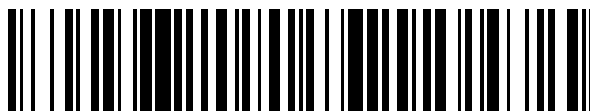


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 517 366**

51 Int. Cl.:

C07C 257/10 (2006.01)

C07C 50/12 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 31/122 (2006.01)

A61P 33/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2010 E 10809659 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014 EP 2467358**

54 Título: **Nuevo complejo para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones parasitarias**

30 Prioridad:

20.08.2009 IN MU19302009

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

03.11.2014

73 Titular/es:

**IPCA LABORATORIES LIMITED (100.0%)
48, Kandivali Industrial Estate Charkop Kandivali
(West)
400 067 Mumbai, Maharashtra, IN**

72 Inventor/es:

**KUMAR, ASHOK;
SINGH, DHARMENDRA;
MATHUR, PRAMILKUMAR y
BUCHUDE, VITTHAL SYRYABHAN**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 517 366 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

Nuevo complejo para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones parasitarias

5 Campo técnico de la invención:

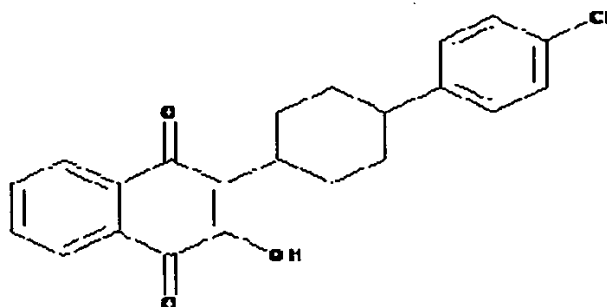
Esta invención se refiere a compuestos complejos nuevos que se componen de un compuesto antineumocístico y de un compuesto antimalárico, al proceso para su preparación, a las composiciones farmacéuticas y a los usos de dichos complejos para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones parasitarias.

10 Antecedentes de la invención:

La malaria es una enfermedad infecciosa que causa una morbilidad y mortalidad graves, con un número estimado de 300-500 millones de casos en todo el mundo y más de un millón de muertes al año en solo el África subsahariana, y los pacientes afectados pertenecen a cualquier grupo de edades. La enfermedad es causada por parásitos protozoarios del género *Plasmodium*, transmitidos por mosquitos. Las formas más graves de la malaria son causadas por *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax*, pero otras especies (por ejemplo, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* y *Plasmodium Knowlesi* [iota]) también pueden infectar a los seres humanos.

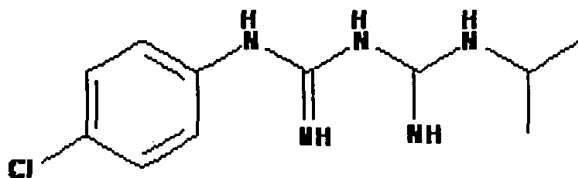
Los fármacos más comunes en el tratamiento/profilaxis de la malaria son, por ejemplo, la atovacuona, el proguanil como sal de hidrocloreuro y la primaquina.

La atovacuona (Fórmula I), cuyo nombre químico es *trans*-2-[4-(4-clorofenil)ciclohexil]-3-hidroxi-1,4-naftoquinona, es una hidroxi-1,4-naftoquinona, un análogo de ubiquinona, con actividades antineumocísticas y antimaláricas. Se ha divulgado previamente, por ejemplo, en la Patente Europea nº 1,23,238 que la atovacuona es activa (en animales e *in vitro*) contra *Pneumocystis (carinii) jirovecii*, *Plasmodia* y las formas de taquizoitos y quistes de *Toxoplasma gondii*.



Fórmula I

El proguanil (Fórmula II) como sal de hidrocloreuro es un fármaco bien conocido que se utiliza principalmente para la profilaxis, pero que no se utiliza normalmente para el tratamiento de la malaria. El cicloguanil es un metabolito del proguanil y se estima que su formación *in vivo* es responsable de la actividad antimalárica del proguanil. Se trata de uno de los fármacos antimaláricos más seguros y se puede administrar a niños pequeños y a mujeres embarazadas.



Formula II

El control de la malaria se ha visto obstaculizado por la propagación de la resistencia a fármacos en los parásitos *Plasmodium* y en el insecto vector *Anopheles*, así como por la falta de una vacuna eficaz (Moorthy, V.S. *et al.*, 2004, Lancet 363:150-156). Con el fin de combatir la resistencia a los fármacos y mejorar la quimioterapia antimalárica, se

utiliza una combinación de fármacos antimaláricos, ya sea de forma simultánea o secuencial. Se ha divulgado previamente una de estas combinaciones de atovacuona y proguanil como sal de hidrocloreto (nombre comercial: Malarone) para el tratamiento de la malaria en WO9412164, US6413993, WO2009001367 y WO2009042960.

5 La atovacuona es un compuesto altamente lipofílico con muy poca solubilidad y biodisponibilidad, clasificada de acuerdo con el sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS, por sus siglas en inglés, *Biopharmaceutical Classification System*) como fármaco de clase II. En US6018080 y US6649659 se menciona que la eficacia de la atovacuona como agente terapéutico resulta limitada debido a su escasa biodisponibilidad causada por la mala solubilidad de los cristales en disolventes comunes orgánicos/acuosos. Se observa que la información de la etiqueta de Malarone de la FDA (*Food and*
10 *Drug Administration*, Organismo para el Control de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos de América) muestra que la biodisponibilidad absoluta de la formulación de comprimidos de atovacuona es solo del 23%, lo que significa que casi el 67% de la atovacuona no se absorbe en el cuerpo.

15 De acuerdo con las farmacopeas europea e india, el hidrocloreto de proguanil exhibe una solubilidad deficiente en disolventes comunes orgánicos/acuosos y, por consiguiente, una simple composición de mezcla física de estas dos moléculas, como en Malarone, no altera las propiedades individuales y por lo tanto la combinación existente que se ha mencionado anteriormente exhibe una solubilidad deficiente y, por consiguiente, una menor biodisponibilidad.

20 Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de mejorar las propiedades físicoquímicas de la combinación de atovacuona-proguanil, lo que influye en gran medida en los efectos farmacocinéticos, la biodisponibilidad y la eficacia terapéutica. Ello constituye el objeto de la presente invención.

Características de la invención:

25 En consecuencia, la presente invención proporciona un complejo o complejos nuevos con al menos dos principios activos, la atovacuona y el proguanil, y con propiedades mejoradas que pueden influir en la eficacia terapéutica y sus propiedades farmacocinéticas. Por ejemplo, las propiedades físicoquímicas beneficiosas del nuevo complejo de la presente invención proporcionan una aplicabilidad terapéutica más amplia y una potenciación o sinergismo de la actividad de cada uno de los componentes del complejo, lo que tiene como resultado la mejora de las propiedades farmacocinéticas.

