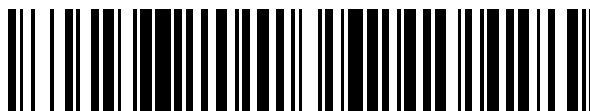


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 673**

51 Int. Cl.:

A61K 9/127 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/4425 (2006.01)

A61K 31/4706 (2006.01)

B82Y 5/00 (2011.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2011 E 11805029 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014 EP 2654721**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de derivados de piridinio y quinolinio**

30 Prioridad:

23.12.2010 EP 10382348

02.06.2011 US 201161492621 P

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

24.02.2015

73 Titular/es:

TRASLATIONAL CANCER DRUGS PHARMA, S.L.
(100.0%)

José Antonio Primo de Rivera 4, 2º izda.
47001 Valladolid, ES

72 Inventor/es:

PALACIOS IZQUIERDO, BEATRIZ;
VAN HOOGEVEST, PETER y
L.S. LEIGH, MATHEW

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 529 673 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas de derivados de piridinio y quinolinio

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y a formulaciones que comprenden un compuesto de fórmula (I), a su procedimiento de preparación y a usos de las mismas. La invención proporciona una solubilidad mejorada de los compuestos de fórmula (I).

Antecedentes de la invención

La solicitud de patente WO 2005/068429 divulga una familia de derivados de piridinio y quinolinio que son inhibidores de colina quinasa y, al mismo tiempo, tienen bajos niveles de toxicidad. Dichos derivados presentan un grupo piridinio o quinolinio bis-cuaternizado que está sustituido, en la posición 4, con un resto anilina. Se ha divulgado que estos compuestos son activos en el bloqueo de la biosíntesis de fosforilcolina en células tumorales o en procesos producidos por infección parasitaria, vírica o fúngica.

Sin embargo, en la investigación llevada a cabo por los autores de la presente invención, los compuestos divulgados en el documento WO 2005/068429 han mostrado baja solubilidad en agua y otros disolventes adecuados para el procesamiento, lo que impide el desarrollo de medios farmacéuticamente aceptables de administración de dichos compuestos.

Por consiguiente, existe la necesidad en la técnica de proporcionar un procedimiento para mejorar la solubilidad de los compuestos descritos en el documento WO 2005/068429 que permita preparar formulaciones adecuadas de dichos principios activos. La presente invención aborda este asunto.

Breve descripción de la invención

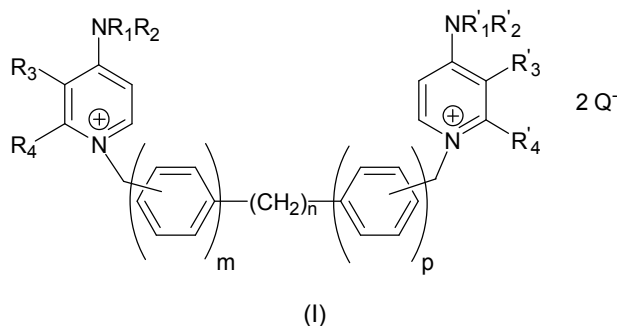
Los autores de la presente invención han encontrado sorprendentemente que el uso de ciclodextrinas o liposomas como vehículos mejora enormemente la solubilidad y la estabilidad de los compuestos de fórmula (I).

Por la literatura se sabe que las ciclodextrinas aumentan la solubilidad de algunos fármacos. Sin embargo, la complejación con ciclodextrinas, en el sentido de que el fármaco se inserta en la cavidad hidrófoba, solo es posible cuando el compuesto que va a complejarse tiene un peso molecular relativamente bajo y tiene solo uno o pocos anillos aromáticos. Los compuestos que son más grandes que eso (como los compuestos de fórmula I) solo pueden solubilizarse mediante ciclodextrinas cuando la ciclodextrina puede rodear las partes lipófilas de las moléculas, para hacer al complejo más soluble en agua. Esta forma de rodear de la complejación no se esperaría para compuestos cargados como los compuestos de fórmula (I), que son compuestos de amonio bis-cuaternario, y que además comprenden varios anillos aromáticos. Al menos por estos motivos, era inesperado, y por tanto sorprendente, que compuestos de fórmula (I) pudieran solubilizarse mediante ciclodextrinas.

El hecho de que un compuesto se asocie adecuadamente con liposomas es específico del compuesto ya que el grado de asociación determina la dosis lipídica concomitante cuando se administra una cierta dosis de fármaco. La asociación de compuestos bis-cuaternizados, en particular de los presentes compuestos de fórmula (I) con liposomas, puede considerarse sorprendente ya que debido a la naturaleza anfifílica de los compuestos de fórmula (I) no se esperaba que tales compuestos encajaran en la bicapa de los fosfolípidos de los liposomas.

