

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 356**

51 Int. Cl.:

C07C 281/18 (2006.01)

C07D 333/38 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2005 E 05763891 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2013 EP 1758569**

54 Título: **Salas de guanilhidrazona, composiciones, procesos de hacerlas y métodos de uso**

30 Prioridad:

25.06.2004 US 582532 P

17.08.2004 US 601992 P

24.06.2005 US 165255

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.10.2013

73 Titular/es:

FERRING B.V. (100.0%)

Polaris Avenue 144

2132 JX Hoofddorp, NL

72 Inventor/es:

SIELECKI-DZURDZ, THAIS M.

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 424 356 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

Sales de guanilhidrazona, composiciones, procesos de hacerlas y métodos de uso

5 **Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

10 La presente invención se dirige al campo de la farmacología. En un aspecto, la invención se dirige a sales mejoradas de compuestos de guanilhidrazona. En otro aspecto, la invención se dirige a la formulación de composiciones farmacéuticas que contienen sales mejoradas de compuestos de guanilhidrazona. Las sales de guanilhidrazona se pueden usar para pautas preventivas o terapéuticas o para la identificación de compuestos candidatos para producir fármacos eficaces que tienen solubilidad aumentada o modulada en agua o una solución neutra para aumentar o modular la biodisponibilidad.

15 **Técnica relacionada**

La publicación de solicitud de patente en los Estados Unidos No. 2004/0043079 a D'Souza se refiere a la microencapsulación como un vehículo de administración para un fármaco. En una forma de realización se divulga el compuesto de guanilhidrazona Semapimod.

La publicación de solicitud de patente en los Estados Unidos No. 2003/0134904 a Giordano et al., se refiere a compuestos de guanilhidrazona para inhibir la actividad RNasa P.

25 La publicación de solicitud de patente en los Estados Unidos No. 2003/0203969 a Bevec et al., se refiere a compuestos de guanilhidrazona aromáticos farmacéuticamente activos.

La publicación de solicitud de patente en los Estados Unidos No. 2002/0028851 a Bianchi et al., se refiere a compuestos de guanilhidrazona y sus usos para tratar afecciones inflamatorias.

30 Las patentes en los Estados Unidos Nos. 6.673.777 y 6.143.728 a Tracey et al., se refieren a compuestos de guanilhidrazona y sus usos para el tratamiento de enfermedades asociadas con activación de células T.

35 Las patentes en Estados Unidos Nos. 6.248.787; 6.180.676; 6.022.900; 6.008.255; 5.859.062; 5.854.289; 5.849.794; 5.753.684; 5.750.573; y 5.599.984 todas a Bianchi et al., se refieren a compuestos de guanilhidrazona y sus usos para tratar afecciones inflamatorias.

Antecedentes de la tecnología

40 La solubilidad en solución, bien para un compuesto farmacéutico con una actividad reconocida o para un compuesto candidato a fármaco, casi siempre se requiere antes de que el compuesto se pueda analizar o alcanzar una biodisponibilidad significativa. La solubilidad en agua o alguna solución acuosa o neutra es deseable ya que la alta solubilidad facilita el cribado de farmacología molecular así como la biodistribución.

45 Los estudios *in vitro* que implican tales aspectos como la unión a receptores, inhibición de enzimas, y cultivos celulares y los estudios con órganos aislados se facilitan todos cuando el compuesto se hace soluble en H₂O u otro medio neutro. Cuando se prueba material altamente insoluble en agua para ensayos *in vitro*, el procedimiento común para obtener solubilidad en agua es preparar una solución usando un solvente orgánico (DMSO, polietilenglicol, EtOH, etc.) y después proceder a varias diluciones acuosas. Siguiendo esta pauta, siempre existe la posibilidad de que el compuesto precipite durante una dilución. Además, cualquier precipitación puede no considerarse adecuadamente si no es evidente o el precipitado se adhiere fácilmente a las paredes del tubo de ensayo.

50 La mayoría de los ácidos o bases orgánicos son solo poco solubles en agua, mientras que muchas sales correspondientes hacen el fármaco una sustancia ionizada en H₂O y por tanto la hacen soluble en agua. Las sales que son solubles en agua también son idealmente adecuadas para la preparación de soluciones acuosas estériles inyectables. Además, la rápida disolución del principio activo contenido en las formas farmacéuticas sólidas, tales como para comprimidos de liberación rápida o cápsulas de gelatina dura dependerán de la solubilidad acuosa del fármaco.

60 Cuando se consideran los ensayos *in vivo*, la solubilidad en H₂O facilita todos los estudios en los que se requiere la administración parenteral. En farmacocinética, se necesita una determinación fiable de la biodisponibilidad absoluta a través de la administración oral antes de que sea posible una comparación con una cantidad administrada por vía intravenosa ya que una dosis que entra en el sistema por la vía parenteral es una referencia exactamente conocida. La solubilidad acuosa es particularmente importante en estudios de toxicidad en donde la digestibilidad de un compuesto en un animal dejará incertidumbre sobre si un compuesto insoluble es tóxico o solo se absorbe incompletamente.

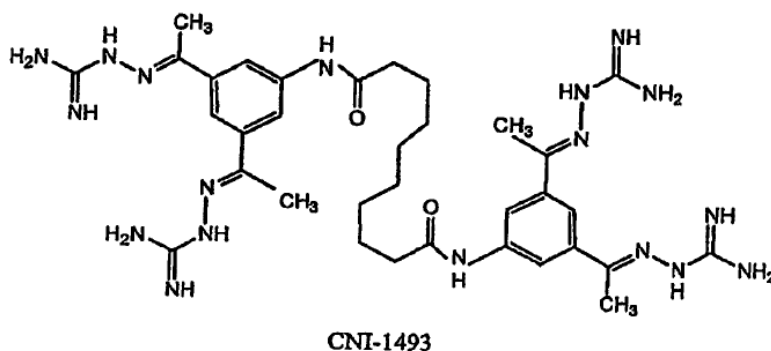
A nivel terapéutico, la principal preocupación para encontrar un fármaco soluble en agua reside en la posibilidad de que esta solubilidad proporcione administración intravenosa. La solubilidad en agua es particularmente importante en fármacos para tratamientos de urgencia que permitirán que los niveles terapéuticos en plasma se alcancen en un periodo de tiempo muy corto. La administración intravenosa con frecuencia es el único acceso disponible cuando un paciente está incapacitado de otra manera en una operación o alguna situación de urgencia. Además, la solubilidad en agua se necesita para varios tipos de formatos farmacéuticos. Aparte de la inyección o infusión parenteral, la solubilidad en agua es importante para producir gotas acuosas para la administración ocular o nasal, o jarabe acuoso para la administración oral.