30 En una realización preferida, los complejos de la presente invención comprenden atovacuona y proguanil caracterizados porque la relación molar de cada fármaco en el complejo o complejos se encuentra en el intervalo de 1:4 a 4:1, respectivamente. El complejo o complejos, de conformidad con la invención, pueden estar bien caracterizados y diferenciados a partir de mezclas físicas mediante el uso de herramientas analíticas estándar que analizan las diferencias en las propiedades físicoquímicas.

35 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un complejo o complejos nuevos. Este proceso comprende la puesta en contacto de atovacuona y proguanil en cantidades predefinidas en un medio o transportador adecuado y la recuperación del complejo o complejos de la presente invención desde el medio o transportador. En una realización de la presente invención, el proceso para la preparación del complejo o complejos comprende las etapas de: (i) la formación de una solución de cada componente en un disolvente apropiado; (ii) la mezcla de dicha solución de cada componente a una temperatura adecuada; (iii) el aislamiento del complejo de la presente invención, por ejemplo mediante la cristalización, evaporación del disolvente o adición de un disolvente precipitante. Se obtienen los complejos de diferentes relaciones molares mediante el ajuste de las cantidades molares de cada componente en la fase (i).

40 En una realización alternativa de la presente invención, el proceso comprende la suspensión o trituración/pulverización de ambos componentes en cantidades molares apropiadas en un disolvente adecuado, y a continuación el aislamiento del complejo formado mediante la filtración o adición de un disolvente inerte.

45 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el tratamiento y/o la profilaxis de una infección parasitaria protozoaria, por ejemplo la malaria o la toxoplasmosis, o una infección causada por *Pneumocystis (carinii) jirovecii* en mamíferos, entre los que figuran los seres humanos, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de complejo o complejos de la presente invención.

50 En un aspecto adicional, la invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden el complejo de conformidad con la presente invención. El complejo, de acuerdo con la invención, puede formularse en una cantidad terapéuticamente eficaz en una forma de dosificación adecuada, como por ejemplo comprimidos, cápsulas, suspensiones, etc., usando para ello técnicas conocidas. Se pueden administrar las formas de dosificación preparadas

por el proceso de la presente invención a un mamífero en necesidad de tratamiento y/o para la profilaxis de infecciones parasitarias por cualquier medio adecuado.

En la siguiente descripción se exponen los detalles de una o más realizaciones de las invenciones. Otras características, objetos y ventajas de estas invenciones resultarán evidentes teniendo en cuenta los ejemplos y reivindicaciones que se adjuntan.

Breve descripción de los dibujos:

En la **Figura 1** se muestra un difractograma de polvo de Rayos X de un lote ejemplar del complejo de *trans*-atovacuona-proguanil en la relación de 1:1 obtenido de conformidad con la invención.

En la **Figura 2** se muestran espectros de infrarrojos por transformada de Fourier del complejo de *trans*-atovacuona-proguanil en una relación de 1:1 obtenido de conformidad con la invención.

En la **Figura 3** se muestra un diagrama de análisis de una calorimetría diferencial de barrido (en inglés: *Differential Scanning Calorimetry* o DSC) de un lote ejemplar del complejo de *trans*-atovacuona-proguanil en una relación de 1:1 obtenido de conformidad con la invención.

La **Figura 4** representa una Superposición de Difracción de Rayos X de Polvo (PXRD, por sus siglas en inglés, *Powder X-ray Diffraction*) del complejo de la presente invención con patrones de PXRD de base de atovacuona y proguanil y una mezcla física de base de atovacuona y proguanil.

Descripción detallada de la invención:

A menos que se especifique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente poseen el mismo significado que un experto en la técnica relacionada con esta invención entendería comúnmente. Aunque se pueden utilizar cualesquiera métodos y materiales similares o equivalentes a los aquí descritos a la hora de llevar a la práctica o probar la presente invención, en el presente se describen los métodos y materiales preferidos. Para describir esta invención, se definen determinados términos específicamente de la siguiente manera:

A menos que se indique lo contrario, cualquiera de las expresiones “que incluye”, “incluye”, “incluidos”, “incluidas”, “que comprende”, “comprende”, significan “que incluye sin limitación” y no deben ser interpretadas para limitar cualquier afirmación general que siga a las mismas a los artículos o asuntos específicos o similares que figuren inmediatamente a continuación. Las realizaciones de la invención no se excluyen mutuamente, pero pueden ser implementadas en varias combinaciones. Se proporcionan las realizaciones descritas de la invención y los ejemplos divulgados a título ilustrativo, y no como una limitación de la invención que se expone en las reivindicaciones adjuntas.

A menos que se indique lo contrario, el término “complejo” se refiere a una estructura que consiste en una molécula débilmente conectada al átomo o átomos o molécula o moléculas circundantes, en la que el átomo o átomos o molécula o moléculas están interconectados entre sí de manera no covalente por cualesquiera fuerzas conectivas. El término abarca el complejo de coordinación, el quelato, la sal, las configuraciones preferenciales de las moléculas en un cristal, por ejemplo un co-cristal, y cualesquiera otras formas de unión no covalente entre las moléculas, por lo que dicha estructura presenta al menos una propiedad fisicoquímica diferente a la de los componentes individuales.

Las expresiones “que aísla”, “aísla” y “aislamiento” se utilizan para indicar la separación, recogida o recuperación del compuesto de la invención que se está aislando en la forma especificada. Las expresiones “que se separa de un disolvente” o “separación de un disolvente”, con respecto a los sólidos descritos en el presente, significan la obtención de un sólido de características especificadas a partir de una solución o una solución parcial.

La expresión “tratando” o “tratamiento” significa la adición o combinación o mezcla o trituración de los reactivos o materiales indicados con los elementos que se están tratando. La expresión “que forma una solución” o “solución” significa la obtención de una solución de una sustancia en un disolvente de cualquier manera y abarca soluciones parciales.

El término “estable”, tal y como se utiliza en el presente, se refiere a la tendencia a permanecer sustancialmente en la misma forma física durante al menos un mes, preferentemente al menos seis meses, más preferentemente al menos un año, y aún más preferentemente al menos tres años, cuando se almacena en condiciones ambientales (20 °C/60% RH) sin tratamiento externo.

El término “paciente”, tal y como se utiliza en el presente, se refiere a los mamíferos, que incluyen a los seres humanos. En un aspecto de la presente invención se proporcionan complejos nuevos de compuesto antineumocístico y un compuesto antimalárico. En particular, se proporcionan complejos de atovacuona (Fórmula I) y proguanil (Fórmula II).

Los complejos de atovacuona y proguanil, de conformidad con la presente invención, se diferencian entre sí basándose en las cantidades molares de cada componente en el complejo o complejos. Cada complejo, de conformidad con la invención, comprende una relación molar de atovacuona a proguanil en un intervalo de 1:4 a 4:1, respectivamente. Por consiguiente, se proporcionan complejos de atovacuona-proguanil en relaciones de 1:1 a 1:4 y viceversa, respectivamente. Un complejo particularmente preferido comprende una relación molar de atovacuona a proguanil en el intervalo de 1:1 o 4:1, respectivamente. Más en concreto, la relación de atovacuona a proguanil es de 1:1.