Por consiguiente, en un primer aspecto, la invención proporciona una composición que comprende:

(a) al menos un compuesto de fórmula (I):



en la que

Q^- representa la base conjugada de un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente adecuado;

- R_1 y R'_1 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;
- R_2 y R'_2 se seleccionan independientemente de un radical arilo sustituido o no sustituido;
- R_3 y R'_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-O$ -alquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; o R_3 y R'_3 junto con R_4 y R'_4 respectivamente, e independientemente uno de otro, forman un radical $-CH=CH-CH=CH-$ sustituido o no sustituido;
- R_4 y R'_4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-O$ -alquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; o R_4 y R'_4 junto con R_3 y R'_3 respectivamente, e independientemente uno de otro, forman un radical $-CH=CH-CH=CH-$ sustituido o no sustituido;
- m es 0 o 1;
- n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;
- p es 0 o 1;

con la condición de que m , n y p no son cero al mismo tiempo;

o un solvato del mismo, y

(b) al menos una ciclodextrina o un liposoma.

- 15 En otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de la composición de la invención.

Un aspecto adicional de la presente invención consiste en la composición mencionada anteriormente para su uso como medicamento para el tratamiento del cáncer, preferentemente cáncer de mama, de pulmón, colorrectal y pancreático.

- 20 En un objeto adicional, la invención se refiere a la composición mencionada anteriormente para tratamiento antivírico, antiparasitario y antifúngico.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra el perfil de solubilidad frente a pH de TCD717 en agua, sometido a prueba mediante valoración tras el ajuste del pH usando disoluciones de ácido fosfórico y amoníaco.

- 25 La figura 2 muestra la influencia de la concentración de NaCl sobre la solubilidad acuosa de TCD717, sometido a prueba a concentraciones de NaCl de 2, 5, 10, 20, 100 y 165 mM.

Descripción detallada de la invención

Compuestos de fórmula (I)

Según una realización de la presente invención, los radicales R_1 y R'_1 , R_2 y R'_2 , así como R_3 y R_4 , R'_3 y R'_4 pueden representar diferentes radicales o los mismos radicales, dando lugar a compuestos asimétricos o simétricos.

- 30 En una realización particular, R_1 y R'_1 se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido, tal como metilo, etilo, n-propilo e iso-propilo. Preferentemente, R_1 y R'_1 son metilo.

En otra realización de la invención, R_2 y R'_2 representan, independientemente uno de otro, un radical arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, preferentemente un radical fenilo sustituido o no sustituido.

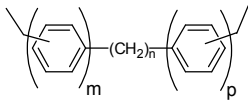
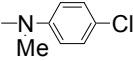
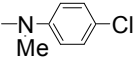
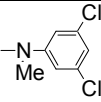
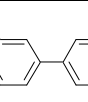
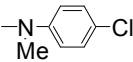
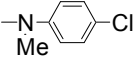
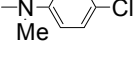
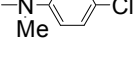
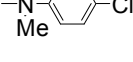
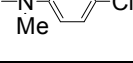
- 35 En una realización adicional, R_2 y R'_2 se seleccionan independientemente de un radical arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo, trifluorometilo, hidroxilo, amino y alcoxi. Preferentemente un radical fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo, trifluorometilo, hidroxilo, amino y alcoxi. Más preferentemente, un radical fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, tal como flúor, cloro, bromo o yodo. Incluso más preferentemente, un radical fenilo sustituido con cloro.

- 40 Según otra realización de la invención, R_1 y R'_1 son cada uno independientemente un alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido, preferentemente metilo, y R_2 y R'_2 son cada uno independientemente un radical fenilo sustituido o no sustituido, preferentemente un radical fenilo sustituido con halógeno.

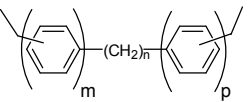
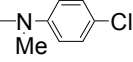
- 45 En una realización particular, ambos radicales R_3 y R_4 y los radicales R'_3 y R'_4 son hidrógeno, o R_3 y R'_3 junto con R_4 y R'_4 son, independientemente uno de otro, un radical $-CH=CH-CH=CH-$ sustituido o no sustituido. En una realización preferente, los radicales R_3 y R_4 y los radicales R'_3 y R'_4 son hidrógeno, o R_3 y R'_3 junto con R_4 y R'_4 son, independientemente uno de otro, un radical $-CH=CH-CH=CH-$ opcionalmente sustituido con halógeno, preferentemente cloro.

En otra realización de la invención, la base conjugada de un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente adecuado Q se selecciona de F^- (fluoruro), Cl^- (cloruro), Br^- (bromuro), I^- (yoduro), F_6P^- (hexafluorofosfato), $CH_3S(O)_2O^-$ (metanosulfonato), $pTol-S(O)_2O^-$ (p-tolilsulfonato), o $CF_3S(O)_2O^-$ (trifluorometilsulfonato). Preferentemente, es Br^- (bromuro).

