil-sn-glicero-3-(S)-HPMPA (ODBG-(S)-HPMPA) (S)-HPMPA se transforman en ODBG-(S)-HPMPA de la forma siguiente.

Derivados de (S)-HPMPA se transforman en ODBG-(S)-HPMPA de la forma siguiente.

El ácido toluensulfoniloximetilfosfónico se esterifica primero con 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn-glicerol para dar ODBG-TsOMPA.



10 **Esquema 2. Síntesis de ODBG-(S)-HPMPA. Reactivos: a) NaH, N,N-DMF; b) ácido acético acuoso al 80%, 60 °C (Jasko, et al. (1994) Bioorgan. Khimiya, 20 (1), 50-54).**

Reacción de ODBG-TsOMPA con O^{3'},N⁶-ditritil-(S)-dihidroxipropiladenina en presencia de hidruro sódico dará el éster de HPMPA completamente protegido (Webb (1989) Nucleosides & Nucleotides, 8(4), 619-624). La eliminación de los grupos tritilo bloqueantes (ácido acético acuoso al 80%) produce ODBG-(S)-HPMPA.

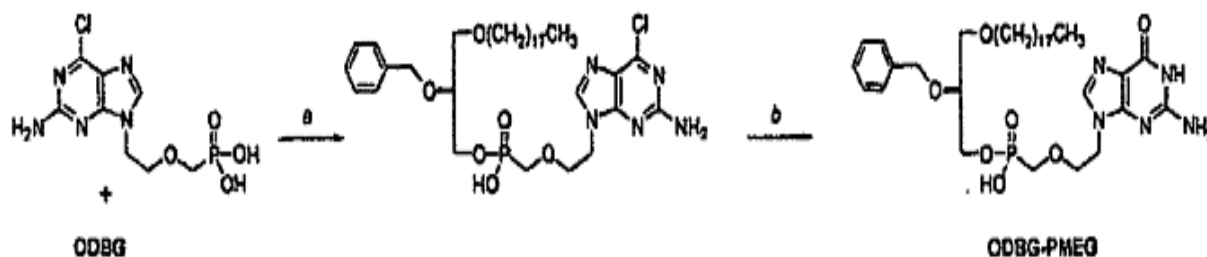
15 Alternativamente, el ODBG-(S)-HPMPA podía ser sintetizado usando un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 1. Una mezcla de (S)-HPMPA cíclico (Rosenberg, 1. y Holy, A (1987) Collection of Czechoslovak Chemical Communications, 52(11), 2792-2800), 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn-glicerol (Bachem, Torrance CA) y trifenilfosfina se trató con diisopropilazodicarboxilato para dar ODBG-(S)-cíclico HPMPA. La hidrólisis catalizada por base produjo ODBG-(S)-HPMPA.

20 Sustituyendo otros análogos de éter de glicerol por 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn-glicerol, pueden prepararse otros compuestos proporcionados en esta memoria. Por ejemplo, pueden prepararse aductos de 1-O-hexadecil-2-O-octil-sn-glicerol, 1-S-hexadecil-2-O-octil-sn-tioglicerol, 1-S-miristil-2-O-dodecil-sn-tioglicerol, 1-O-miristil-2-S-dodecil-sn-tioglicerol, 1-O-hexadecil-2-O-hexil-sn-glicerol, 1-O-octadecil-2-O-octil-sn-glicerol del (S)HPMPA usando un procedimiento similar.

25 Ejemplo 3

Síntesis de 1-O-Octadecil-2-O-bencil-sn-glicero-3-PMEG (ODBG-PMEG)

El ODBG-PMEG se prepara como se muestra en el Esquema 3. El ODBG y el 9-[(fosfonilmetoxi)etil]-2-amino-6-cloropurina se acoplan por tratamiento con N,N-diciclohexilcarbodiimida (DCC). La posterior hidrólisis ácida da el éster de PMEG deseado.