Para el consumo oral de un compuesto farmacéutico, la significación de la solubilidad en agua respecto a la farmacocinética no se puede subestimar. Esto es particularmente así cuando el paso de absorción para el compuesto está precedido por un paso de disolución de la forma farmacéutica ingerida por vía oral. El paso de disolución *in vivo* con frecuencia el paso que determinada la velocidad para la absorción del fármaco. Además, los fármacos muy solubles en agua son, por el hecho mismo, menos tóxicos que los fármacos menos solubles en agua debido a su depuración renal facilitada. Tendrán menor tendencia a acumularse en un organismo evitando por tanto la sobrecarga del hígado.

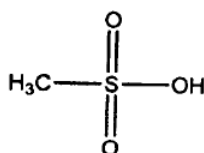
Se han descrito guanilhidrazonas complejas en la bibliografía de patentes anteriormente. Por ejemplo, la patente en EE UU No. 5.599.984 a Bianchi et al., enumerada anteriormente divulga sales clorhidrato de compuestos de guanilhidrazona complejos con algún grado de solubilidad en agua. Sin embargo, la alta acidez asociada con algunas sales clorhidrato, tras la disociación, puede producir daño celular y es una fuente reconocida de flebitis. Stranz et al., *Int. J Pharm. Compounding* (2002), v.6, n.3, pp.216-220. Por tanto, hay una necesidad en la técnica para desarrollar sales de compuestos de guanilhidrazona, y en particular sales de compuestos de guanilhidrazona complejos, que tengan tanto alta solubilidad en agua como menor probabilidad de lesión celular debido a la acidez de la sal tras la disociación en solución.

Compendio de la invención

Una forma de realización de la presente invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable, que comprende el siguiente compuesto:



como una sal de al menos un ácido farmacéuticamente aceptable, el al menos un ácido farmacéuticamente aceptable tiene la siguiente fórmula:



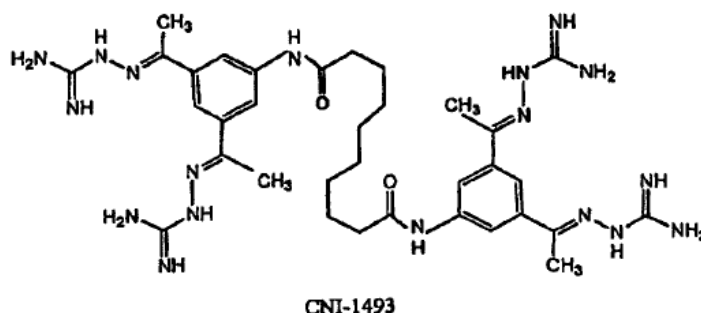
Otra forma de realización de la invención proporciona una composición farmacéuticamente aceptable, que comprende la sal descrita anteriormente en contacto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

También se describe un método que comprende administrar la sal o la composición farmacéuticamente aceptable descritas anteriormente a un ser humano.

Descripción detallada de la invención

Se ha encontrado que ciertos ácidos selectos forman sales con compuestos de guanilhidrazona produciendo sales de guanilhidrazona que tienen un número de ventajas sobre las sales conocidas de compuestos de guanilhidrazonas. Se ha encontrado que estas sales de guanilhidrazona tienen una combinación inesperadamente superior de formulación y ventajas de solubilidad que las hacen particularmente adecuadas para la preparación de formulaciones farmacéuticas que contienen fármacos que contienen guanilhidrazona.

Por tanto, según la presente invención, se proporciona sales mejoradas de compuestos que contienen guanilhidrazona. Las sales inventivas se refieren a sales de un compuesto de guanilhidrazona complejo (es decir, un compuesto que contiene múltiples grupos guanilhidrazona). El compuesto de guanilhidrazona complejo es Semapimod:



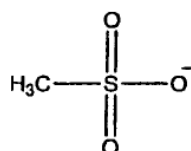
El compuesto Semapimod (algunas veces denominado en el presente documento CNI-1493) se identifica como el compuesto No. 14 en la patente en EE UU No. 5.599.984 a Bianchi et al.

La invención también se refiere a formatos de dosificación farmacéuticos alternativos que implican las sales de guanilhidrazona de la invención. Los formatos alternativos incluyen, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o comprimidos de liberación rápida para el consumo oral, composiciones para la aplicación tópica, o varias soluciones para la inyección parenteral (incluyendo, pero no limitada a, subcutánea e intramuscular) o infusión. Además, las sales de guanilhidrazona de la invención proporcionan capacidades de almacenamiento mejoradas para el compuesto agente activo en un formato estable mejorado.

Se describen métodos de hacer las sales de guanilhidrazona según la invención.

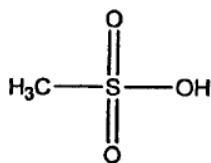
Se describen métodos de uso de las sales de guanilhidrazona inventivas en varias aplicaciones tales como ensayos de cribado, pruebas de eficacia y seguridad y en terapias o tratamientos. Estos métodos de uso implican, entre otras cosas, ensayos *in vitro* y ensayos *in vivo*. Las sales de guanilhidrazona inventivas también se pueden usar en métodos terapéuticos para los que un compuesto de guanilhidrazona se ha identificado previamente como eficaz como el agente activo, pero que hasta ahora no se ha identificado en una forma de sal mejorada para la administración y biodisponibilidad aumentadas.

Según otra forma de realización, el anión en la sal de guanilhidrazona según la invención se describe mediante la siguiente fórmula general:



El anión es mesilato.