5 Según una realización preferente, el compuesto de fórmula (I) tiene los siguientes sustituyentes:

N.º	(R ₃ , R ₄) y (R' ₃ , R' ₄)	-NR ₁ R ₂ y -NR' ₁ R' ₂		Código
1	H, H			ACG560B
2	H, H			ACG548B
3	H, H			ACG604A
4	-(CH=CH) ₂ -			RSM964A
5	-C ₅ H=C ₆ H- C ₇ Cl=C ₈ H-			RSM820C
6	-(CH=CH) ₂ -			TCD717
7	-C ₅ H=C ₆ H- C ₇ Cl=C ₈ H-			RSM824B
8	-(CH=CH) ₂ -			RSM936A
9	-C ₅ H=C ₆ H- C ₇ Cl=C ₈ H-			RSM828B

En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I) tiene los siguientes sustituyentes:

N.º	(R ₃ , R ₄) y (R' ₃ , R' ₄)	-NR ₁ R ₂ y -NR' ₁ R' ₂		Código
6	-(CH=CH) ₂ -			TCD717

10 Según la presente invención el término “alquilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificado, consistiendo dicha cadena preferentemente en de 1 a 6 átomos de carbono (“alquilo C₁₋₆”), más preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono (“alquilo C₁₋₃”), que no contiene ninguna saturación, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc. Los radicales alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

"Alcoxi" se refiere a un radical de fórmula $-OR^Z$ en la que R^Z es un radical alquilo tal como se definió anteriormente, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, etc.

"Ariilo" se refiere a un sistema de anillo aromático. Según una realización, los grupos ariilo comprenden de 6 a 14 átomos de carbono, más particularmente de 6 a 10 ("ariilo C_{6-10} "), incluso más particularmente 6 átomos de carbono. Según una realización, ariilo es un radical fenilo, naftilo, indenilo, fenantreno o antracilo, preferentemente radical fenilo o naftilo. Dicho radical ariilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros estable que está saturado o parcialmente saturado, y que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, preferentemente, de 3 a 8 átomos de carbono, más preferentemente de 5, 6 o 7 átomos de carbono. Dicho radical cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

"Halógeno" se refiere a bromo, cloro, yodo o flúor.

"Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo de 3 a 15 miembros estable que consiste en átomos de carbono y desde uno hasta cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, preferentemente un anillo de 4 a 8 miembros con uno o más heteroátomos, más preferentemente un anillo de 5 o 6 miembros con uno o más heteroátomos. Para los fines de esta invención, el heterociclilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o totalmente saturado o ser aromático ("heteroarilo"). Dicho radical heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Las referencias en el presente documento a grupos sustituidos en los compuestos de la presente invención se refieren al resto especificado que puede estar sustituido en una o más posiciones disponibles con uno o más grupos adecuados, por ejemplo, halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo; ciano; hidroxilo; mercapto; amino; nitro; azido; alcanoilo tal como acilo y similares; carboxamido; grupos alquilo; grupos alqueno y alquino; haloalquilo, grupos alcoxi; ariilo tal como fenilo; alcocarbonilo; grupos alquilo; grupos alquilsulfonilo; grupos alquilsulfonilo; grupos aminoalquilo; carbonilo; ariilo carbocíclico que tiene 6 o más carbonos, particularmente fenilo o naftilo y ariilo tal como bencilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cada sustitución es independiente de la otra.

El término "base conjugada de un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente adecuado" se refiere a la sustancia formada cuando un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente adecuado pierde un ión hidrógeno, por ejemplo fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, benzoato, hexafluorofosfato, metanosulfonato, p-tolilsulfonato, trifluorometilsulfonato, acetato, nitrato, maleato, fumarato, lactato, citrato, tartrato, succinato o gluconato.

Los compuestos de fórmula (I) pueden estar en forma de solvatos. El término "solvato" según esta invención ha de entenderse que significa cualquier forma del compuesto de fórmula (I) que tiene una o varias molécula(s) distinta(s) (de la manera más probable un disolvente polar) unida(s) al mismo a través de un enlace no covalente. Los ejemplos de tales solvatos incluyen hidratos y alcoholatos, por ejemplo metanolatos. En una realización particular el solvato es un hidrato. La preparación de solvatos puede llevarse a cabo mediante procedimientos conocidos en la técnica.

En una realización particular, el compuesto de fórmula (I) está presente en la composición de la invención en una cantidad de desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 50 % p/v. En realizaciones específicas, el compuesto de fórmula (I) está presente en una cantidad de desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 20 %, desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 15 %, o desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 10 % p/v. Más preferentemente desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 3 % p/v.

Ciclodextrinas

Según la presente invención, una ciclodextrina es una estructura cíclica compuesta por 5 o más unidades de α -D-glucopiranosas unidas en las posiciones 1,4, que tienen normalmente 6 (α -ciclodextrina), 7 (β -ciclodextrina), 8 (γ -ciclodextrina) o 9 (δ -ciclodextrina) unidades de azúcar en una molécula de ciclodextrina.

Ciclodextrinas tanto amorfas como cristalinas se encuentran dentro del alcance de la presente solicitud. Tal como se usa en el presente documento el término "ciclodextrina" puede referirse a una ciclodextrina o a un derivado de ciclodextrina. Las ciclodextrinas se encuentran disponibles comercialmente o pueden sintetizarse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Los ejemplos de ciclodextrinas incluyen, pero no se limitan a, α -, β -, γ - y δ -ciclodextrinas modificadas o no modificadas. Los derivados de ciclodextrinas incluyen aquellos en los que algunos de los grupos OH se convierten en grupos OR. Dichos derivados incluyen aquellos con grupos alquilo C_{1-6} tales como por ejemplo ciclodextrinas metiladas, etiladas, propiladas y butiladas, en las que R es un grupo metilo, etilo, propilo o butilo; aquellos con grupos hidroxialquilo sustituido tales como por ejemplo hidroxipropil-ciclodextrinas o hidroxietil-ciclodextrinas, en las que R es un grupo $-CH_2CH(OH)CH_3$ o un grupo CH_2CH_2OH ; ciclodextrinas