Esquema 3. Síntesis de ODBG-PMEG. Reactivos: a) DCC, piridina, N,N-DMF; B) HCl 1 M, reflujo.

Sustituyendo otros análogos de éter de glicerol por 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn-glicerol, pueden prepararse otros compuestos proporcionados en esta memoria. Por ejemplo, aductos de 1-O-hexadecil-2-O-octil-sn-glicerol, 1-S-hexadecil-2-O-octil-sn-tioglicerol, 1-S-miristil-2-O-dodecil-sn-tioglicerol, 1-O-miristil-2-S-dodecil-sn-tioglicerol, 1-O-hexadecil-2-O-hexil-sn-glicerol, 1-O-octadecil-2-O-octil-sn-glicerol del PMEG pueden prepararse de forma similar.

Ejemplo Comparativo 4

Síntesis de 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn-glicero-3-gemcitabina (2'-Desoxi-2',2'-difluorocitidina)

A una solución de 2'-Desoxi-2',2'-difluorocitidina (260 mg, 1 mmol) y 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn-glicero-3- fosfato (515 mg, 1 mmol) en piridina seca (20 ml) se añadió dicitohexilcarbodiimida (DCC, 618 mg, 3 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a reflujo y se mantuvo 5 horas. Después de enfriar, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó in vacuo. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice y se eluyó con 10% MeOH / 90% CH₂Cl₂ para dar 5'-monofosfato de gemcitabina, éster de 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn-glicerilo (ODBG-P-DDFC, 350 mg, rendimiento del 45 %) en forma de un polvo de color blanco.

Sustituyendo otros análogos de glicerolésterfosfato por 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn-glicerol-3-fosfato, se pueden preparar otros compuestos proporcionados en esta memoria. Por ejemplo, los aductos de 1-O-hexadecil-2-O-octil-sn-glicerol, 1-S-hexadecil-2-O-octil-sn-tioglicerol, 1-S-miristoil-2-O-dodecil-sn-tioglicerol, 1-O-miristoil-2-S-dodecil-sn-tioglicerol, 1-O-hexadecil-2-O-hexil-sn-glicerol, 1-O-octadecil-2-O-octil-sn-glicerol de otros nucleósidos contra el cáncer de pulmón como (E)-2-desoxi-2-fluorometilen-citidina (FMdC), o 1-(2-desoxi-2-fluoro-4-tio-β-D-arabinosil)citosina (4-tio-FAC) se pueden preparar de forma similar. Otros nucleósidos antiproliferativos que no se usan contra los cánceres de pulmón pueden llegar a ser activos cuando se derivan como se muestra en el Ejemplo 4 que incluye, Ara-C, Ara-G, 5-fluorouridina, 5-fluoro-desoxiuridina, o fludarabina. Otros agentes de cáncer de pulmón pueden ser derivados de forma similar con 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn-glicerol-3- fosfato incluido el topotecan acoplándolo a un hidroxilo disponible. El etopósido puede acoplarse a 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn-glicerol por la unión al resto fosfato del etopósido para la distribución al pulmón diana. Los nucleósidos antiviricos activos contra el virus SRAS (SARS) puede acoplarse mediante su 5'-hidroxilo (o su equivalente) al 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn-glicerol-3-fosfato u otros éteres glicerolfosfato proporcionados en esta memoria.

Ejemplo 5

Actividad antivírica de derivados CDV dirigidos al pulmón frente a los no dirigidos al pulmón

Una serie de análogos de CDV se evaluaron contra la vacuna y contra la viruela de las vacas comparando diferentes enlazadores y cadenas alquílicas. Los resultados se muestran en la Tabla 2 que compara el análogo direccionado al pulmón, ODBG-CDV, con HDP-CDV y ODE-CDV convencionales en células infectadas con vacuna y viruela de las vacas.

