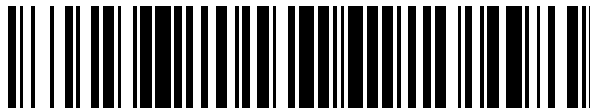


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 778**

51 Int. Cl.:

**C07C 259/12** (2006.01)

**A61K 31/155** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2007 E 07785614 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2015 EP 2046732**

54 Título: **Mejora de la biodisponibilidad de principios activos con función amidina en medicamentos**

30 Prioridad:

**21.07.2006 DE 102006034256**

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

**08.01.2016**

73 Titular/es:

**DRITTE PATENTPORTFOLIO  
BETEILIGUNGSGESELLSCHAFT MBH & CO. KG  
(100.0%)  
Berliner Strasse 1  
12529 Schönefeld/OT Waltersdorf, DE**

72 Inventor/es:

**CLEMENT, BERND y  
REEH, CHRISTIANE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 555 778 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

Mejora de la biodisponibilidad de principios activos con función amidina en medicamentos

La presente invención se refiere a la mejora de la biodisponibilidad de productos farmacéuticos que presentan al menos una función amidina, y a medicamentos que contienen productos farmacéuticos modificados correspondientemente.

Los preparados farmacéuticos que contienen un producto activo con una o varias funciones amidina no muestran casi acción farmacológica en el caso de aplicación oral. La condición para un efecto terapéutico de un principio activo tras administración oral está constituida por su absorción en el tracto gastrointestinal. El mecanismo más importante de tal efecto es la difusión pasiva. El grado de reabsorción por la vía de la difusión pasiva es dependiente de la lipofilia, y por consiguiente también es dependiente de la acidez y la basicidad del principio activo.

Un compuesto fuertemente básico, como la benzamida, se presenta ionizado casi por completo en el estómago (pH 1) y en el intestino delgado (pH 6,4). Por lo tanto, una reabsorción tras administración oral, que requiere el paso a través de las capas dobles lipídicas de las membranas del tracto gastrointestinal, se efectúa solo en medida muy reducida. Es de suponer que todos los principios activos que presentan una amidina como grupo funcional muestren una reabsorción insuficiente en el caso de aplicación oral.

La publicación RIGGS ET AL: „Factor VIIa inhibitors: A prodrug strategy to improve oral bioavailability“ BIOORGANIC & MEDICAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, tomo 16, nº 8, 15 de abril 2006 (2006-04-15), páginas 2224-2228, describe amidoximas como posibles profármacos.

Los derivados N-hidroxilados, como las amidoximas, muestran una basicidad más reducida debido a la introducción del átomo de oxígeno. Bajo condiciones fisiológicas, las amidoximas no se presentan protonadas. La benzamidoxima constituye un compuesto modelo para muchos medicamentos, que contienen una función amidoxima [Clement, B. (2002) Drug Met. Rev. 34 565-579]. En el caso de ximelagatrán se pudo aumentar la biodisponibilidad oral mediante introducción de la función amidoxima sólo de un 7 % a un 14 % en comparación con melagatrán [Clement, B.; Lopian, K. (2003) Drug Met. Dispos. 31 645-651]. Por lo tanto, existe aún una demanda urgente de medicamentos con función amidina que se reabsorban efectivamente a través del tracto gastrointestinal tras administración oral.

Por lo tanto, es tarea de la presente invención aumentar la biodisponibilidad oral de sustancias que contienen una función amidina.

Según la invención, la tarea se soluciona mediante las características de la reivindicación 1. Las reivindicaciones subordinadas reproducen acondicionamientos ventajosos de la invención.

Según el empleo según la invención, mediante sustitución de al menos una función amidina por N,N'-dihidroxiamidinas se consigue en primer lugar que éstas se reabsorban efectivamente tras administración oral, y a continuación se transformen de nuevo en las verdaderas formas activas, las amidinas, mediante esterasas endógenas y N-reducción (principio de profármaco). La excelente aptitud para reabsorción de la función amidina transformada en el tracto gastrointestinal se puede atribuir obviamente a la basicidad, fuertemente reducida, y a la elevada lipofilia de las moléculas de principio activo. Con la transformación química de las funciones amidina para dar la función N,N'-dihidroxiamidina, el valor de pKs de la amidina se reduce de aproximadamente 11 al de la N,N'-dihidroxiamidina, de aproximadamente 4. En el intestino, el lugar de reabsorción principal para principios activos, la N,N'-dihidroxiamidina se presenta casi completamente en forma de base libre. Paralelamente a la reducción de la basicidad, mediante la transformación de la función amidina efectuada aumenta la lipofilia de los correspondientes principios activos.