Por supuesto, la forma ácida del anión anterior se puede describir como sigue:



En los compuestos en el presente documento, un “sustituyente adecuado” se pretende que signifique un grupo funcional que no anula la actividad deseada del compuesto de guanilhidrazona activo en la sal. Por ejemplo, el sustituyente adecuado no anularía la actividad del compuesto de guanilhidrazona. Los ejemplos ilustrativos de sustituyentes adecuados incluyen, pero no están limitados a, grupos halo, grupo perfluoroalquilo, grupos perfluoroalcoxi, grupos alquilo, grupos alquenoilo, grupos alquinilo, grupos hidroxi, grupos oxo, grupos mercapto, grupos alquiltio, grupos alcoxi, grupos arilo o heteroarilo, grupos ariloxi o heteroariloxi, grupos aralquilo o heteroaralquilo, grupos aralcoxi o heteroaralcoxi, grupos HO-(C=O)-, grupos amino, grupos alquil- y dialquilamino, grupos carbamilo, grupos alquilcarbonilo, grupos alcoxycarbonilo, grupos alquilaminocarbonilo, grupos dialquilamino carbonilo, grupos arilcarbonilo, grupos ariloxycarbonilo, grupos alquilsulfonilo, grupos arilsulfonilo y similares. Las combinaciones de sustituyentes son posibles.

Como se usa en el presente documento, el término “alquilenio” se refiere a una especie de alcano dirradical que contiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20 carbonos o cualquier subintervalo de carbonos entre ellos. El alquilenio puede estar ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, y sustituido o sin sustituir con uno o más sustituyentes adecuados definidos en el presente documento, por ejemplo uno o más fluoro, cloro, trifluorometilo, alcoxi de (C₁-C₃), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo de (C₁-C₃). Además, cualquier átomo de carbono en el mismo se puede sustituir opcionalmente con uno o más heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre o cualquier combinación de los mismos.

Como se usa en el presente documento, el término “cicloalquilenio” se refiere a una especie de cicloalcano dirradical que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20 carbonos de anillo o cualquier subintervalo de carbonos entre ellos. El cicloalquilenio puede estar ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, y sustituido o sin sustituir con uno o más sustituyentes adecuados definidos en el presente documento, por ejemplo uno o más fluoro, cloro, trifluorometilo, alcoxi de (C₁-C₃), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo de (C₁-C₃). Además, cualquier átomo de carbono en el mismo se puede sustituir opcionalmente con uno o más heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre o cualquier combinación de los mismos.

Como se usa en el presente documento, el término “arilenio” se refiere a una especie de dirradical aromático que contiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 y 25 carbonos y cualquier subintervalo de carbonos entre ellos. Estos pueden estar sustituidos o sin sustituir con uno o más sustituyentes adecuados definidos en el presente documento, por ejemplo uno o más fluoro, cloro, trifluorometilo, alcoxi de (C₁-C₃), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo de (C₁-C₃). Además, cualquier átomo de carbono en el mismo se puede sustituir opcionalmente con uno o más heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre o cualquier combinación de los mismos para formar un heteroarilenio.

Como se usa en el presente documento, el término “alquilo” así como los grupos alquilo de o en otros grupos funcionales a los que se hace referencia en el presente documento (por ejemplo, alquilo de (C₁-C₂₀), alcoxi de (C₁-C₂₀), alquenoilo de (C₂-C₂₀), alquinilo de (C₂-C₂₀), y perhaloalquilo de (C₁-C₂₀)) incluyen grupos alquilo que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20 carbonos o cualquier subintervalo de carbonos entre ellos. Pueden ser lineales o ramificados (tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, etc.). Pueden estar saturados o insaturados como se indica por la terminología “alquenoilo” o “alquinilo”. Diferentes de los perhaloalquilos, que están completamente sustituidos por uno o más del mismo o diferentes halógenos, los grupos alquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes adecuados definidos en el presente documento, por ejemplo uno o más fluoro, cloro, trifluorometilo, alcoxi de (C₁-C₃), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo de (C₁-C₃).

Como se usa en el presente documento, el término “cicloalquilo” así como los otros grupos que tienen grupos cíclicos a los que se hace referencia en el presente documento (por ejemplo, cicloalquilo de (C₃-C₂₀), cicloalquenoilo de (C₃-C₂₀), y cicloalquinilo de (C₃-C₂₀)) se refieren a grupos monocarbocíclicos que tienen 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20 carbonos de anillo o cualquier subintervalo de carbonos entre ellos. Pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes adecuados definidos en el presente documento, por ejemplo uno o más fluoro, cloro, trifluorometilo, alcoxi de (C₁-C₃), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo de (C₁-C₃).

Como se usan en el presente documento, los términos “alquenoilo”, “alquinilo”, “cicloalquinilo” y “cicloalquenoilo” se refieren a especies de radicales insaturados que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20 carbonos (o, para las especies cíclicas 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20 carbonos de anillo) o cualquier subintervalo de carbonos o carbonos de anillos entre ellos. Pueden estar ramificados o sin ramificar, y pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes adecuados definidos en el presente

documento, por ejemplo uno o más fluoro, cloro, trifluorometilo, alcoxi de (C₁-C₃), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo de (C₁-C₃). Estos grupos tienen uno o más de un sitio de insaturación, es decir, uno o más dobles o triples enlaces. Por ejemplo, estos grupos pueden tener uno, dos, tres, cuatro o más sitios de insaturación. Algunos ejemplos no limitantes de estos incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo y 2-butinilo.

Como se usa en el presente documento, el término “alcoxi” se refiere a especies de radicales alquilo-O- que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20 carbonos o cualquier subintervalo de carbonos entre ellos. Pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes adecuados definidos en el presente documento, por ejemplo uno o más fluoro, cloro, trifluorometilo, alcoxi de (C₁-C₃), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo de (C₁-C₃).

Como se usa en el presente documento, el término “halógeno” o “halo” incluye fluoro, cloro, bromo o yodo, y cualquier combinación de los mismos.

Como se usa en el presente documento, el término “arilo” significa radicales aromáticos que tienen 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 y 25 carbonos y cualquier subintervalo de carbonos entre ellos. Estos pueden estar sustituidos o sin sustituir con uno o más sustituyentes adecuados definidos en el presente documento, por ejemplo uno o más fluoro, cloro, trifluorometilo, alcoxi de (C₁-C₃), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo de (C₁-C₃). Los ejemplos no limitantes incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y similares.