Actividad antivírica in vitro de Ésteres Alcoxialquilo o alcoxiglicerol de CDV

Compuesto	Pulmón como objetivo	Vacuna Copenhagen		SI	Viruela de las vacas Brighton	
		TC ₅₀ , μM	EC ₅₀ , μM		EC ₅₀ , μM	SI
CDV	no	>317	31	>10	42	>7,5
HDP-CDV	no	29	0,6	48	0,5	58
ODE-CDV	no	21	0,6	105	0,5	105

		Vacuna Copenhagen			Viruela de las vacas Brighton	
Compuesto	Pulmón como objetivo	TC ₅₀ , μ M	EC ₅₀ , μ M	SI	EC ₅₀ , μ M	SI
ODBG-CDV	sí	47	0,4	118	0,3	157
SI = índice de selectividad (TC ₅₀ /EC ₅₀); referencias: Keith, et al., (2004) Antimicrob. Agents Chemo., 48, 1869-1871; Keith, et al. (2003) Proc. 16º internat. Conf. Antiviral Res., #110; y Quenelle et al., (2004) Antimicrob. Agents Chemother., 48(2), 404-412 (Erratum en: (2004) Antimicrob. Agents Chemother., 48(5), 1919); TC ₅₀ , 50% de la dosis tóxica, EC ₅₀ , 50% de la dosis eficaz						

ODBG-CDV tiene una actividad equivalente a HDP-CDV y ODE-CDV, los compuestos no direccionados al pulmón. Como el TC₅₀ es mayor, 47 frente a 21-29 μ M, los índices de selectividad para ODBG-CDV son más favorables frente a la vacuna y a la viruela de las vacas.

Ejemplo 6

5 Farmacocinéticos orales de ODBG-CDV frente HDP-CDV y OXIDE-CDV marcados con ¹⁴C

La síntesis, metabolismo y farmacocinéticas de ODBG-[2-¹⁴C]CDV: 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn-glicerol se compró de Bachem y se proporcionó Moravek Biochemicals (Brea, CA). Usando el procedimiento mostrado en el Ejemplo 1, el ODBG se acopló a CDV[2-¹⁴C] cíclico. El anillo se abrió con NaOH para dar la sal sódica de ODBG-CDV. Este material se usó para estudiar la absorción celular, el metabolismo, y las farmacocinéticas de ODBG-CDV. A ratones se dieron oralmente 10 mg/kg de ODBG-CDV, HDP-CDV u ODE-CDV y los niveles de hígado y pulmón de equivalentes de CDV se midieron a lo largo de un período de 72 horas. Los datos expresados como equivalentes nmol de CDV/g de tejido se muestran en las Figuras 1 y 2. Los niveles en pulmón del fármaco marcado con ¹⁴C fueron mucho mayores con ODBG-CDV que con HDP-CDV u ODE-CDV (Figura 1). Por el contrario, los niveles en el hígado con ODBG-CDV eran inferiores (Figura 2).

- 15 Los valores del área bajo la curva (AUC) se calcularon a partir de las Figuras 1 y 2. Los HDP-CDV y ODE-CDV administrados oralmente dieron como resultado una gran AUC en el hígado y una pequeña AUC en el pulmón. Los valores del AUC en el hígado eran 20 a 28 veces mayores que los del pulmón. Sin embargo, cuando se administra oralmente ODBG-CDV, el AUC en pulmón es mayor que el AUC en el hígado como se muestra más adelante. Esto es completamente lo contrario de la distribución del fármaco desde principalmente el hígado hasta principalmente el pulmón. Esto sugiere que los títulos víricos del pulmón pueden ser reducidos más eficazmente con ODBG-CDV que con HDP-CDV u ODE-CDV.