Es suficiente que el principio activo contenga al menos un grupo amidina eficaz en la forma propuesta. Por consiguiente, el producto activo puede contener varios grupos amidina (por ejemplo dos, como en el caso de pentamidina), estando entonces modificado al menos uno de estos grupos del modo descrito anteriormente. Igualmente, también se pueden emplear mezclas de principios activos, en tanto al menos un principio activo presente un grupo amidina. La forma de administración oral puede ser acondicionada como preparado líquido, semisólido o sólido, en especial como comprimido, gragea, pellets o microcápsulas. En este caso, para tales formas de realización en las que se emplean preparados líquidos, el producto activo, o bien la mezcla de productos activos, pueden estar absorbidos en un disolvente no tóxico apropiado, como por ejemplo agua, alcoholes monovalentes, en especial etanoles, alcoholes polivalentes, en especial glicerina y/o propanodiol, poliglicoles, en especial polietilenglicoles y/o migliol, glicerinformal, dimetilisorbita, aceites naturales o sintéticos. Para la obtención de

preparados semisólidos o sólidos se emplean las masas básicas habituales, como por ejemplo bentonita, Veegum, harina de guar y/o derivados de celulosa, en especial metilcelulosa y/o carboximetilcelulosa, así como polímeros de alcoholes vinílicos y/o vinilpirrolidonas, alginatos, pectinas, poliacrilatos, polietilenglicoles sólidos y/o líquidos, parafinas, alcoholes grasos, vaselinas y/o ceras, ácidos grasos y/o ésteres de ácidos grasos.

5 Por lo demás, en preparados sólidos pueden estar contenidos los agentes de extensión conocidos en sí, como por ejemplo ácido silícico coloidal, talco, lactosa, polvo de almidón, azúcar, gelatina, óxidos metálicos y/o sales metálicas. Como otras sustancias adicionales se ofrecen estabilizadores, emulsionantes, dispersantes, así como conservantes.

10 Los productos farmacéuticos modificados conforme al empleo según la invención presentan una excelente reabsorbibilidad en el caso de administración oral, y por consiguiente una excelente biodisponibilidad, debido a lo cual la acción farmacológica de la amidina se aumenta claramente. Por consiguiente, ahora se puede poner a disposición una forma farmacológica óptima para la aplicación oral de amidinas.

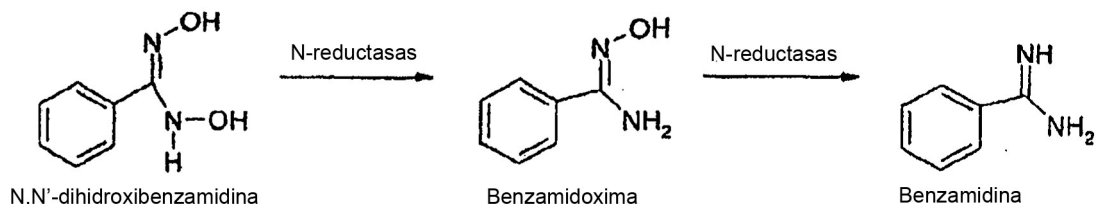
15 El empleo según la invención adquiere un significado especial al ser el grupo funcional amidina un componente esencial de diversos principios activos importantes para diferentes campos de aplicación. El grupo amidina es, entre otros, componente de las siguientes clases de principios activos, o bien principios activos: inhibidores de proteasa (inhibidores de trombina, como melagatrán, inhibidores de factor Xa, factor VII, o bien todas las proteasas de la cascada de coagulación; inhibidores de matriptasa), anticoagulantes, trombolíticos, antifibrinolíticos, compuestos de intercalación en ADN y ARN (como pentamidina, diminazen, isometamidium), antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato e inhibidores de enzimas virales (como por ejemplo inhibidores de neuraminidasa).

20 Los principios activos que contienen un grupo amidina eficaz se pueden emplear, entre otras, para la inhibición de la coagulación sanguínea, para la profilaxis y terapia de leishmaniosis visceral y cutánea, de tripanosomiasis (enfermedad del sueño africana), de neumonía ocasionada por *Pneumocystis varinii* (PcP), para la inhibición del crecimiento de tumores malignos, reducción de la presión sanguínea, neuroprotección, así como para el combate de infecciones virales, como influenza y de infecciones por HIV.

25 Las anteriores enumeraciones son sólo ejemplares, y la invención comprende en principio todos los productos activos que presentan al menos un grupo amidina. Por consiguiente, el empleo según la invención es aplicable a un sector muy amplio de clases de principios activos e indicaciones, y puede aumentar claramente la biodisponibilidad de muchos productos farmacéuticos cuya forma activa contiene una amidina.