La atovacuona de la Fórmula I puede existir como un isómero *cis* o *trans*, es decir que el anillo de ciclohexilo puede estar sustituido en *cis* o *trans* por el núcleo de naftoquinona y el grupo clorofenilo. Se pueden usar ambos isómeros *cis* y *trans* y las mezclas de los mismos en cualquier proporción o relación de conformidad con la presente invención. En general, cuando el compuesto adopta la forma de una mezcla de isómeros, el isómero *trans* estará presente en una cantidad de aproximadamente 50% o será un isómero predominante, pero las mezclas en las que predomina el isómero *cis* también se pueden utilizar para formar los complejos de la presente invención. La proporción específica de isómeros puede variar según se requiera; entre las mezclas típicas figuran aquellas en las que la proporción de isómeros *cis/trans* es de aproximadamente 0:100 y 100:0. Para su uso de conformidad con la presente invención, se prefiere el isómero *trans* del compuesto de la fórmula (I) o una mezcla de sus isómeros *cis* o *trans* que contiene al menos un 95% (por ejemplo, un 99%) del isómero *trans*.

Los complejos de la presente invención poseen propiedades físicoquímicas completamente diferentes cuando se comparan con la atovacuona o el proguanil individuales o su mezcla. Por consiguiente, los complejos de la presente invención pueden ser identificados y caracterizados adecuadamente por métodos conocidos en la técnica *per se*, como por ejemplo Difracción de Polvo de Rayos X (XRPD por sus siglas en inglés), espectros de infrarrojos por transformada de Fourier (FTIR por sus siglas en inglés), punto de fusión, etc. Deberá entenderse que el operador, el instrumento y otros cambios similares pueden tener como resultado algún margen de error con respecto a la caracterización analítica del sólido.

A continuación se describen los métodos de FTIR, DSC y XRPD utilizados para la identificación y caracterización del nuevo complejo de la presente invención:

(a) Análisis espectral FTIR

Los espectros FTIR del nuevo complejo se registraron directamente en el polvo sin tratar por medio de un espectrómetro FTIR. Los espectros se registraron a temperatura ambiente desde 4000 cm⁻¹ a 650 cm⁻¹, para cada muestra se recogieron 32 barridos a una resolución espectral de 4^{cm⁻¹}.

(b) Estudios de difracción de polvo de rayos X

La caracterización analítica del compuesto de conformidad con la invención se llevó a cabo mediante el uso de difracción de polvo de rayos X usando un difractómetro de polvo de rayos X PANalytical XpertPRO (PANalytical B.V., Almelo, Países Bajos). Se registraron los patrones de difracción de rayos X de muestras de polvo con una fuente de radiación Cu K-Alpha (tensión de 45 kV; corriente: 40 mA). El modo de barrido por pasos se realizó con un tamaño de paso de 0,008° a una velocidad de barrido de 14,59 segundos/paso.

(c) Calorimetría diferencial de barrido (abreviado como DSC, *Differential Scanning Calorimetry*)

El análisis de calorimetría diferencial de barrido del nuevo complejo se registró a una velocidad de calentamiento de 10 °C por minuto a un intervalo de temperatura de entre 50 °C y 230 °C.

El compuesto de la invención puede estar caracterizado por las posiciones de los picos principales en el difractograma de polvo de rayos X (PXRD), pero también puede estar caracterizado por la espectroscopia FTIR convencional y endotermos en el diagrama DSC.

Por consiguiente, se confirma el carácter de complejo ya sea por los patrones de PXRD, endotermos DSC y espectros FTIR obtenidos a partir de un complejo 1:1 de atovacuona-proguanil, que se proporciona como las Figuras 1, 2 y 3, respectivamente. El patrón de PXRD muestra al menos un pico característico y exclusivo alrededor de 5,72 ± 0,20

grados de ángulos 2θ . Más en concreto, el patrón de PXRD muestra picos característicos y exclusivos en 5,72, 12,56, 13,86 y $14,09 \pm 0,20$ grados de ángulos 2θ .

El complejo de la presente invención está caracterizado también por la absorción característica en espectros FTIR, al menos con una longitud de onda de aproximadamente 3468 ± 3 y $1141 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$. Más en concreto, el complejo está caracterizado por la longitud de onda de aproximadamente 3468 ± 3 , 3343 ± 3 , 1668 ± 3 y $1411 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$.

El complejo de la presente invención está caracterizado además por endotermos en un DSC. Los análisis térmicos tienen como resultado un termograma de calorímetro diferencial de barrido obtenido a una velocidad de calentamiento de 10°C por minuto en un recipiente abierto que exhibe un único endotermo en fusión con una temperatura pico de aproximadamente 210°C . La posición del endotermo puede desplazar la posición dependiendo de la velocidad de calentamiento y de cualesquiera contaminaciones que resulten de la misma.

A continuación se muestran en la Tabla 1 los picos principales con posiciones e intensidades relativas, extraídos del difractograma en la Figura 1. Las intensidades relativas pueden cambiar entre muestra y muestra o análisis y en la Tabla 1 se han omitido algunos picos adicionales muy débiles encontrados en el difractograma.

Tabla 1: Principales picos con posiciones e intensidades relativas, extraídos del difractograma de la Figura 1.

Nº de Serie	2θ	espaciado-d	Intensidad relativa [%]
1	5,72	15,44	100
2	11,43	7,73	42,87
3	12,56	7,04	5,86
4	13,86	6,38	11,91
5	14,09	6,28	14,53
6	16,31	5,43	2,72
7	18,79	4,72	10,61
8	27,94	3,19	7,68

El complejo de la presente invención muestra propiedades físicoquímicas mejoradas, por ejemplo pKa, pH y patrón de solubilidad, en comparación con los fármacos individuales, lo que tiene como resultado un perfil farmacocinético mejorado.

El complejo 1:1 exhibe un valor de pKa de 7,5, mientras que el valor de pKa para la atovacuona y el proguanil es de 8,39 y 10,64, respectivamente.

Los datos de solubilidad intrínseca del complejo compuesto de la presente invención en una relación de 1:1 en condiciones estándar de USP (40% de alcohol isopropílico con tampón de fosfato pH 8,0) indica que la solubilidad de la atovacuona es casi el doble, en comparación con la de la mezcla física de atovacuona-proguanil.

Tabla 2: Perfil de disolución intrínseca de atovacuona y proguanil del complejo y una mezcla física de 1:1 de clorhidrato de atovacuona-proguanil.