Efecto de la estructura lipídica análoga de CDV sobre el Área bajo la Curva (AUC) en Hígado y Pulmón

AUC con fármaco marcado con ¹⁴ C			Relación	Relación
Compuesto	Hígado	Pulmón	Pulmón/Hígado	Hígado/Pulmón
HDP-CDV	1367	49	0,04	27,9
ODE-CDV	1215	60	0,05	20,3
ODBG-CDV	318	581	1,82	0,55

Dosis oral sencilla de 10 mg/kg de HDP-, ODE- u ODBG-[2-¹⁴C]CDV.

AUC, área bajo la curva

0 a 72 horas, expresada como nanomol de fármaco·g h (Cielsa, et al. (2003) Antiviral Res., 59, 163-171)

- 25 El 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn-glicero-3-CDV (ODBG-CDV), cuando se administra oralmente, envía el fármaco al pulmón. El propio CDV no está biodisponible oralmente (<6%) y los valores del área bajo la curva en el pulmón son 10 veces mayores que los derivados alcoxialquilo de CDV que no son direccionados al pulmón. El ODBG-CDV es muy activo contra los virus *in vitro* de la vacuna y de la viruela de las vacas y tiene una actividad antivírica equivalente a hexadeciloxipropil-CDV, un compuesto no direccionado al pulmón (8). Otros antivíricos de la viruela de las vacas como (S)-HPMPA y fosfometoxietilguanina (PMEG) son también activos contra los *ortopoxvirus* y pueden ser sometidos a la misma derivación para obtener antivíricos direccionados al pulmón.

30 Ejemplo 7

Datos para ODBG-CDV en Infección Letal con Ectromelia en Ratones

Los ratones hembras A/NCR fueron infectados de forma intranasal con 30.000 LD₅₀ de virus ectromelia y 4 horas más tarde se trataron de forma oral durante 5 días con agua (placebo) o con ODBG-CDV como se indica.

Tabla 1. Efecto del ODBG-CDV oral sobre la infección con ectromelia en ratones, in vivo

Tratamiento	Dosis	Mortalidad a día 21	Tiempo medio hasta la muerte
Placebo	agua	10/10	7,4 ± 0,5
ODBG-CDV	2 mg/kg/día	2/10	13,0 ± 1,4
ODBG-CDV	8 mg/kg/día	0/10	n/a

Los homogeneizados de tejido se titularon y con los datos se hizo la media geométrica de 5 animales sacrificados 6 días después de la infección.

Tabla 2. Títulos de virus ectromelia en homogeneizados de tejido

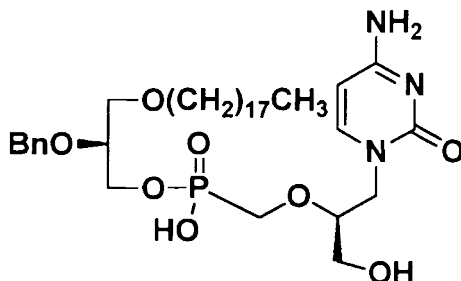
Tratamiento	Dosis	Pulmón	Hígado	Bazo
Placebo	agua	1.098.000	12.006.000	13.621.000
ODBG-CDV	2 mg/kg/día	254.000	16.400	1.277.000
ODBG-CDV	8 mg/kg/día	27.400	<100	850

Resultados:

1. El ODBG-CDV oral proporciona protección de morir por infección intensa con ectromelia (30.000 LD₅₀s) en ratones (Tabla 1).
- 10 2. El ODBG-CDV disminuye los títulos víricos en pulmón de 1.098.000 a 254.000 (2 mg/kg/día x 5 días) y 27.400 (8 mg/kg/día x 5 días) (Tabla 2).