Como se usa en el presente documento, el término “heteroarilo” se refiere a un grupo heterocíclico aromático con al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N en el anillo y que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 y 25 carbonos de anillo y cualquier subintervalo de carbonos entre ellos. Los heteroátomos pueden estar presentes solos o en cualquier combinación. Los grupos heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes adecuados definidos en el presente documento, por ejemplo uno o más fluoro, cloro, trifluorometilo, alcoxi de (C₁-C₃), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo de (C₁-C₃). Pueden estar presentes uno, dos, tres, cuatro o más heteroátomos. Además del heteroátomo, el grupo aromático puede tener opcionalmente hasta cuatro átomos de N en el anillo. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo (por ejemplo, 1,3-oxazolilo, 1,2-oxazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 1,2-tiazolilo, 1,3-tiazolilo), pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazolilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazolilo), quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, benzofurilo, indolilo, y similares; que están opcionalmente sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes adecuados definidos en el presente documento, por ejemplo uno o más fluoro, cloro, trifluorometilo, alcoxi de (C₁-C₃), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo de (C₁-C₃).

El término “heterocíclico” como se usa en el presente documento se refiere a un grupo cíclico que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 y 25 carbonos de anillo y cualquier subintervalo de carbonos de los mismos átomos de carbono y heteroátomos seleccionados de N, O, S o NR'. Los ejemplos no limitantes incluyen acetidinilo, tetrahydrofuranilo, imidazolidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrotiazinilo, tetrahidrotiadiazinilo, morfolinilo, oxetanilo, tetrahidrodiazinilo, oxazinilo, oxatiazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, cromanilo, isocromanilo, benzoxazinilo y similares. Los ejemplos de tales sistemas de anillos monocíclicos saturados o parcialmente saturados son tetrahydrofuran-2-ilo, tetrahydrofuran-3-ilo, imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, piperazin-3-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidina, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, tiomorfolinilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrotiazin-3-ilo, tetrahidrotiadiazinilo, morfolinilo, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, 1,4-oxazin-2-ilo, 1,2,5-oxatiazin-4-ilo y similares; que pueden estar sin sustituir u opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes adecuados definidos en el presente documento, por ejemplo uno o más fluoro, cloro, trifluorometilo, alcoxi de (C₁-C₃), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo de (C₁-C₃). R' puede ser cualquier sustituyente adecuado, por ejemplo Y como se define en el presente documento, o más preferiblemente metilo.

Como se usa en el presente documento “alquilo sustituido con halo” se refiere a un radical alquilo como se ha descrito anteriormente sustituido con uno o más halógenos incluyendo, pero no limitado a, clorometilo, diclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-tricloroetilo y similares; opcionalmente sustituidos además con uno o más sustituyentes adecuados definidos en el presente documento, por ejemplo uno o más fluoro, cloro, trifluorometilo, alcoxi de (C₁-C₃), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo de (C₁-C₃).

Como se usa en el presente documento, el término “carbonilo” o “(C=O)” (como se usa en frases tales como alquilcarbonilo, alquil-(C=O)- o alcóxicarbonilo) se refiere a la unión del grupo C=O a un segundo grupo tal como un grupo alquilo o amino (es decir un grupo amido). Alcóxicarbonilamino (es decir, alcoxi(C=O)-NH-) se refiere a un grupo carbamato de alquilo. El grupo carbonilo también se define de forma equivalente en el presente documento como (C=O). Alquilcabonilamino se refiere a grupos tales como acetamida.

La invención se refiere a un compuesto de guanilhidrazona, Semapimod, combinado con un ácido para formar una sal farmacéuticamente aceptable. El ácido que se usa para preparar las sales de adición ácida farmacéuticamente

aceptables del compuesto de guanilhidrazona de esta invención forma una sal de adición ácida no tóxica, es decir, sales que contienen un anión farmacológicamente aceptable, que es mesilato.

Cualquier relación de guanilhidrazona:contraión en la forma de sal, por ejemplo relaciones guanilhidrazona: contraión de 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1:1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 es adecuada. La relación se puede expresar como el número de grupos "Ghi":contraiones o como el número de moléculas de guanilhidrazona iónica: contraiones según sea apropiado. En una forma de realización, la guanilhidrazona o el contraión o ambos pueden ser multivalentes, y la relación se ajusta de acuerdo con esto de modo que la sal pueda adoptar una carga cero o no cero. Las sales mezcladas son posibles.

En la presente solicitud, "Ghi" es un grupo guanilhidrazona; GhiCH- es $\text{NH}_2\text{C(=NH)-NH-N=CH-}$; y $\text{GhiCH}_3\text{-}$ es $\text{NH}_2\text{C(=NH)-NH-N=CCH}_3\text{-}$.

En otra forma de realización, se proporciona una composición farmacéutica de la sal del ácido carboxílico del compuesto de guanilhidrazona junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Se describe una formulación comprimido, que está fuera del ámbito de la invención, que comprende una sal de ácido carboxílico del compuesto de guanilhidrazona en una mezcla con excipientes. Una formulación incluye una sal de ácido carboxílico del compuesto de guanilhidrazona, una ayuda de compresión tal como celulosa microcristalina, un aditivo para proporcionar brillo al comprimido tal como fosfato de calcio dibásico anhídrido, un disgregante tal como glicolato sódico de almidón y un lubricante tal como estearato de magnesio.

Se describe una formulación en cápsula que comprende una sal de ácido carboxílico del compuesto de guanilhidrazona, que está fuera del ámbito de la presente invención, en una mezcla con excipientes. Una formulación incluye la sal, un diluyente inerte, un disgregante seco y un lubricante como se ha descrito anteriormente.

Una sal de ácido carboxílico del compuesto de guanilhidrazona en solución acuosa estéril para la administración parenteral también se describe pero está fuera del ámbito de la presente invención. Preferiblemente tal solución contiene desde el 10 hasta el 40% en volumen de polietilenglicol y preferiblemente también suficiente cloruro de sodio para evitar hemólisis, por ejemplo aproximadamente el 1% p/v. Una sal de ácido carboxílico del compuesto de guanilhidrazona que está fuera del ámbito de la invención de la presente invención se puede usar en el tratamiento de enfermedades y afecciones como se ha descrito en las patentes y publicaciones de solicitudes de patente enumeradas anteriormente.

Los compuestos de guanilhidrazona en la presente invención pueden existir en varias formas tautoméricas e isómeros geométricos y mezclas de los mismos. Todas de tales formas tautoméricas se incluyen en el ámbito de la presente invención. Los tautómeros existen como mezclas de tautómeros en solución. En forma sólida, habitualmente un tautómero predomina. Incluso aunque se puede describir un tautómero, la presente invención incluye todos los tautómeros de los presentes compuestos.