Tiempo	Complejo atovacuona-proguanil (1:1)		Mezcla física clorhidrato atovacuona-proguanil (1:1)	
	% Disolución atovacuona	% Disolución proguanil	% Disolución atovacuona	% Disolución proguanil
1 hora	2,64	1,97	1,5	3,17
2 horas	5,61	3,64	2,54	4,11
3 horas	7,72	5,22	3,55	5,10
4 horas	9,75	6,38	4,19	5,80

Los datos anteriores indican que el complejo de la presente invención muestra mejores propiedades físicoquímicas y mejoró la solubilidad de la atovacuona poco soluble en la mezcla física. Como resultado, se disuelve más atovacuona desde el complejo de la presente invención y se pone a disposición para la entrega/absorción simultáneas en mayor proporción en la combinación de atovacuona-proguanil, con el resultado de una potenciación o sinergismo de la actividad. Por consiguiente, el complejo de la presente invención puede mostrar un mejor perfil farmacocinético y una mejor biodisponibilidad.

De manera interesante, el perfil farmacocinético en roedores (*in vivo*) del complejo de atovacuona-proguanil se ajusta a los resultados de los estudios de disolución intrínseca. Los resultados del estudio farmacocinético en ratas comparativo de un lote ejemplar del complejo *trans*-atovacuona-proguanil en una relación de 1:1 con una relación correspondiente de mezcla física han demostrado que la biodisponibilidad de la atovacuona se incrementa por lo menos dos veces. En la Tabla 2 se muestra el $AUC_{0-\infty}$ calculado a partir del perfil de PK del complejo 1:1 de la presente invención, en comparación con el de Malarone, en el que el complejo de la presente invención que contiene solo una cuarta parte de la cantidad de atovacuona presente en mezcla física (Malarone) mostró niveles más altos de $AUC_{0-\infty}$ de atovacuona en comparación con la mezcla física. Esto demuestra que el complejo de la presente invención posee una biodisponibilidad significativamente mayor para la atovacuona. Por lo tanto, el complejo de la presente invención exhibe un mejor perfil terapéutico que la mezcla física.

Tabla 3: $AUC_{0-\infty}$ de atovacuona calculado a partir del perfil en ratas de PK del complejo *trans*-atovacuona-proguanil (1:1) y una mezcla física (Malarone).

Nº de Serie	Muestra	Dosis de atovacuona	$AUC_{0-\infty}$ (ng/hr x mL)
1.	Complejo (1:1)	6,166 mg/kg	298501,894 ± 117805,568
2.	Mezcla física (Malarone)	26,011 mg/kg	223163,826 ± 64461,432

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona procesos para la preparación del complejo o complejos. El proceso comprende la puesta en contacto de atovacuona y proguanil en cantidades predefinidas en un medio o transportador adecuado y la recuperación del complejo o complejos de la presente invención a partir del medio o transportador. En una realización, el proceso comprende: (i) la formación de una solución de cada uno de los componentes en cantidades molares apropiadas en uno o más disolventes; (ii) la mezcla de dicha solución a una temperatura adecuada; y (iii) el aislamiento del complejo de dicha solución.

En una realización preferida, la preparación de complejo de la presente invención comprende: (i) la formación de una solución de atovacuona, o isómeros de la misma, en un disolvente apropiado; (ii) la adición de dicha solución a una solución de proguanil en un disolvente apropiado a una temperatura adecuada y la agitación durante un periodo adecuado; (iii) el aislamiento del complejo. Alternativamente, en la etapa (ii) también se puede añadir la solución de proguanil a la solución de atovacuona o isómeros de la misma. El disolvente utilizado para la disolución de atovacuona y proguanil puede ser el mismo o disolventes diferentes.

En una realización alternativa de la presente invención, el proceso comprende la suspensión o trituración de ambos componentes en cantidades molares apropiadas en presencia de un disolvente adecuado, y posteriormente el aislamiento del complejo formado mediante la filtración o adición de un disolvente inerte. El complejo de la presente invención se purifica opcionalmente en un disolvente inerte.

En este proceso, las relaciones molares de la atovacuona y el proguanil se alteran para formar complejos diferentes que poseen cada uno diferentes cantidades molares. La reacción de formación del complejo puede llevarse a cabo a una temperatura que varía desde una temperatura ambiente hasta una temperatura de reflujo del disolvente, aunque se puede utilizar una temperatura más baja.

En el presente, las expresiones "disolvente de la reacción", "disolvente inerte", "disolvente de precipitación", "disolvente apropiado" y "disolvente adecuado" se refieren a un disolvente o mezcla de disolventes que no interactúan con los materiales de partida, los reactivos, los productos intermedios o los productos [finales] de una manera que afecte negativamente al rendimiento y a la calidad del producto deseado.

El disolvente inerte o apropiado se puede seleccionar de entre los siguientes (pero sin estar limitado a los mismos): una cetona como la acetona, la metiletilcetona o metilpropilcetona, un hidrocarburo halogenado como el cloroformo, el dicloruro de etileno o el cloruro de metileno; un éster como el acetato de etilo; un alcohol C1-4, como el metanol, el etanol, el propanol, el butanol o mezclas de los mismos. El disolvente menos polar se puede seleccionar de entre los siguientes (pero sin estar limitado a los mismos): hidrocarburos como el hexano, el heptano, el tolueno o mezclas de los mismos. La cantidad de disolvente no es crucial y dependerá de la conversión y de las condiciones del proceso deseadas.

La mezcla de la reacción se agitó vigorosamente a una temperatura adecuada. Por temperatura adecuada se entiende una temperatura en la cual se puede formar la solución y que sea capaz de inducir la transformación de atovacuona y proguanil en el nuevo complejo. Entre los ejemplos de dichas temperaturas adecuadas figuran, sin limitación, desde la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo de los medios de reacción.

Por periodo o tiempo adecuados se entiende un periodo que tiene como resultado la conversión completa del material de partida en el nuevo complejo sin causar la descomposición de cualquiera de los compuestos, es decir, que tiene como resultado un buen rendimiento. Se puede establecer este periodo adecuado mediante experimentaciones rutinarias.

- 5 Se lleva a cabo el aislamiento del complejo mediante técnicas convencionales como por ejemplo la cristalización, la evaporación, la adición de un disolvente de precipitación, etc. En una realización preferida, la cristalización se realiza por evaporación del disolvente de reacción o mediante la adición de disolventes menos polares para obtener el complejo de conformidad con la presente invención. El complejo se aísla a una temperatura ambiente, preferentemente inferior a la temperatura ambiente, aún más preferentemente a una temperatura inferior a 15 °C, y más preferentemente a una temperatura comprendida entre 0 °C y 5 °C.

10 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un tratamiento y/o profilaxis de una infección parasitaria protozoaria, por ejemplo la malaria o la toxoplasmosis, o una infección causada por *Pneumocystis (carinii) jirovecii* en los mamíferos, entre los que figuran los seres humanos, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del complejo o complejos de la presente invención.

15 En un aspecto adicional, la presente invención reduce el recuento de protozoos en la sangre infectada de un mamífero mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del complejo o complejos de la presente invención.

20 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz del complejo, de conformidad con la presente invención, para la prevención, el control y el tratamiento de enfermedades o trastornos de una infección parasitaria protozoaria, por ejemplo la malaria o la toxoplasmosis, o una infección causada por *Pneumocystis (carinii) jirovecii* en los mamíferos, incluidos los seres humanos.