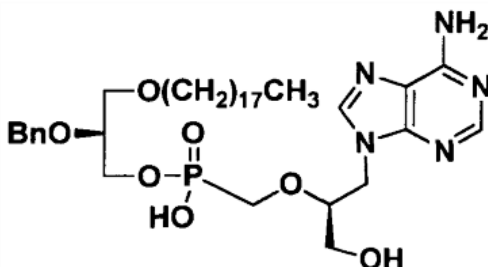
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para uso en el tratamiento de infecciones víricas de pulmón, teniendo el compuesto la estructura



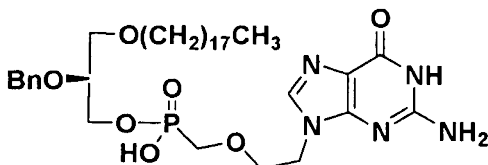
5 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable

2. Un compuesto que tiene la estructura



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable

3. Un compuesto que tiene la estructura



10

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable

4. Un compuesto de la reivindicación 2 o de la reivindicación 3 para uso terapéutico.

5. Un compuesto de la reivindicación 2 o de la reivindicación 3 para uso en el tratamiento de una infección vírica de pulmón.

15 6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, comprendiendo la composición un excipiente farmacéutico.

7. Un producto para administración oral seleccionado de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, o una composición de la reivindicación 6.

20 8. Una composición de cualquiera de las reivindicaciones 6 ó 7, comprendiendo además la composición otro ingrediente activo.