Las estructuras de sal formadas pueden estar en estructuras de sal mono, di, tri, tetra u otras y combinaciones de las mismas. La presente invención también incluye atropisómeros de la presente invención. Atropisómeros se refiere a compuestos de la invención que se pueden separar en isómeros rotacionalmente restringidos. Los compuestos de esta invención pueden contener dobles enlaces de tipo olefina. Cuando tales enlaces están presentes, los compuestos de la invención existen como configuraciones cis y trans y como mezclas de los mismos.

La presente invención también incluye compuestos ácidos isotópicamente marcados, que son idénticos a los enumerados anteriormente, excepto por el hecho de que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o número atómico diferente de la masa atómica o número atómico habitualmente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, profármacos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/o otros isótopos de otros átomos están dentro del ámbito de la presente invención. Ciertos compuestos isotópicamente marcados de la presente invención, por ejemplo, esos en los que se incorporan isótopos radioactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritados, es decir ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede dar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida in vivo aumentada o requisitos de dosis reducidos y, por tanto, se preferirían en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente marcados de esta invención y profármacos de los mismos se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos divulgados en el presente documento sustituyendo un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible por un reactivo no isotópicamente marcado.

En formas de realización, la invención se refiere a un compuesto de guanilhidrazona combinado con mesilato, para formar una sal que tiene una solubilidad en agua pura de al menos 0,001 mg/ml, más preferiblemente 0,01 mg/ml, más preferiblemente 0,1 mg/ml, más preferiblemente 0,2 mg/ml, más preferiblemente 0,3 mg/ml, más preferiblemente 0,4 mg/ml, más preferiblemente 0,5 mg/ml, más preferiblemente 0,7 mg/ml, más preferiblemente 1 mg/ml, más preferiblemente 2 mg/ml, más preferiblemente 3 mg/ml, más preferiblemente 4 mg/ml, más preferiblemente 5 mg/ml, más preferiblemente 10 mg/ml, más preferiblemente 20 mg/ml, incluso más preferiblemente 30 mg/ml, aún más preferiblemente 40 mg/ml, todavía más preferiblemente 50 mg/ml, más preferiblemente 55 mg/ml, más preferiblemente 75 mg/ml, más preferiblemente 85 mg/ml, más preferiblemente 100 mg/ml, más preferiblemente 200 mg/ml, más preferiblemente 300 mg/ml, más preferiblemente 500 mg/ml y lo más preferiblemente 1000 mg/ml.

En otras formas de realización, la invención se refiere al compuesto de guanilhidrazona combinado con mesilato para formar una sal que tiene una solubilidad en una solución acuosa de dextrosa al 5% en peso con agua pura de al menos 0,001 mg/ml, más preferiblemente 0,01 mg/ml, más preferiblemente 0,1 mg/ml, más preferiblemente 0,2 mg/ml, más preferiblemente 0,3 mg/ml, más preferiblemente 0,4 mg/ml, más preferiblemente 0,5 mg/ml, más preferiblemente 0,7 mg/ml, más preferiblemente 1 mg/ml, más preferiblemente 2 mg/ml, más preferiblemente 3 mg/ml, más preferiblemente 4 mg/ml, más preferiblemente 5 mg/ml, más preferiblemente 10 mg/ml, más preferiblemente 20 mg/ml, incluso más preferiblemente 30 mg/ml, aún más preferiblemente 40 mg/ml, todavía más preferiblemente 50 mg/ml, más preferiblemente 55 mg/ml, más preferiblemente 75 mg/ml, más preferiblemente 85 mg/ml, más preferiblemente 100 mg/ml, más preferiblemente 200 mg/ml, más preferiblemente 300 mg/ml, más preferiblemente 500 mg/ml y lo más preferiblemente 1000 mg/ml.

En otras formas de realización, la invención se refiere al compuesto de guanilhidrazona combinado con mesilato para formar una sal que tiene una solubilidad, tanto en agua pura como en una solución acuosa de dextrosa al 5% en peso con agua pura, de al menos 0,001 mg/ml, más preferiblemente 0,01 mg/ml, más preferiblemente 0,1 mg/ml, más preferiblemente 0,2 mg/ml, más preferiblemente 0,3 mg/ml, más preferiblemente 0,4 mg/ml, más preferiblemente 0,5 mg/ml, más preferiblemente 0,7 mg/ml, más preferiblemente 1 mg/ml, más preferiblemente 2 mg/ml, más preferiblemente 3 mg/ml, más preferiblemente 4 mg/ml, más preferiblemente 5 mg/ml, más preferiblemente 10 mg/ml, más preferiblemente 20 mg/ml, incluso más preferiblemente 30 mg/ml, aún más preferiblemente 40 mg/ml, todavía más preferiblemente 50 mg/ml, más preferiblemente 55 mg/ml, más preferiblemente 75 mg/ml, más preferiblemente 85 mg/ml, más preferiblemente 100 mg/ml, más preferiblemente 200 mg/ml, más preferiblemente 300 mg/ml, más preferiblemente 500 mg/ml y lo más preferiblemente 1000 mg/ml.

La sal es Semapimod con el anión mesilato.

Una forma de realización de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una o más sales farmacéuticamente aceptables y uno o más portadores, excipientes, adyuvantes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. También se describen métodos de hacer y usar las sales, por ejemplo, en donde la sal se usa para ensayar o probar el compuesto de guanilhidrazona o métodos de uso en los que compuesto de guanilhidrazona es el principio activo en una terapia conocida usando ese principio activo.

Las sales se pueden preparar adecuadamente según métodos conocidos, por ejemplo, poniendo en contacto la forma de base libre del compuesto que contiene la guanilhidrazona con una cantidad suficiente de ácido deseado para producir una sal de la manera convencional.

Las formas de base libre se pueden regenerar tratando la sal con una solución de base acuosa diluida adecuada tal como hidróxido de sodio, carbonato de potasio, amoníaco y bicarbonato de sodio acuosos diluidos. Las formas de base libre se diferencian de sus correspondientes formas de sal algo en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en solventes polares, pero las sales son por lo demás equivalentes a sus correspondientes formas de base libre para los fines de esta invención.