ramificadas tales como ciclodextrinas unidas a maltosa; ciclodextrinas catiónicas; amonio cuaternario; ciclodextrinas aniónicas tales como carboximetil-ciclodextrinas, sulfatos de ciclodextrina y succinatos de ciclodextrina; ciclodextrinas anfóteras tales como carboximetil/amonio cuaternario-ciclodextrinas. Otras modificaciones específicas incluyen uno o más restos hidroxialquil éter (por ejemplo R es alquilenhidroxilo C₁₋₆); uno o más restos sulfoalquil éter (por ejemplo R es alquilen C₂₋₆-SO³⁻); restos carboxialquilo (por ejemplo R es C(O)-alquilo C₁₋₆); restos fenoxi sustituidos; restos triptófano; o mezclas de los mismos.

Los derivados de ciclodextrina preferentes adecuados para su uso en el presente documento incluyen hidroxialquil-ciclodextrinas (tales como hidroxipropil- α -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina e hidroxietil- β -ciclodextrina); alquilociclodextrinas (tales como metil- α -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina, dimetil- β -ciclodextrina, trimetil- β -ciclodextrina y dietil- β -ciclodextrina); carboxialquil-ciclodextrinas (tales como carbometil- β -ciclodextrina); y sulfoalquileter-ciclodextrinas (tales como sulfobutileter-ciclodextrinas).

Los derivados de hidroxialquil-ciclodextrina tienen preferentemente un grado de sustitución/modificación de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 14, más preferentemente desde aproximadamente 1,5 hasta aproximadamente 7. Los derivados de alquil-ciclodextrina tienen preferentemente un grado de sustitución/modificación de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 18, preferentemente desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 16. Los derivados de sulfoalquileter-ciclodextrina tienen preferentemente un grado de sustitución/modificación de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 14, preferentemente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 7, en los que el número total de grupos OR por molécula de ciclodextrina se define como el grado de sustitución/modificación.

En una realización particular, la ciclodextrina se selecciona de hidroxialquil- β -ciclodextrina, sulfoalquileter- β -ciclodextrina y alquilociclodextrina o mezclas de las mismas. En una realización preferente, la ciclodextrina se selecciona de hidroxipropil- β -ciclodextrina y sulfobutileter- β -ciclodextrina o mezclas de las mismas. Más preferentemente, 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina, sulfobutileter-7- β -ciclodextrina o mezclas de las mismas.

En una realización particular, la ciclodextrina está presente en la composición en una cantidad de desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 80 % p/v. En realizaciones específicas, la ciclodextrina está presente en una cantidad de desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 50 %, desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 40 %, desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 20 %, desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 10 %, o desde aproximadamente el 2 % hasta aproximadamente el 10 % p/v. Más preferentemente desde aproximadamente el 2 % hasta aproximadamente el 5 % p/v.

En una realización de la presente invención, la razón p/p de ciclodextrina: compuesto de fórmula (I) está en el intervalo de desde aproximadamente 100:1 hasta 5:1. En realizaciones específicas, la razón p/p es de desde aproximadamente 50:1 hasta aproximadamente 10:1, desde aproximadamente 30:1 hasta aproximadamente 10:1, o desde aproximadamente 20:1 hasta aproximadamente 10:1.

Liposomas

Los liposomas son membranas de bicapa lipídica cerradas (estructuras vesiculares). La bicapa lipídica está a menudo compuesta por fosfolípidos tales como lecitina y materiales relacionados tales como glicolípidos. Los liposomas pueden ser unilamelares, teniendo una única bicapa de membrana, o multilamelares, teniendo más de una bicapa de membrana y teniendo un espacio acuoso entre diferentes bicapas de membrana. Los liposomas se forman cuando se permite que los fosfolípidos u otras moléculas anfipáticas adecuadas se hinchen en agua o disolución acuosa.

Según una realización particular, los liposomas usados en la composición de la presente invención comprenden una dispersión acuosa de fosfolípidos. Fosfolípidos preferentes son fosfatidilcolinas, fosfatidilglicerol, fosfatidiletanolaminas, ácidos fosfatídicos, fosfatidilinositoles y mezclas de los mismos. Según una realización preferente, los liposomas de la invención comprenden fosfatidilcolina, fosfatidilglicerol o mezclas de los mismos. En una realización más preferente, los liposomas de la invención comprenden fosfatidilglicerol y fosfatidilcolina de soja de calidad inyectable en una razón peso/peso de 97:3.

En una realización particular, el fosfolípido en la dispersión de liposomas está presente en la composición de la invención en una cantidad de desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 50 % p/v. En realizaciones específicas, el liposoma está presente en una cantidad de desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 20 %, desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 15 %, desde aproximadamente el 2,5 % hasta aproximadamente el 15 %, o desde aproximadamente el 2,5 % hasta aproximadamente el 12,5 % p/v.