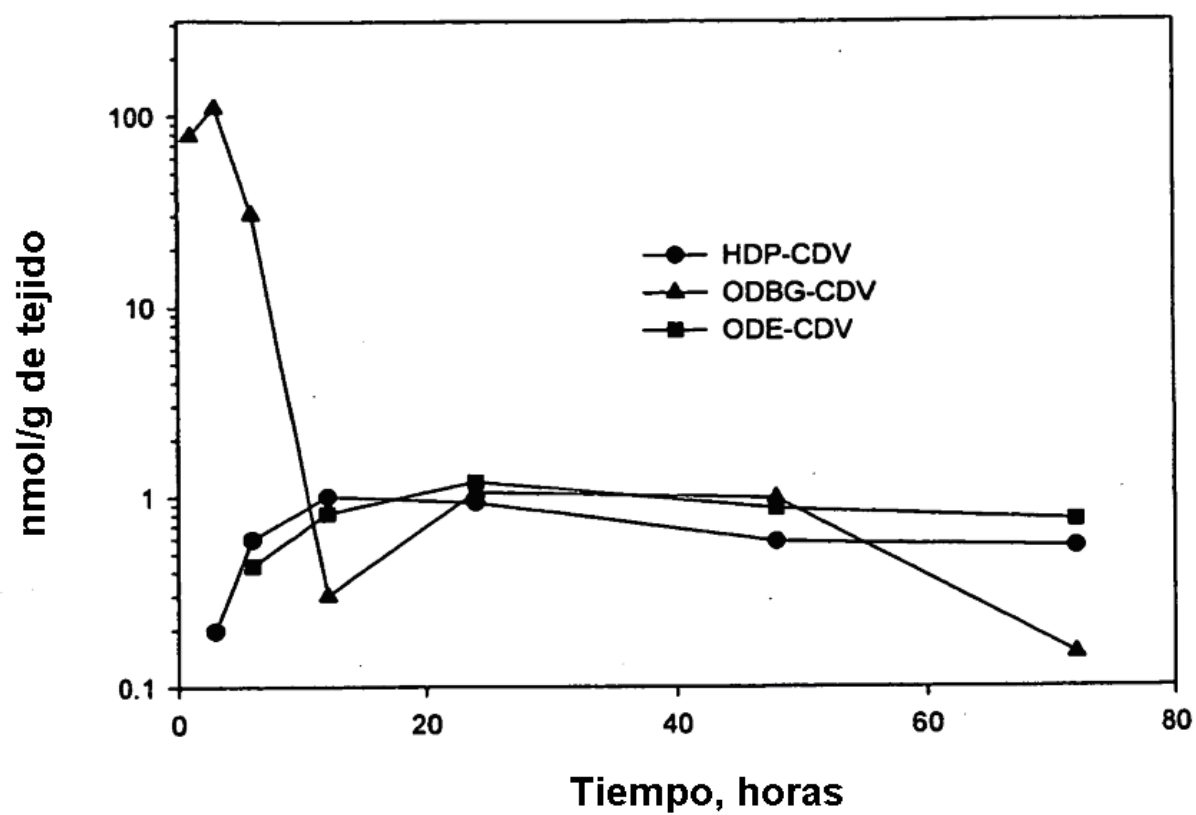
AUC de análogos de CDV en el pulmón

FIGURA 1

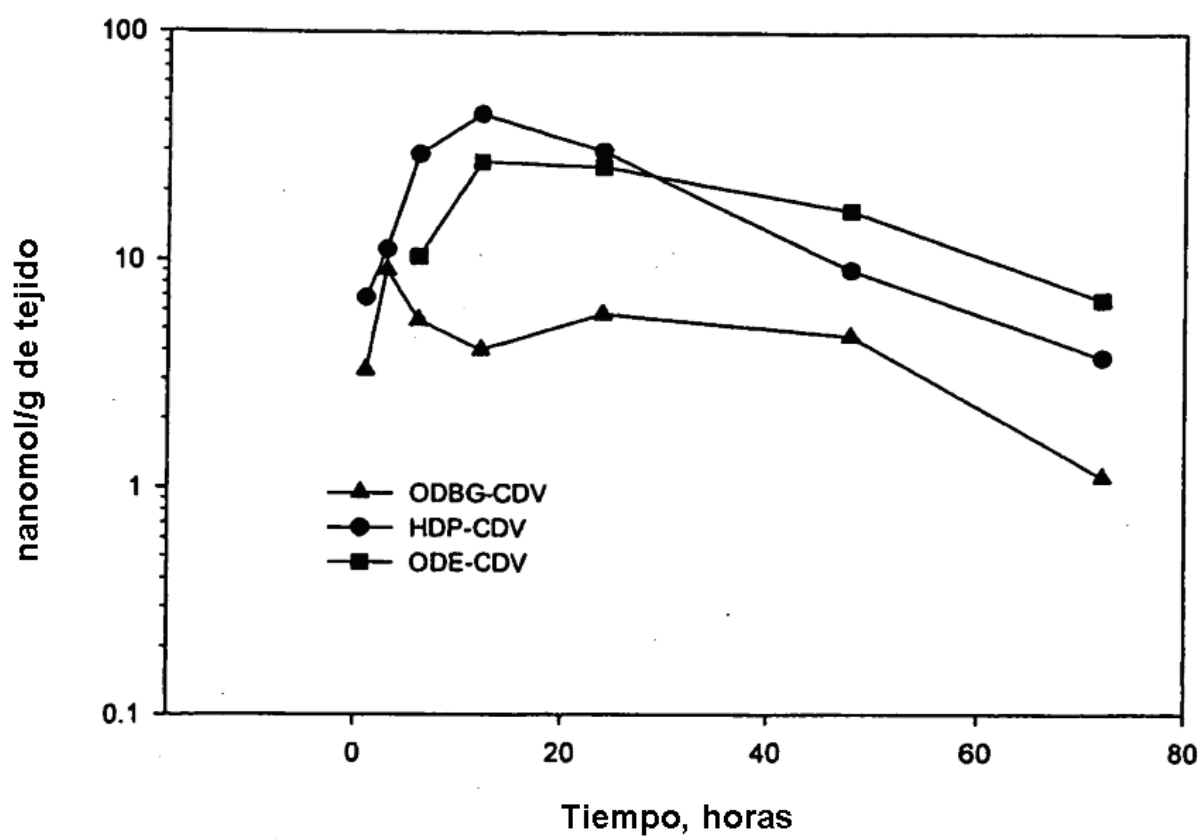
AUC de análogos de CDV en el hígado

FIGURA 2