30 Como ejemplos de productos farmacéuticos modificados según la invención citense la N,N'-dihidroxibenzamidina y sus derivados según la invención. La N,N'-dihidroxibenzamidina se puede sintetizar como se describe por Ley y Liu et al. [Ley H. (1898) Ber. Dtsch. Chem. Ges. 31 2126-2129; Liu K.-C.; Shelton B.R.; Hews RK. (1980) J. Org. Chem. 45 3916-3918].

35 Para la identificación de la reabsorción a partir del tracto gastrointestinal y de la subsiguiente reducción para dar la amidina libre, la N,N'-dihidroxibenzamidina se seleccionó como compuesto modelo para el nuevo principio de fármaco, y se administró oralmente, así como por vía intravenosa, a tres cerdos. En este caso, la metabolización de N,N'-dihidroxibenzamidina para dar benzamidina se desarrolla in vivo de la siguiente manera:



40 Para poder determinar la dosificación exacta de sustancias se pesaron los animales una vez a la semana. A partir de los datos se calculó el aumento de peso diario. Las sustancias a administrar oralmente se mezclaron en el forraje humedecido, molturado. Las sustancias dadas por vía intravenosa se disolvieron en disolución de NaCl 0,9 %, para impedir una hemólisis.

45 Directamente antes de la inyección en el catéter venoso se filtró la disolución para impedir que fracciones no disueltas indujeran un formación de trombos. Tras la inyección se lavó adicionalmente con al menos 10 ml de NaCl al 0,9 %. La aplicación de sustancia se efectuó en cada caso por las mañanas. Al día siguiente tuvo lugar respectivamente un período de „lavado“, para garantizar la eliminación completa del producto farmacéutico.

5 Las dosis de N,N'-dihidroxi-benzamida administradas oralmente ascendían en cada caso a 10 mg/kg de peso corporal (KG). La concentración de sustancias aplicadas por vía intravenosa como bolo ascendía a 2 mg/kg de KG. La benzamida y la N,N'-dihidroxi-benzamida se administraron igualmente por vía intravenosa. Las muestras se extrajeron en momentos determinados previamente. El período de ensayo para una condición duró un día. Las muestras de sangre se obtuvieron durante un intervalo de tiempo de 24 horas tras adición de sustancia. Tras administración oral se extrajeron las muestras después de 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 360, 480, 720 y 1440 minutos. Tras aplicación intravenosa se efectuó una extracción de muestra adicional después de 5 y 15 minutos. La sangre total obtenida se trasvasó a tubos de heparina y se centrifugó (4°C, 10 min, 1500 g). Tras la centrifugación se retiraron aproximadamente 4 ml de plasma como exceso, se pipetearon en vasos de Eppendorf y se congelaron a -80°C. Las muestras de plasma se centrifugaron tras descongelación lenta 3 minutos a 7000 rpm, se elaboraron por medio de extracción de fases y se alimentaron a la HPLC.

Los resultados de los ensayos se representan en las figuras. Muestran:

la figura 1

15 las curvas de nivel de plasma de benzamida tras aplicación oral de N,N'-dihidroxi-benzamida (10 mg/kg de KG) en tres cerdos,

la figura 2

las curvas de nivel de plasma de benzamida tras inyección (2 mg/kg de KG) en tres cerdos,

la figura 3

20 las curvas de nivel de plasma de benzamida tras inyección de N,N'-dihidroxi-benzamida (2 mg/kg de KG) en tres cerdos, y

la figura 4

las curvas de nivel de plasma de benzamidoxima tras inyección de N,N'-dihidroxi-benzamida (2 mg/kg de KG) en tres cerdos.

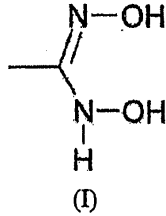
25 A partir de los datos obtenidos se pudo determinar la biodisponibilidad oral de benzamida tras administración oral de N,N'-dihidroxi-benzamida:

| Animal   | Biodisponibilidad [%] | Valor medio [%] | Desviación standard [%] |
|----------|-----------------------|-----------------|-------------------------|
| Animal 1 | 106,71                |                 |                         |
| Animal 2 | 113,90                | 90,62           | 34,28                   |
| Animal 3 | 51,25                 |                 |                         |

30 Como se puede extraer de la anterior tabla, la benzamida posee una biodisponibilidad de un 90,62 % tras administración oral de N,N'-dihidroxi-benzamida. Esto muestra que el pro-fármaco se reabsorbe casi por completo y se reduce en la sangre rápidamente para dar la forma activa tras administración oral. También tras inyección de N,N'-dihidroxi-benzamida el pro-fármaco se reduce rápidamente para dar la amidina, pudiéndose detectar adicionalmente benzamidoxima en el plasma tras este tipo de aplicación.