En una realización de la presente invención, la razón p/p de liposoma: compuesto de fórmula (I) está en el intervalo de desde aproximadamente 100:1 hasta 5:1. En realizaciones específicas, la razón p/p es desde aproximadamente 50:1 hasta aproximadamente 10:1, desde aproximadamente 40:1 hasta aproximadamente 10:1, o desde aproximadamente 40:1 hasta aproximadamente 20:1.

Composiciones

Según la presente invención, la composición de la invención puede comprender opcionalmente aditivos adicionales, tales como un disolvente, un solubilizante, aditivo isotónico, agente de ajuste de pH, tampón, antioxidante, espesante, tensioactivo, conservante, humectantes, compuesto aromático, agente colorante y similares.

- 5 En una realización particular, la composición de la invención comprende además agua o una disolución acuosa de un aditivo de isotonicación tal como cloruro de sodio, glucosa, dextrosa o glicerina.

- La composición de la invención puede prepararse usando técnicas convencionales conocidas para los expertos en la técnica. En una realización particular, la composición puede prepararse añadiendo el compuesto de fórmula (I), o un solvato del mismo, a una disolución que comprende la ciclodextrina o el liposoma en agua. En otra realización particular, la composición puede prepararse añadiendo el compuesto de fórmula (I), o un solvato del mismo, a una disolución que comprende la ciclodextrina o el liposoma y el agente de isotonicación en agua. La mezcla puede manipularse adicionalmente dependiendo de su vía de administración deseada y/o requisitos de almacenamiento.

- 10 La composición puede estar en formas sólidas, semisólidas o líquidas, o puede ser un polvo seco, tal como una forma liofilizada. En una realización preferente, la composición de la presente invención toma la forma de una composición líquida. La forma de preparación se selecciona de manera apropiada según las enfermedades que van a tratarse, condiciones de la misma, paciente, sitio de aplicación y similares, y la preparación puede formularse mediante procedimientos conocidos para los expertos en la técnica.

- La composición según la invención puede adaptarse para la administración oral, tópica o parenteral, particularmente para administración dérmica, transdérmica, subcutánea, intramuscular, intraarticular, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, intravesical, intraósea, intracavernosa, pulmonar, bucal, sublingual, ocular, intravítrea, intranasal, percutánea, rectal, vaginal, oral, epidural, intratecal, intraventricular, intracerebral, intracerebroventricular, intracisternal, intraespinal, periespinal, intracraneal, administración por medio de agujas o catéteres con o sin dispositivos de bombeo, u otras vías de aplicación. En una realización particular, la composición de la invención se adapta para la administración parenteral, preferentemente para administración intravenosa, intramuscular, intradérmica, subcutánea, o intraósea. Más preferentemente, la composición se adapta para la administración intravenosa.

- Tal como se mencionó anteriormente, los compuestos de fórmula (I) tienen escasa solubilidad en agua. Lo que impide formularlos como composiciones de uso parenteral acuosas, puesto que podría producirse la disolución incompleta y/o precipitación del fármaco antes y/o después de la administración. Se ha descubierto que una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) y al menos una ciclodextrina o un liposoma aumenta considerablemente la solubilidad del compuesto de fórmula (I) en agua. Por consiguiente, en una realización particular, la composición de la invención es una composición de uso parenteral líquida, preferentemente una composición de uso parenteral acuosa.

- En una realización de la invención se prefiere que se use el compuesto de fórmula (I) en cantidades terapéuticamente eficaces. La dosificación de los presentes agentes terapéuticos que será la más adecuada se determinará por el experto y variará con la forma de administración y el compuesto particular elegido, y además, variará con el paciente en tratamiento, la edad y el peso del paciente, el tipo de enfermedad o afección que va a tratarse. Los compuestos activos se administrarán normalmente una o más veces al día o a la semana por ejemplo 1, 2, 3 o 4 veces diarias o semanales, con dosis diarias o semanales totales típicas en el intervalo de desde 0,001 hasta 1000 mg/kg/día o de 0,03 a 40000 mg/m².

La composición de esta invención puede usarse con otros fármacos para proporcionar una terapia de combinación. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición, o proporcionarse como una composición separada para la administración al mismo tiempo o en un momento diferente.

Usos de las composiciones

- 45 Se ha divulgado que los compuestos de fórmula (I) inhiben la colina quinasa y, por lo tanto, se han divulgado como agentes antitumorales, antivíricos, antiparasitarios y antifúngicos eficaces.

Por consiguiente, un objeto de la presente invención es el uso de la composición de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, preferentemente cáncer de mama, de pulmón, colorrectal y pancreático.

- 50 En una realización particular, la invención se refiere a la composición de la presente invención para su uso como medicamento para el tratamiento del cáncer, preferentemente cáncer de mama, de pulmón, colorrectal y pancreático.

Un objeto adicional de la presente invención se refiere al uso de la composición de la presente invención en la fabricación de un medicamento para tratamiento antivírico, antiparasitario o antifúngico.

En otra realización particular, la invención se refiere a la composición de la presente invención para su uso como medicamento para tratamiento antivírico, antiparasitario o antifúngico.