25 En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso del complejo de atovacuona-proguanil de conformidad con la presente invención para la preparación de un fármaco útil para el tratamiento, la profilaxis o ambos propósitos, de una infección parasitaria protozoaria o una infección causada por *Pneumocystis (carinii) jirovecii* en los mamíferos.

30 En un aspecto adicional, la invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un complejo de conformidad con la presente invención. El complejo de conformidad con la invención puede formularse en una cantidad terapéuticamente eficaz, opcionalmente junto con un agente/transportador/excipientes farmacéuticos aceptables, por ejemplo, con un transportador farmacéuticamente aceptable inorgánico u orgánico, sólido u opcionalmente líquido, en una forma de dosificación apropiada, por ejemplo comprimidos, cápsulas, píldoras, gránulos, polvos, emulsiones, suspensiones, jarabes, pastillas, etc., usando técnicas conocidas. Dichos agentes / transportadores /

35 excipientes pueden seleccionarse de entre los siguientes (pero no están limitados a los mismos): la celulosa, la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, la lactosa, el almidón, el glicolato sódico de almidón, la povidona-K30, el estearato de magnesio, el silicato de aluminio de magnesio, la sacarina sódica, el dióxido de titanio y el polietilenglicol.

40 Se pueden administrar las formas de dosificación preparadas por el proceso de la presente invención a un mamífero en necesidad de tratamiento y/o profilaxis debido a infecciones parasitarias protozoarias, por ejemplo la malaria o la toxoplasmosis, o una infección causada por *Pneumocystis (carinii) jirovecii*. Las formulaciones farmacéuticas incluyen aquellas adecuadas para su administración oral, nasal, tópica (que incluye la dérmica, bucal y sublingual), rectal y parenteral (que incluye la subcutánea, intradérmica, intramuscular e intravenosa), así como la administración por tubo nasogástrico. La formulación puede, cuando se considere apropiado, presentarse convencionalmente en unidades de

45 dosificación discretas y puede prepararse por cualquiera de los métodos conocidos en el campo farmacéutico. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar los ingredientes activos con los transportadores líquidos o los transportadores sólidos finamente divididos o ambos, y a continuación, si fuera necesario, la formación del producto en la formulación deseada.

50 La cantidad de un complejo de la presente invención requerida para ser eficaz como agente antiparasitario variará, por supuesto, y dependerá finalmente del criterio del médico o veterinario. Los factores que se deberán considerar incluyen la vía de administración y la naturaleza de la formulación, el peso corporal del mamífero y su edad y estado general, además de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad que se desea tratar. En general, una dosis eficaz adecuada del complejo de la presente invención para su administración a un ser humano con el fin de tratar la malaria se encuentra en el intervalo de 1 a 20 mg/kg/día, preferentemente de 1,3 a 15 mg/kg/día del complejo y más preferentemente de 1,4 a 12,5 mg/kg/día del complejo.

55 Una dosis adecuada eficaz del complejo de la presente invención para la administración a seres humanos para la profilaxis de la malaria se encuentra en el intervalo de 1 a 4,5 mg/kg/día, preferentemente de 1,3 a 3,5 mg/kg/día del complejo y más preferentemente de 1,4 a 3 mg/kg/día del complejo.

Adicionalmente, el complejo o complejos, de conformidad con la invención, se producen como un solvato, por ejemplo un hidrato. Dichos solvatos e hidratos también se encuentran dentro del ámbito de esta invención.

- 5 El complejo o complejos, de conformidad con la invención, existen en una forma seleccionada de entre el grupo que consiste en una forma cristalina, una forma parcialmente cristalina y una forma polimorfa. El complejo o complejos, de conformidad con la invención, existen también en una forma amorfa.

10 Los ejemplos proporcionados a continuación son ilustrativos y no pretenden limitar el ámbito de la invención reivindicada.

EJEMPLOS

Síntesis y Purificación

15 Ejemplo – 1

Se disolvieron 3,0 g (0,00818 moles) de *trans*-atovuona en 120 ml de dicloruro de metileno y 24 ml de metanol. A esta mezcla se añadió gota a gota una solución de 2,07 g (0,00818 moles) de proguanil en 24 ml de dicloruro de metileno y 6 ml de metanol, se calentó la mezcla a reflujo, se separó por destilación el dicloruro de metileno, se añadieron 10 ml de hexano y se enfrió a 0-5 °C. Se filtró, se lavó con hexano y se secó a 60-65 °C para obtener 5,0 g.

Purificación

25 Se tomaron 3,9 g del producto obtenido anteriormente en 40 ml de metanol y 20 ml de dicloruro de metileno, se calentó a reflujo y se separó por destilación el dicloruro de metileno. Se añadieron 10 ml de hexano, se filtró, se lavó con hexano y se secó a 60 -65 °C. Rendimiento: 3,6 g (92,3%).

Se registraron el XRPD, los espectros IR y la DSC de la muestra, los cuales se reproducen en las Figuras 1 a 3.

30 Ejemplo – 2

A 1,0 g (0,00272 moles) de atovuona en 60 ml de cloroformo se añadieron 0,692 g (0,00272 moles) de proguanil en 10 ml de metanol gota a gota y se calentó a reflujo la masa de reacción. Se separó el disolvente por destilación, se añadieron 20 ml de hexano y 3 ml de metanol, se filtró y se lavó con hexano. Se secó a 60-65 °C. Rendimiento: 1,5 g (88,7%).

Ejemplo – 3

40 A 1,0 g (0,00272 moles) de atovuona disueltos en 80 ml de acetona se añadieron 0,692 g (0,00272 moles) de proguanil disuelto en 10 ml de metanol, se calentó a reflujo la masa y se separó el disolvente por destilación. Rendimiento: 1,5 g (88,7%).

Ejemplo – 4

45 Se disolvió 1,0 g (0,00272 moles) de atovuona en 60 ml de acetato de etilo. Se añadió gota a gota a esta mezcla 0,692 g (0,00272 moles) de proguanil disuelto en 10 ml de metanol y se calentó a reflujo. Se separó el disolvente por destilación, se añadieron 20 ml de hexano y 3 ml de metanol y se filtraron los sólidos, se lavó con hexano y se secó a 60-65 °C. Rendimiento: 1,5 g (88,7%).

50 Ejemplo – 5

Se mezclaron 0,6 g (0,001637 moles) de atovuona con 0,415 g (0,001637 moles) de proguanil y se homogeneizó mediante la trituración en mortero, se añadió metanol, se filtró y se lavó con hexano, y se secó a 60-65 °C. Rendimiento: 1,0 g (98,56%).

Ejemplo – 6

60 A 1,0 g (0,00272 moles) de atovuona suspendida en 10 ml dicloruro de metileno se añadieron 0,692 g (0,00272 moles) de proguanil en 5 ml de dicloruro de metileno, se calentó a reflujo, se separó el disolvente por destilación y se añadieron 20 ml de hexano. Los sólidos se filtraron, se lavaron con hexano y se secaron a 60-65 °C. Rendimiento: 1,5 g (88,7%).