**REIVINDICACIONES**

1.- Empleo de N,N'-dihidroxiimidina (I) de la fórmula



5 como sustituto de una función amidina de un producto farmacéutico en medicamentos para la mejora de la biodisponibilidad del producto farmacéutico.

2.- Empleo según la reivindicación 1, caracterizado porque el producto farmacéutico es seleccionado a partir del grupo de inhibidores de proteasa, compuestos de intercalación en ADN y ARN, inhibidores de enzimas virales y antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato.

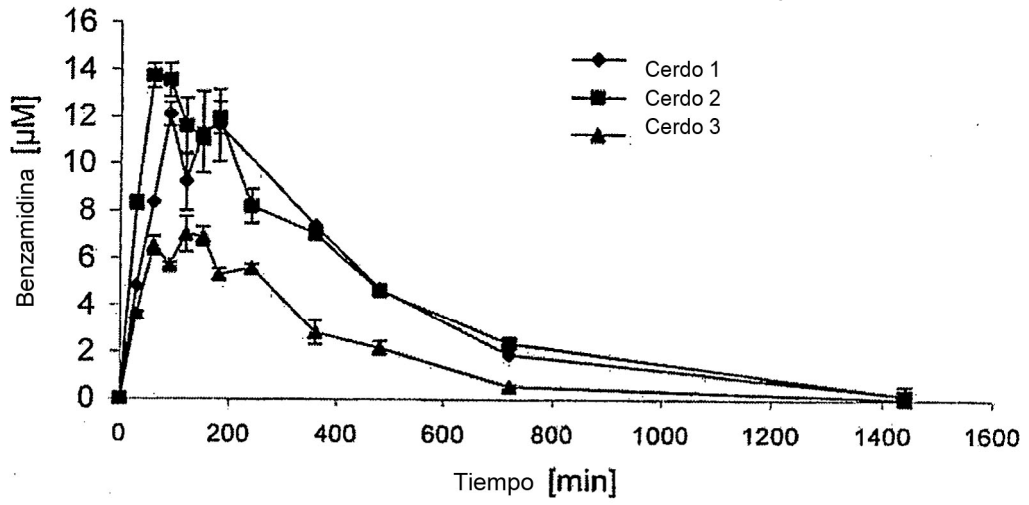
10 3.- Empleo según la reivindicación 2, caracterizado porque el inhibidor de proteasa es un inhibidor de trombina, un inhibidor de factor Xa, factor VII, o bien todas las proteasas de la cascada de coagulación o un inhibidor de matriptasa.

4.- Empleo según la reivindicación 2, caracterizado porque el inhibidor de proteasa es un inhibidor de uroquinasa.

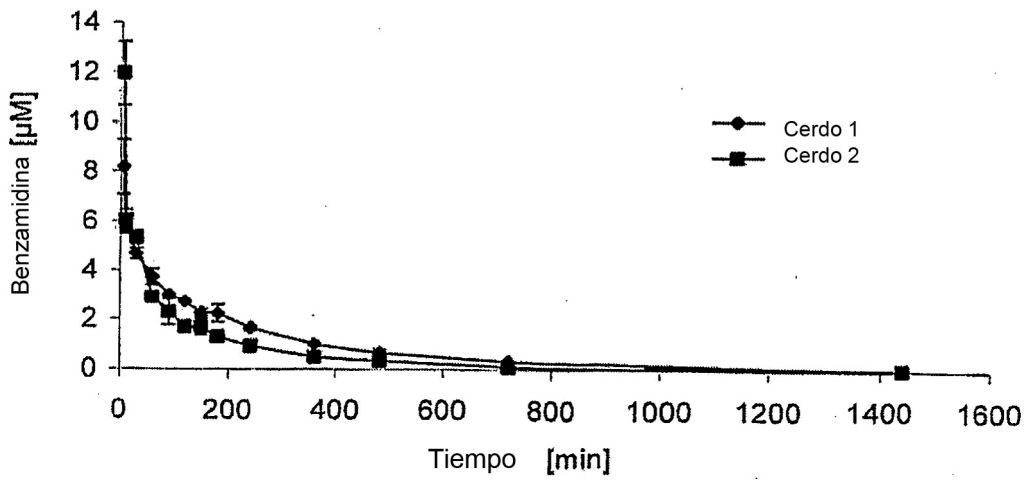
5.- Empleo según la reivindicación 2, caracterizado porque el compuesto de intercalación de ADN y ARN es pentamidina, diminazen o isometamidium.