Las sales se pueden administrar en combinación con uno o más portadores, excipientes, adyuvantes o diluyentes sustancialmente no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones de la presente invención se pueden preparar en cualquier portador o diluyente sólido o líquido convencional y opcionalmente cualquier adyuvante convencional farmacéuticamente hecho a niveles de dosis adecuados de una manera conocida. Las preparaciones preferidas están en forma administrable que es adecuada para la aplicación oral. Estas formas administrables, por ejemplo, incluyen píldoras, comprimidos, comprimidos con película, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvos y depósitos.

También son posibles formas diferentes de las formas administrables por vía oral. Los compuestos de la presente invención y/o preparaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos se pueden administrar por cualquier medio apropiado, incluyendo, pero no limitado a inyección (intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea) por absorción a través de el recubrimiento epitelial o mucocutáneo (mucosa oral, recubrimientos epiteliales rectal y vaginal, mucosa nasofaríngea, mucosa intestinal); por vía oral, rectal, transdérmica, tópica, intradérmica, intragástrica, intracutánea, intravaginal, intravascular, intranasal, intrayugal, percutánea, sublingual o por cualquier otro medio disponible en las técnicas farmacéuticas.

El portador farmacéuticamente aceptable se puede seleccionar adecuadamente con respecto a la forma deseada de administración, es decir, comprimidos orales, cápsulas (relleno sólido, relleno semisólido o relleno líquido), polvos para constitución, geles orales, elixires, gránulos dispersables, jarabes, suspensiones, y similares, y consistente con las prácticas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, para la administración oral en forma de comprimidos o cápsulas, la sal se debe combinar con cualquier portador inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico oral, tal como lactosa, almidón, sacarosa, celulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, talco, manitol, alcohol etílico (formas líquidas) y similares. Además, cuando se desee o necesite, también se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los polvos y comprimidos pueden estar compuestos de desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 95 por ciento en peso del compuesto inventivo, sal del mismo, o una mezcla de compuesto y sal, intervalo que incluye todos los valores y subintervalos entre ellos, incluyendo el 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 y 90% en peso.

Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y ceras. Entre los lubricantes se puede mencionar para el uso en estas formas de dosificación, ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen almidón, metilcelulosa, goma guar y similares. También se pueden incluir agentes edulcorantes y saborizantes y conservantes donde sea apropiado. Algunos de los términos indicados anteriormente, es decir, disgregantes, diluyentes, lubricantes, aglutinantes y similares, se discuten en más detalle posteriormente.

Además, los compuestos o composiciones de la presente invención se pueden formular en forma de liberación sostenida para proporcionar la velocidad de liberación controlada de cualquier uno o más de los componentes o principios activos para optimizar los efectos terapéuticos, es decir, actividad antihistamínica y similar. Las formas farmacéuticas adecuadas para la liberación sostenida incluyen comprimidos en capas que contienen capas de varias velocidades de disgregación o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con los componentes activos y con forma de comprimido o cápsulas que contienen tales matrices poliméricas porosas impregnadas o encapsuladas.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Los ejemplos no limitantes incluyen agua, etanol, soluciones etanólicas, de agua-etanol o agua-propilenglicol para inyecciones parenterales o la adición de edulcorantes y opacificantes para soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para la administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, tal como gas inerte comprimido, por ejemplo, nitrógeno.

Para preparar supositorios, primero se funde una cera de bajo punto de fusión como tal una mezcla de glicéridos de ácidos grasos tal como manteca de cacao, y el ingrediente activo se dispersa homogéneamente en la misma con agitación o mezcla similar. La mezcla homogénea fundida se vierte después en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y por tanto solidifica.

También se incluyen preparaciones de forma sólida que se pretende que se conviertan, poco antes de su uso, a preparaciones en forma líquida para la administración oral o parenteral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden tomar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden estar incluidas en un parche transdérmico de tipo matriz o depósito como son convencionales en la técnica para este fin.

El término cápsula se refiere a un envase o receptáculo especial hecho de metilcelulosa, alcoholes polivinílicos o gelatinas desnaturalizadas o almidón para sujetar o contener composiciones que comprenden los principios activos. Las cápsulas de cubierta dura se hacen típicamente de mezclas de hueso de fuerza de gel relativamente alta y gelatinas de piel de cerdo. La cápsula misma puede contener pequeñas cantidades de colorantes, agentes opacificantes, plastificantes y conservantes.

Comprimidos significa formas farmacéuticas sólidas comprimidas o moldeadas que contienen los principios activos con diluyentes adecuados. El comprimido se puede preparar por compresión de mezclas o granulaciones obtenidas por granulación húmeda, granulación seca o por compactación bien conocidos para el experto en la materia.

Geles orales se refiere a los principios activos dispersados o solubilizados en un matriz hidrofílica semisólida.

Polvos para constitución se refiere a mezclas de polvo que contienen los principios activos y diluyentes adecuados que se pueden resuspender en agua o jugos.

Los diluyentes adecuados son sustancias que habitualmente constituyen la mayor parte de la composición o forma farmacéutica.

5 Los diluyentes adecuados incluyen azúcares tales como lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol, almidones derivados de trigo, maíz, arroz y patata, y celulosas tal como celulosa microcristalina. La cantidad de diluyente en la composición puede variar desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 95% en peso de la composición total, preferiblemente desde aproximadamente el 25 hasta aproximadamente el 75%, más preferiblemente desde aproximadamente el 30 hasta aproximadamente el 60% en peso.

10 El término disgregantes se refiere a materiales añadidos a la composición para ayudar a romperla (disgregar) y liberar los medicamentos. Los disgregantes adecuados incluyen almidones, almidones modificados "solubles en agua fría" tal como carboximetilalmidón sódico, gomas naturales y sintéticas goma garrofín, karaya, guar, tragacanto y agar, derivados de celulosa tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica, celulosas microcristalinas y celulosas microcristalinas entrecruzadas tal como croscarmelosa sódica, alginatos tal como ácido alginico y alginato de sodio, arcillas tales como bentonitas, y mezclas efervescentes. La cantidad de disgregante en la composición puede variar desde aproximadamente el 2 hasta aproximadamente el 20% en peso de la composición, más preferiblemente desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 10% en peso.