Ejemplo – 7

5 Se disolvieron 1,0 g (0,00272 moles) de atovacuona en 40 ml de dicloruro de metileno y 10 ml de metanol. A esta mezcla se añadió gota a gota 0,172g (0,000678 moles) de proguanil disuelto en 8 ml de dicloruro de metileno y 2 ml de metanol y se calentó a reflujo. Se separó el cloruro de metileno por destilación, se enfrió el contenido a 30 ± 2 °C, se filtró, se lavó con hexano y se secó el producto a 60-65 °C. Rendimiento: 0,8 g.

Ejemplo – 8

10 Se disolvió 1 kg de *trans*-atovacuona en 40 litros de dicloruro de metileno y 8 litros de metanol. A esta mezcla se añadió una solución de 0,69 kg de proguanil en 8,0 litros de dicloruro de metileno y 2 litros de metanol gota a gota, se calentó a reflujo, se separó el dicloruro de metileno por destilación, se añadieron 3,3 litros de hexano y se enfrió a 0-5 °C. Se filtró, se lavó con hexano y se secó a 60-65 °C para obtener 1,67 kg.

Composiciones farmacéuticas

Los siguientes ejemplos ilustran composiciones farmacéuticas convencionales que se pueden utilizar de conformidad con la presente invención:

Ejemplo – 1

Comprimido recubierto con película

25	Núcleo:	
	Complejo del Ejemplo I	211 mg
	(Atovacuona - 125 mg)	
	(Proguanil - 86 mg)	
	Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	c.S.
30	Hidroxipropil celulosa, Lo-sub, (LHPC, LHII)	c.S.
	Glicolato sódico de almidón (Explotab)	c.S.
	Povidona K30	c.S.
	Estearato de magnesio	c.S.
	Peso de compresión	288 mg
35	Recubrimiento:	
	Dispersión de polímero	10 mg
	(Hidroxipropilmetilcelulosa y dióxido de titanio y polietilenglicol 400 y colorante)	
	Pulido:	
40	Polietilenglicol 8000	2 mg
	Peso total	300 mg

Ejemplo – 2

Comprimido recubierto con película dispersable

	Núcleo:	
	Complejo del Ejemplo I	211 mg
	(Atovacuona - 125 mg)	
50	(Proguanil - 86 mg)	
	Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	c.S.
	Hidroxipropil celulosa, Lo-sub, (LHPC, LHII)	c.S.
	Glicolato sódico de almidón (Explotab)	c.S.
	Povidona K30	c.S.
55	Estearato de magnesio	c.S.
	Silicato de magnesio y aluminio (Veegum F)	c.S.
	Sacarina sódica	c.S.
	Peso de compresión	288 mg
	Recubrimiento:	
60	Dispersión de polímero	10 mg

(Hidroxipropilmetilcelulosa y dióxido de titanio y polietilenglicol 400 y colorante)

Pulido:

Polietilenglicol 8000

2 mg

5 **Peso total** **300 mg**

Resultados de la prueba biológica

Ejemplo – 1

Se llevó a cabo el estudio farmacocinético comparativo del complejo del ejemplo I en dos dosis con mezclas físicas de atovacuona e hidrocloreto de proguanil (Malarone) para la descripción del perfil de la biodisponibilidad de la atovacuona, el proguanil y el cicloguanil de las tres muestras. Se formaron cuatro grupos de cinco ratas Wistar albinas de 13-14 semanas de edad mediante una selección al azar. El grupo I sirvió como un control de vehículo y recibió solo 0,5% de carboximetil celulosa sódica, y el grupo II y el grupo III recibieron dos dosis diferentes del complejo del Ejemplo 1, y el grupo IV recibió una mezcla física de atovacuona e hidrocloreto de proguanil (Malarone). El volumen de dosis utilizado para este estudio fue de 10 ml/kg de peso corporal. Se utilizó el seno orbital como sitio para la extracción de sangre y se recogió la sangre en tubos de microcentrifugado recubiertos de ácido etildiaminotetraacético (EDTA) en diferentes puntos de tiempo entre 0 minutos (antes de la dosis) hasta 240 horas. Se analizaron las muestras de plasma mediante LC MS/MS (cromatografía líquida / espectrometría de masas). A continuación se muestran los perfiles comparativos farmacocinéticos de la atovacuona, el proguanil y el cicloguanil en las tablas 3, 4 y 5, respectivamente:

Tabla 4: Perfil farmacocinético comparativo en ratas de la atovacuona del complejo del ejemplo I, mezcla física (1:1) y mezcla física (Malarone).

Grupo	Dosis de atovacuona (mg/kg)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hora)	T _{1/2} (hora)	AUC _{0-inf} (ng/hrxml)	V _d (L/Kg)	CI (L/kg/h)	MRT (hora)
Control	-	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
Complejo	13,005	6779,226 ± 1212,761	12,8 ± 6,573	29,542 ± 4,583	472148,864 ± 60492,192	0,001 ± 0,000	0,000 ± 0,000	50,644 ± 6,145
Complejo	6,166	4925,009 ± 1232,578	19,200 ± 6,573	26,833 ± 2,145	298501,894 ± 117805,568	0,001 ± 0,000	0,000 ± 0,000	39,240 ± 4,849
Mezcla física (Malarone)	26,001	4174,482 ± 821,830	9,7 ± 9,080	29,859 ± 3,808	223163,826 ± 64461,432	0,005 ± 0,001	0,000 ± 0,000	39,977 ± 3,806

* N.D. – No detectable

Tabla 5: Perfil farmacocinético comparativo en ratas del proguanil del complejo del ejemplo I, mezcla física (1:1) y mezcla física (Malarone).

Grupo	Dosis de proguanil (mg/kg)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hora)	T _{1/2} (hora)	AUC _{0-inf} (ng/hrxml)	V _d (L/Kg)	CI (L/kg/h)	MRT (hora)
Control	-	2.462 ± 2,776	5.200 ± 6,211	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	6.712 ± 5,511
Complejo	8,995	94,515 ± 30,475	1,15 ± 0,822	13,149 ± 9,920	485,239 ± 92,796	0,349 ± 0,227	0,019 ± 0,003	4,933 ± 0,43
Complejo	4,2642	87,400 ± 20,224	2,800 ± 1,095	4,779 ± 1,554	497,306 ± 130,069	0,061 ± 0,017	0,009 ± 0,003	5,581 ± 0,865
Mezcla física (Malarone)	10,400	139,325 ± 219,112	0,65 ± 0,762	7,521 ± 4,352	194,476 ± 76,866	0,675 ± 0,450	0,059 ± 0,016	4,567 ± 1,788

* N.D. – No detectable

Tabla 6: Perfil farmacocinético comparativo en ratas del cicloguanil del complejo del ejemplo I, mezcla física (1:1) y mezcla física (Malarone).