15 6.- Empleo según la reivindicación 2, caracterizado porque el inhibidor de enzimas virales es un inhibidor de neuraminidasa.

7.- Empleo según la reivindicación 2, caracterizado porque el medicamento es un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato.



**FIG. 1**



**FIG. 2**

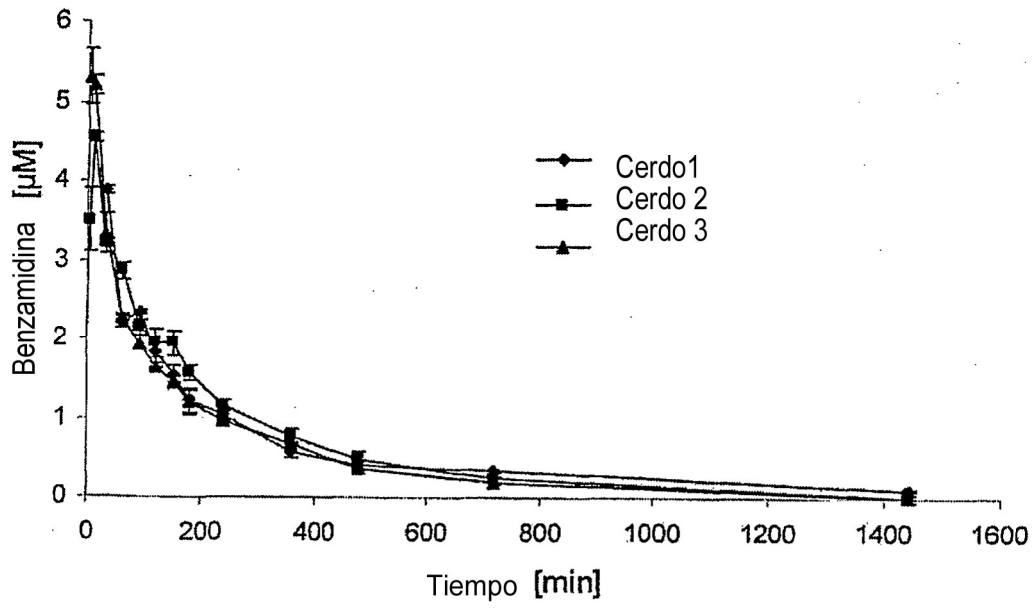


FIG. 3

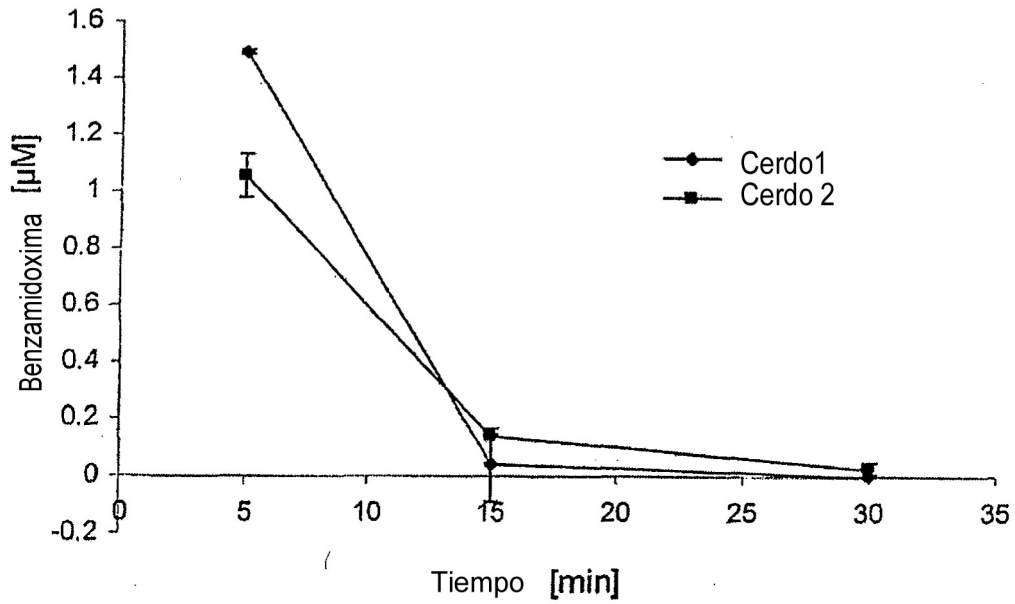


FIG. 4