20 Los aglutinantes caracterizan sustancias que unen o "pegan" polvos y los hacen cohesivos formando gránulos, sirviendo así como el "adhesivo" en la formulación. Los aglutinantes añaden fuerza cohesiva ya disponible en el diluyente o agente de carga. Los aglutinantes adecuados incluyen azúcares tales como sacarosa, almidones derivados de trigo, maíz arroz y patata; gomas naturales tales como goma arábica, gelatina y tragacanto; derivados de algas tal como ácido alginico, alginato de sodio y alginato de amonio y calcio; materiales celulósicos tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilmetilcelulosa; polivinilpirrolidona; y compuesto inorgánicos tales como silicato de magnesio y aluminio. La cantidad de aglutinante en la composición puede variar desde aproximadamente el 2 hasta aproximadamente el 20% en peso de la composición, más preferiblemente desde aproximadamente el 3 hasta aproximadamente el 10% en peso, incluso más preferiblemente desde aproximadamente el 3 hasta aproximadamente el 6% en peso.

30 Lubricante se refiere a una sustancia añadida a la forma farmacéutica para permitir que el comprimido, gránulos, etc., después de que se haya comprimido, se libere del molde o troquel reduciendo la fricción o desgaste. Los lubricantes adecuados incluyen estearatos metálicos tales como estearato de magnesio, estearato de calcio o estearato de potasio; ácido esteárico; ceras de alto punto de fusión; y lubricantes solubles en agua tales como cloruro de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, oleato de sodio, polietilenglicoles y d,l-leucina. Los lubricantes se añaden habitualmente en el último paso antes de la compresión, ya que deben estar presentes en las superficies de los gránulos y entre ellos y las partes de la prensa de comprimidos. La cantidad de lubricante en la composición puede variar desde aproximadamente el 0,2 hasta aproximadamente el 5% en peso de la composición, preferiblemente desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 2%, más preferiblemente desde aproximadamente el 0,3 hasta aproximadamente el 1,5% en peso.

40 Los deslizantes son materiales que previenen la formación de torta y mejoran las características de flujo de granulaciones, de modo que el flujo sea liso y uniforme. Los deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio y talco. La cantidad de deslizante en la composición puede variar desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 5% en peso de la composición total, preferiblemente desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 2% en peso.

Los agentes colorantes son excipientes que proporcionan coloración a la composición o forma farmacéutica. Tales excipientes pueden incluir colorantes de grado alimentario y colorantes de grado alimentario adsorbidos en un adsorbente adecuado tal como arcilla u óxido de aluminio. La cantidad de agente colorante puede variar desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 5% en peso de la composición, preferiblemente desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 1%.

50 Otras técnicas para la formulación y administración se pueden encontrar en "Remington's Pharmaceutical Science" Mack Publishing Co., Easton Pa. Una composición adecuada que comprende al menos un compuesto de la invención puede ser una solución del compuesto en un portador farmacéutico líquido adecuado o cualquier otra formulación tales como comprimidos, píldoras, comprimidos con película, comprimidos recubiertos, grajeas, cápsulas, polvos y depósitos, geles, jarabes, papillas, suspensiones, emulsiones, y similares.

60 El término "tratar" como se usa en el presente documento se refiere a revertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o afección al que el término se aplica, o uno o más síntomas trastorno o la afección. El término "tratamiento" como se usa en el presente documento se refiere al acto de tratar como el término se ha definido anteriormente.

65 El compuesto de la presente invención puede existir en cualquier forma cristalina, semicristalina o amorfa conveniente. Estas se pueden alcanzar a través de rutas de cristalización típicas incluyendo cristalización al vacío o secado por rociado. Dependiendo de la solubilidad deseada, la forma amorfa obtenida mediante, por ejemplo,

secado por rociado puede ser preferida. El secado por rociado se puede llevar a cabo de soluciones acuosas, etanólicas, orgánicas o acuosas etanólicas mezcladas de la sal o una mezcla de la sal y el compuesto base libre. El compuesto y/o la sal pueden existir en una forma que comprende una o más aguas de hidratación.

El compuesto de guanilhidrazona se administra adecuadamente en forma de una sal de un ácido farmacéuticamente aceptable. La sal farmacéuticamente aceptable satisface deseablemente uno o más de los siguientes criterios fisicoquímicos: (1) buena solubilidad; (2) buena estabilidad; (3) sin higroscopicidad; (4) procesabilidad para formulaciones orales, parenterales o tópicas, etc. Se han producido y evaluado una gama de sales de guanilhidrazona farmacéuticamente aceptables usando estos criterios.

Las sales presentes deseablemente tienen buena solubilidad acuosa y buena biodisponibilidad. Habitualmente se busca una solubilidad mayor de 1 mg/ml a pH 1-7,5 aunque se requieren solubilidades mayores para formular inyecciones. Además, las sales que proporcionan soluciones que tienen un pH cercano al de la sangre (7,4) son preferidas porque son fácilmente biocompatibles y se pueden tamponar fácilmente al intervalo de pH requerido sin alterar su solubilidad. La sal L-lactato de Semapimod muestra muy buena solubilidad.

La buena estabilidad en el estado sólido es deseable para comprimidos y cápsulas, mientras que la buena estabilidad en solución se requiere para una inyección acuosa. En el caso de comprimidos el vehículo puede estar compuesto de, por ejemplo, celulosa microcristalina en combinación 50:50 con fosfato de calcio dibásico anhídrido. En el caso de cápsulas el vehículo puede estar compuesto de, por ejemplo, manitol en combinación 4:1 con almidón de maíz seco. Para proporcionar formulaciones estables es deseable tener una sal no higroscópica. En el estado sólido donde el contenido del fármaco es alto, las películas absorbidas de humedad pueden actuar como un vector para la hidrólisis y descomposición química. Es la naturaleza higroscópica de un fármaco o su sal la que contribuye a humedad libre que normalmente es responsable de inestabilidad.

Las presentes sales deseablemente se procesan fácilmente, es decir, tienen buenas propiedades de compresión y también la capacidad de no pegarse o adherirse a la maquinaria de hacer comprimidos. Para formulaciones de dosis alta, la buena compresibilidad es deseable en términos de hacer comprimidos elegantes. Con comprimidos de dosis menores la necesidad para buena compresibilidad se puede eliminar hasta un cierto grado mediante el uso de excipientes diluyentes adecuados llamados ayudas de compresión. La celulosa microcristalina es una ayuda de compresión comúnmente usada.

Ejemplos

Para que la presente invención se entienda más fácilmente, ahora se hace referencia a los siguientes ejemplos, que no se pretende que sean limitantes a menos que se indique de otra manera.