Grupo	Dosis de Proguanil [sic] (mg/kg)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hora)	T _{1/2} (hora)	AUC _{0-inf} (ng/hrxml)	V _d (L/Kg)	CI (L/kg/h)	MRT (hora)
Control	-	0,419 ± 0,936	12,000 ± N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	12,000 ± N. D.
Complejo	8,995	6,954 ± 1,367	2,00 ± 0,000	4,406 ± 2,239	34,797 ± 3,868	1,618 ± 0,760	0,261 ± 0,026	5,106 ± 1,631
Complejo	4,2642	4,667 ± 0,875	3,200 ± 1,095	5,620 ± 2,332	38,910 ± 11,333	0,873 ± 0,230	0,118 ± 0,036	5,753 ± 2,070
Mezcla física (Malarone)	10,400	1,47 ± 0,657	2,8 ± 1,095	2,666 ± N. D.	13,992 ± N. D.	2,86 ± N. D.	0,744 ± N. D.	2,991 ± 0,463

5 * N.D. – No detectable

Los resultados de este estudio farmacocinético comparativo muestran que se incrementa la biodisponibilidad de la atovacuona del complejo al menos cuatro veces, en comparación con el Malarone. En conjunto, el complejo de la presente invención demuestra un mejor perfil farmacocinético que las mezclas físicas y se incrementa significativamente la biodisponibilidad de la atovacuona.

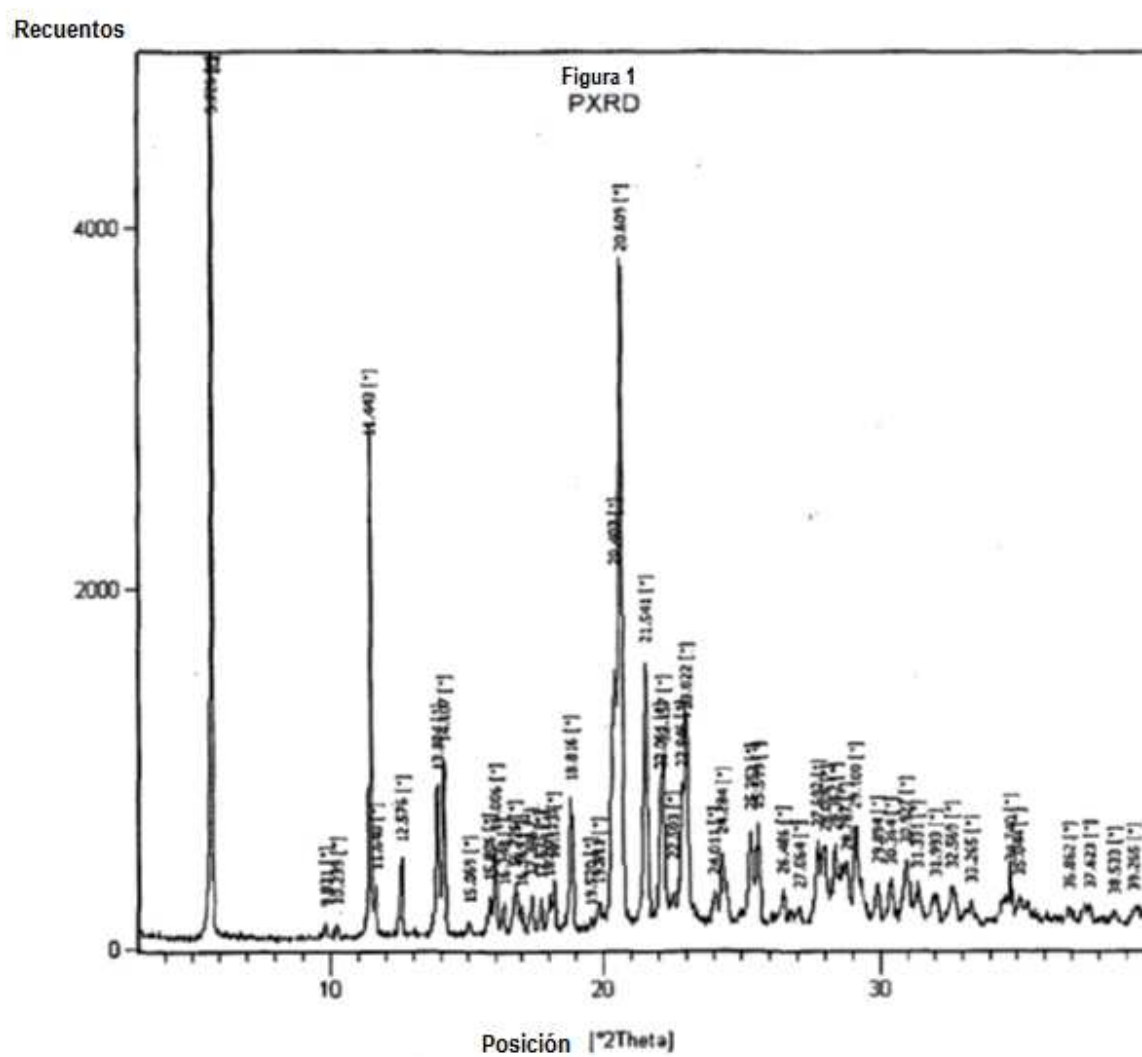
10

REIVINDICACIONES

1. Complejo de atovacuona-proguanil.
- 5 2. Complejo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la relación molar entre la atovacuona y el proguanil en el complejo se encuentra en el intervalo de 1:4 a 4:1, respectivamente, y la relación es opcionalmente de 1:1.
3. Complejo de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el complejo existe en una forma seleccionada del grupo que consiste en una forma cristalina, parcialmente cristalina y polimorfa, o una forma amorfa y los solvatos de las mismas.
- 10 4. Complejo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la atovacuona se selecciona de los isómeros *cis/trans* que poseen una relación isomérica de isómero *cis* a *trans* en el intervalo de 0:100 a 100:0.
- 15 5. Complejo de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende la *trans*-atovacuona y proguanil en una relación molar de 1:1.
6. Complejo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el complejo se **caracteriza por**:
 - 20 • un patrón de difracción de Rayos X de Polvo con picos característicos en 5,72, 2,56, 13,86 y 14,09 ± 0,20 grados dos-zeta;
 - un termograma calorimétrico de barrido diferencial que posee un pico endotérmico a 210 °C; y/o
 - 25 • un espectro de infrarrojos de transformada de Fourier con picos en 1665, 1091, 820 y 528 cm⁻¹.
7. Proceso para la preparación de un complejo de atovacuona y proguanil que comprende:
 - 30 a) la puesta en contacto de atovacuona y proguanil en un medio apropiado;
 - b) la formación de dicho complejo durante un periodo apropiado; y
 - c) la recuperación de dicho compuesto del complejo del medio.
8. Proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la puesta en contacto mencionada en la fase (a) comprende la disolución, la suspensión o humectación de cada componente en cantidades molares apropiadas en uno o varios disolventes, ya sea de forma separada o conjunta, y la mezcla de los mismos a una temperatura apropiada.
- 35 9. Proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la puesta en contacto mencionada en la fase (a) comprende la trituración/pulverización de cada componente en presencia o ausencia de un disolvente.
- 40 10. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que la recuperación mencionada en la fase (c) comprende la cristalización, filtración, evaporación o adición de un disolvente de precipitación.
11. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que el medio apropiado es un disolvente orgánico seleccionado de entre una cetona; un hidrocarburo halogenado; un éster; un alcohol C₁-C₄; o una mezcla de los mismos.
- 45 12. Proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la mencionada cetona se selecciona entre acetona, metiletilcetona y metilpropilcetona; el mencionado hidrocarburo halogenado se selecciona entre cloroformo, dicloruro de etileno y el cloruro de metileno; el mencionado éster es acetato de etilo; y el alcohol C₁-C₄ se selecciona entre metanol, etanol, propanol y butanol.
- 50 13. Proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el disolvente de precipitación se selecciona entre un hidrocarburo, opcionalmente hexano, heptano, tolueno o una mezcla de los mismos.
- 55 14. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un complejo de atovacuona-proguanil, opcionalmente de forma conjunta con un agente o excipiente aceptable farmacéuticamente que es apropiado para la administración por vía oral, rectal, nasal, tópica o parenteral, estando la dosis del complejo de atovacuona-proguanil opcionalmente en el intervalo de 1 a 20 mg/kg/día.