En otra realización particular, la invención se refiere a un procedimiento para tratar cáncer, preferentemente cáncer de mama, de pulmón, colorrectal y pancreático, en un paciente en necesidad de dicho tratamiento, donde dicho procedimiento comprende administrar la composición de la presente invención.

En otra realización particular, la invención se refiere a un procedimiento para tratamiento antivírico, antiparasitario o antifúngico en un paciente en necesidad de dicho tratamiento, donde dicho procedimiento comprende administrar la composición de la presente invención.

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos de ciertas realizaciones de la invención y no pueden considerarse restrictivos de ningún modo.

EJEMPLOS

1. Estabilidad química de TCD717 en disolución

Se proporciona la estabilidad química de TCD717 (compuesto N° 6, Q = Br) en disolución (que comprende MeOH/agua 3:1 v/v y elementos de estrés adicionales, tal como se indica en la tabla) en varias condiciones de estrés en la siguiente tabla.

Condición de estrés	Observación
H ₂ O ₂ al 3 % / 1 día	Sin degradación observada
HCl al 0,1 M/ 1 día	Sin degradación observada
NaOH 0,1 M / 1 día	Algo de degradación (~6 %)
H ₂ O ₂ al 3 % + NaOH 0,1 M	Degradación completa
H ₂ O ₂ al 3 % + HCl 0,1 M	Degradación completa

Los resultados muestran que TCD717 es solo moderadamente estable en condiciones básicas y muy inestable en las combinaciones de condiciones ácida/oxidante y básica/oxidante.

2. Perfil de solubilidad frente a pH

Se evaluó el perfil de solubilidad de pH del compuesto TCD717 (compuesto N° 6, Q = Br) a pH 2-8. Se suspendió el compuesto en tampones de Titrisol desde 2 hasta pH 8 a 5 mg/ml y se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Se determinó la concentración de TCD717 tras la filtración a través de un filtro de PVDF con tamaño de poro de 0,22 µm usando HPLC. Los resultados se proporcionan en la tabla a continuación.

Medios acuosos	pH de tampón	TCD717 (mg/ml)
Agua	-	0,200
Citrato/HCl 30 mM (Tritrisol)	2	0,045
Citrato/HCl 40 mM (Tritrisol)	3	0,032
Citrato/HCl 56 mM (Tritrisol)	4	0,008
Citrato/NaOH 96 mM (Tritrisol)	5	0,006
Citrato/NaOH 60 mM (Tritrisol)	6	0,062
Fosfato (K+Na+) 67 mM (Tritrisol)	7	0,86
Ácido borónico/HCl/NaOH 110 mM (Tritrisol)	8	0,003

Para reducir la influencia de los iones sobre la solubilidad de TCD717, también se determinó el perfil de pH usando un enfoque de valoración. Por tanto, se suspendió TCD717 en agua a 5 mg/ml y se ajustó el pH a pH 10 añadiendo amoníaco. Tras 10 minutos de agitación se tomó una muestra, se filtró y se sometió a ensayo para determinar el

contenido en fármaco usando HPLC. Se ajustó el pH de la dispersión restante a un valor inferior usando una disolución de H_3PO_4 1 M. El perfil de solubilidad frente a pH de TCD717 en agua sometido a prueba tras el ajuste del pH usando amoníaco y disoluciones de ácido fosfórico se muestra en la figura 1.

- 5 Para llegar a comprender mejor la sensibilidad de la solubilidad para los iones de sodio y cloruro, se sometió a prueba la solubilidad de TCD717 en soluciones salinas a concentraciones de NaCl de 2, 5, 10, 20, 100 y 165 mM de NaCl. Los resultados se proporcionan en la figura 2.

Se encontró que la solubilidad acuosa de TCD717 disminuye a concentraciones de NaCl por encima de 20 mM (obsérvese que el eje de concentración de NaCl es logarítmico). De manera importante, el plasma sanguíneo humano contiene alrededor de 140 mM de Na^+ y aproximadamente 100 mM de iones Cl^- .

10 3. Pruebas de solubilidad de TCD717 en vehículos lipófilos y anfífilos

Se determinó la solubilidad de TCD717 en vehículos seleccionados. Se añadió el fármaco sólido al vehículo y se agitó durante al menos 24 h a 45°C. Se separó la fracción no disuelta de TCD717 mediante filtración a través de un filtro de PVDF con tamaño de poro de 0,22 μm , y se diluyó el filtrado antes de analizar el contenido en TCD717 mediante HPLC. Las solubilidades en equilibrio se proporcionan en la siguiente tabla.

15

Vehículo	Solubilidad (mg/g)
Aceite de soja	0,015
Solutol HS15	2,3
Tween 80	3,1
Miglyol 812	0,002
Cremophor EL35	0,78

TCD717 tiene baja afinidad por los detergentes Solutol HS 15 y Tween 80, mientras que la solubilidad en el aceite de soja y Miglyol es muy baja.

4. Solubilidad en medios biológicos simulados y medios de dilución

- 20 Se midió la solubilidad de TCD717 (obtenido tras 24 h de agitación de una dispersión de los API a temperatura ambiente) en medios relevantes para un producto de infusión y se muestra en la tabla a continuación.