Ejemplo 1

Procedimiento para la preparación de Semapimod base libre:

Una resina AG1-X8 de Bio-Rad (malla 20-50, forma hidróxido, 20 g) se agitó en 100 ml de solución de NaOH 1 N a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos, y se filtró. La resina se lavó después con 100 ml de H₂O destilada, seguido por 200 ml de MeOH. A continuación, la resina se añadió a 50 ml de una solución de MeOH que contenía 2 g de sal de Semapimod-4 HCl. La mezcla se agitó después a temperatura ambiente durante 60 minutos, y después se filtró.

La resina se lavó con aproximadamente 50 ml de MeOH. El filtrado combinado se concentró a presión reducida para dar 1,72 g de un sólido amarillo claro. El análisis por HPLC del producto mostró el 98,9% de pureza. El producto preparado a partir del mismo procedimiento se sometió a análisis de elementos, y los resultados mostraron una coincidencia más cercana a Semapimod-4 H₂O. La ¹H RMN del producto mostró el mismo patrón de espectro que el material de partida, pero con las señales del grupo metilo y el hidrógeno aromático ligeramente desplazadas campo arriba. La recuperación de este proceso era habitualmente de más del 95%.

Ejemplo 2

Solubilidad de Semapimod-2 HCl/4 H₂O:

El producto aislado como Semapimod-2 HCl/4 H₂O se añadió a aprox. 2 ml de solventes (H₂O, solución de dextrosa al 5%, PBS y solución de NaCl al 0,9%), y se sonicó a temperatura ambiente hasta que el sólido se resuspendió en la solución. La mezcla se pasó a través de un filtro de jeringa de nailon, y después 0,5 ml del filtrado se diluyeron con MeOH antes de inyección en el HPLC. La concentración de Semapimod-2 HCl/4 H₂O en el filtrado se calculó comparando los resultados con una solución estándar preparada de Semapimod-4 HCl/4 H₂O. Con fines de referencia, la solubilidad de Semapimod-4 HCl/4 H₂O se determinó según el procedimiento previo.

La solubilidad de Semapimod-2 HCl/4 H₂O se examinó y se enumera a continuación:

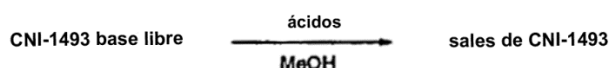
H₂O: aprox. 9,54 mg/ml
 Dextrosa al 5%: 13,44 mg/ml
 PBS: 0
 Solución de NaCl al 0,9%: 0

La solubilidad de Semapimod-4 HCl/4 H₂O

H₂O: 14,15 mg/ml.

Ejemplo 3

Preparación de sales de Semapimod (CNI-1493):



Se prepararon las siguientes sales de Semapimod según el procedimiento descrito anteriormente. Las sales de acetato, L-glutamato, L-lactato y sulfato están fuera del ámbito de la presente invención y se muestran para fines comparativos solo. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

TABLA I

Sales	Filtración	Forma
acetato	fácil	sólido blanco
L-glutamato	media	sólido blanco
L-lactato	fácil	sólido blanco
mesilato	media ¹	sólido blanco
sulfato	fácil	sólido blanco

¹ El producto era pegajoso y se adhería al recipiente de reacción.

El sulfato de Semapimod precipitó de la solución como un sólido blanco, y el producto aislado no era soluble en DMSO-d₆, metanol-d₄ o D₂.

Ejemplo 4

Ensayo de solubilidad

Las sales de Semapimod mencionadas en la tabla anterior se sometieron a pruebas de solubilidad usando el mismo procedimiento explicado anteriormente. Los resultados se compararon a una solución estándar preparada de Semapimod-4 HCl/4 H₂O para determinar la concentración de las sales en H₂O o solución de dextrosa al 5%. Los resultados se enumeran en la siguiente tabla.

TABLA II

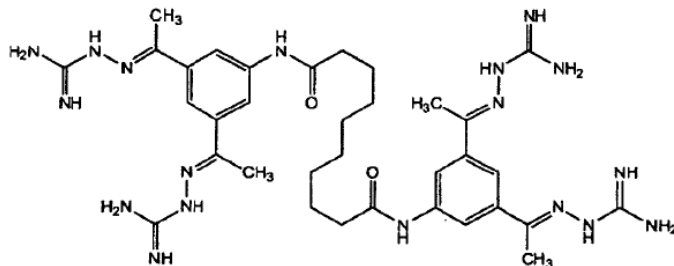
Sales	Solubilidad en H ₂ O ¹ (mg/ml) ²	Solubilidad en solución de dextrosa al 5% (mg/ml) ²
acetato	43,3	18,1
L-glutamato	≥51,8	≥42,7
L-lactato	≥59,2	≥49,9
mesilato	35,4	≥46,4
sulfato	0	0

¹ H₂O era de Pharmco, grado HPLC, y se usó sin modificación adicional. ² Se asumió el peso molecular de cada sal 900 para obtener las lecturas aproximadas en mg/ml.

Para el glutamato y lactato de Semapimod, ambas sales parecieron ser solubles libremente en H₂O y solución de dextrosa al 5%. Para conservar los productos, se usaron soluciones de menos de saturación en las pruebas de solubilidad.

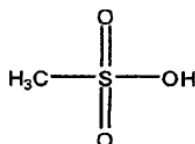
REIVINDICACIONES

1. Una sal farmacéuticamente aceptable, que comprende el siguiente compuesto de guanilhidrazona:



CNI 1493

como una sal de al menos un ácido farmacéuticamente aceptable, el al menos un ácido farmacéuticamente aceptable tiene la siguiente fórmula:



2. Una composición farmacéuticamente aceptable, que comprende la sal de la reivindicación 1 en contacto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable.
3. El compuesto como se define en el reivindicación 1 para su uso como un medicamento.
4. El uso del compuesto como se define en la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento.
5. La sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal mono, que tiene una relación guanilhidrazona:contraión ácido de 1:1.
6. La sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal di, que tiene una relación guanilhidrazona:contraión ácido de 1:2.
7. La sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en donde la sal ácida farmacéuticamente aceptable es una sal tri, que tiene una relación guanilhidrazona:contraión ácido de 1:3.
8. La sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal tetra, que tiene una relación guanilhidrazona:contraión ácido de 1:4.