15. Complejo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o la composición de la reivindicación 14, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de una infección parasitaria protozoaria o una infección causada por *Pneumocystis (carinii) jirovecii* en mamíferos, siendo la infección parasitaria protozoaria opcionalmente la malaria o la toxoplasmosis y/o estando la dosis del complejo opcionalmente en el intervalo de 1 a 20 mg/kg/día.

5



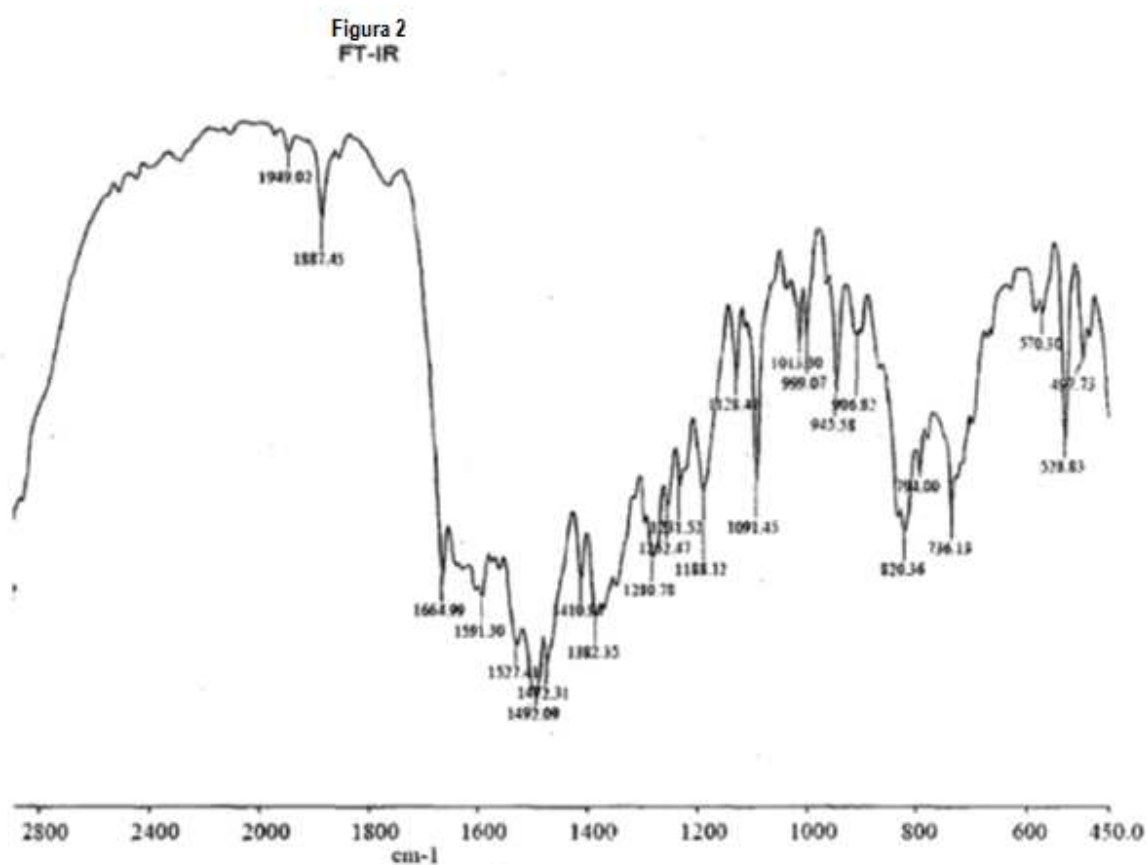


Figura 3
DSC

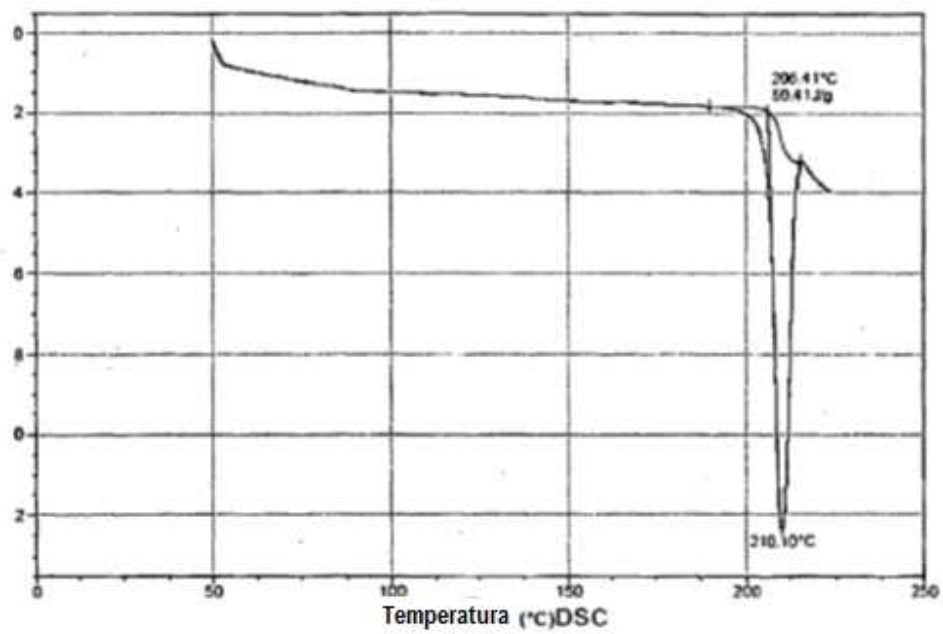


Figura 4
Superposición de PXRD