Medios acuosos (p/v)	TCD717 (mg/ml)
Agua	0,200
Glucosa al 5 %	0,260
Solución salina al 0,9 %	0,009
Albúmina sérica humana al 2 %	0,275

- 25 La baja solubilidad en solución salina al 0,9 % representa un riesgo ya que el plasma también contiene una concentración significativa de NaCl.

Puesto que el fármaco es poco soluble en agua (0,2 mg/ml a 25°C) e incluso menos soluble en NaCl acuoso al 0,9 % (0,009 mg/ml), existía la necesidad de un potenciador de la disolución para solubilizar el principio activo.

5. Solubilidad de TCD717 en prototipos de formulación

- 30 Se sometió a prueba la solubilidad de TCD717 sólido a temperatura ambiente en vehículos prototipo adecuados para la formulación intravenosa y el comportamiento tras una dilución de cinco veces con disoluciones de NaCl al 0,9 %. Se prepararon formulaciones disolviendo los componentes en agua en la concentración indicada. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

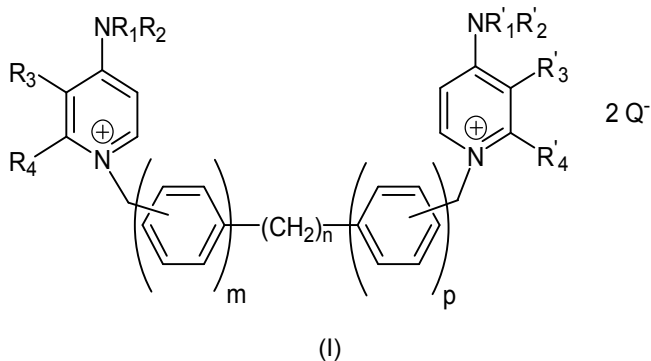
Composición	Solubilidad de TCD717 [mg/g]
Solutol HS15, al 5 %	2,4
Tween 80, al 5 %	3,4
HP- β -CD, al 10 %	8,8
Liposomas, al 10 %	8,7
PEG300 al 10 %	0,97

HP- β -CD (hidroxipropil- β -ciclodextrina) y los liposomas (dispersiones acuosas de diacil-fosfolípidos) mostraron el mayor potencial de solubilización como agente de solubilización para TCD717. Además, no se observó precipitación de TCD717 tras una dilución de cinco veces con disoluciones de NaCl al 0,9 % de la composición de HP- β -CD.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende:

(a) al menos un compuesto de fórmula (I):



en la que

Q^- representa la base conjugada de un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente adecuado;

R_1 y R'_1 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

R_2 y R'_2 se seleccionan independientemente de un radical arilo sustituido o no sustituido;

10 R_3 y R'_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-O$ -alquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; o R_3 y R'_3 junto con R_4 y R'_4 respectivamente, e independientemente uno de otro, forman un radical $-CH=CH-CH=CH-$ sustituido o no sustituido;

15 R_4 y R'_4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-O$ -alquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; o R_4 y R'_4 junto con R_3 y R'_3 respectivamente, e independientemente uno de otro, forman un radical $-CH=CH-CH=CH-$ sustituido o no sustituido;

m es 0 o 1;

n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

p es 0 o 1;

con la condición de que m , n y p no son cero al mismo tiempo;

20 o un solvato del mismo, y

(b) al menos una ciclodextrina o un liposoma.

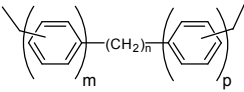
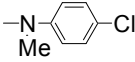
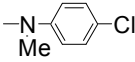
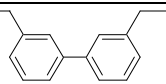
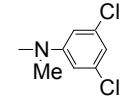
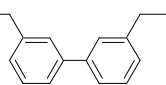
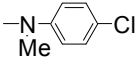
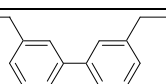
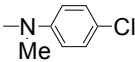
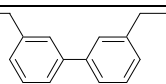
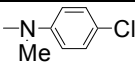
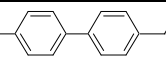
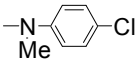
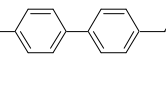
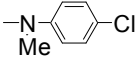
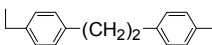
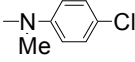
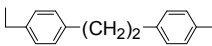
2. Una composición según la reivindicación 1, en la que R_1 y R'_1 se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido.

25 3. Una composición según cualquier reivindicación anterior, en la que R_2 y R'_2 se seleccionan independientemente de arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido con halógeno.

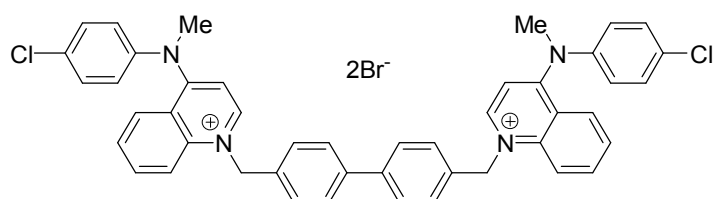
4. Una composición según cualquier reivindicación anterior, en la que R_1 y R'_1 son metilo y R_2 y R'_2 se seleccionan independientemente de fenilo opcionalmente sustituido con halógeno.

30 5. Una composición según cualquier reivindicación anterior, en la que R_3 y R_4 y R'_3 y R'_4 se seleccionan independientemente de hidrógeno o R_3 y R'_3 junto con R_4 y R'_4 respectivamente, e independientemente uno de otro, forman un radical $-CH=CH-CH=CH-$ opcionalmente sustituido con halógeno.

6. Una composición según cualquier reivindicación anterior, en la que el compuesto de fórmula (I) tiene los siguientes sustituyentes:

N.º	(R ₃ , R ₄) y (R' ₃ , R' ₄)	-NR ₁ R ₂ y -NR' ₁ R' ₂		Código
1	H, H			ACG560B
2	H, H			ACG548B
3	H, H			ACG604A
4	-(CH=CH) ₂ -			RSM964A
5	-C ⁵ H=C ⁶ H- C ⁷ Cl=C ⁸ H-			RSM820C
6	-(CH=CH) ₂ -			TCD717
7	-C ⁵ H=C ⁶ H- C ⁷ Cl=C ⁸ H-			RSM824B
8	-(CH=CH) ₂ -			RSM936A
9	-C ⁵ H=C ⁶ H- C ⁷ Cl=C ⁸ H-			RSM828B

7. Una composición según la reivindicación 6, en la que el compuesto de fórmula (I) es:



- 5 8. Una composición según cualquier reivindicación anterior que está en forma de una composición parenteral líquida.
9. Una composición según la reivindicación 8, que está en forma de una composición de uso parenteral acuosa.
10. Una composición según cualquier reivindicación anterior, en la que la al menos una ciclodextrina se selecciona del grupo que consiste en α -ciclodextrina, una β -ciclodextrina, una γ -ciclodextrina, una δ -ciclodextrina o una mezcla de las mismas, preferentemente una β -ciclodextrina.
- 10 11. Una composición según la reivindicación 10, en la que la al menos una β -ciclodextrina se selecciona del grupo que consiste en hidroxialquil- β -ciclodextrina, una sulfoalquileter- β -ciclodextrina, una alquil- β -ciclodextrina o mezclas de las mismas.
- 15 12. Una composición según la reivindicación 11, en la que la al menos una β -ciclodextrina se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropil- β -ciclodextrina, sulfobutileter- β -ciclodextrina o mezclas de las mismas.

13. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el liposoma es una dispersión acuosa de fosfatidilcolina, fosfatidilglicerol o mezclas de los mismos.
14. Una composición según cualquier reivindicación anterior que comprende además agua o una disolución acuosa de aditivo de isotonización tal como cloruro de sodio, glucosa, dextrosa o glicerina.
- 5 15. Una composición según cualquier reivindicación anterior para su uso como medicamento para tratamiento antivírico, antiparasitario o antifúngico o para el tratamiento de cáncer, preferentemente cáncer de mama, de pulmón, colorrectal y pancreático.

Figura 1.

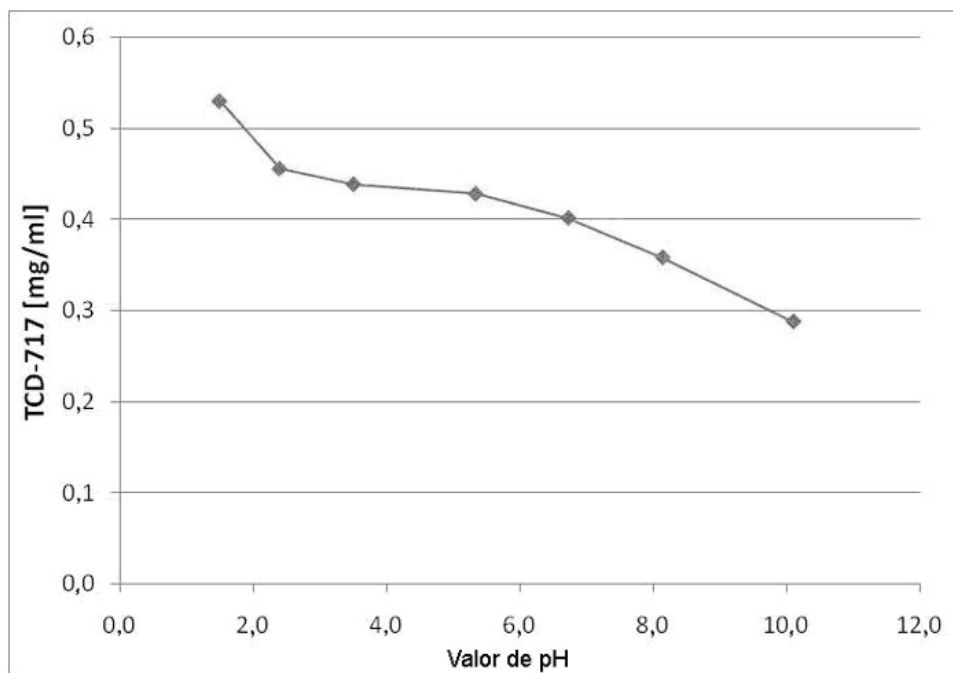


Figura 2.

