

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 615 957**

51 Int. Cl.:

A61P 35/00	(2006.01)
A61P 31/10	(2006.01)
A61K 9/19	(2006.01)
A61K 9/08	(2006.01)
A61K 31/09	(2006.01)
A61K 47/48	(2006.01)
B82Y 5/00	(2011.01)
C08L 5/16	(2006.01)
C08B 37/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2009 PCT/US2009/060581**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.04.2010 WO2010045281**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2009 E 09821149 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2349340**

54 Título: **Formulaciones acuosas estables de fármacos insolubles o poco solubles en agua**

30 Prioridad:

15.10.2008 US 105599 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.06.2017

73 Titular/es:

**ERIMOS PHARMACEUTICALS LLC (100.0%)
9600 Bellaire Boulevard, Suite 228
Houston, TX 77036, US**

72 Inventor/es:

**LO DUCA BLOMBERG, JESSICA ANDREA;
CHILTON, ANTHONY STEPHEN y
INGALLINERA, THOMAS SAMUEL**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 615 957 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

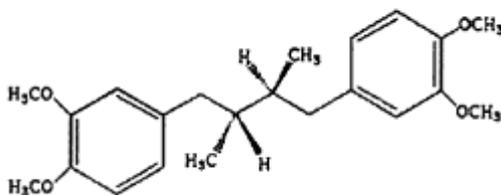
Formulaciones acuosas estables de fármacos insolubles o poco solubles en agua

5 **Antecedentes de la invención**

La técnica farmacéutica se enfrenta a retos muy significativos para administrar fármacos insolubles o poco solubles en agua en la circulación sistémica y, desde allí, al tejido diana. La disolución de agentes insolubles o poco solubles en agua en soluciones acuosas adecuadas para uso humano (por ejemplo, oral, aplicación tópica, la inyección intravenosa, inyección intramuscular, e inyección subcutánea) representa un importante obstáculo tecnológico para sistemas de administración farmacéutica. En general, el problema de solubilidad se resuelve usando sistemas codisolventes. Desafortunadamente, los sistemas codisolventes tienen efectos secundarios mayores debido a la cantidad de codisolventes administrada. Además, requieren muchos más ensayos analíticos para determinar si los excipientes codisolventes adicionales lixivian o extraen componentes de los conjuntos de conjuntos IV.

La presente solicitud se refiere a composiciones de compuestos insolubles o poco solubles en agua, incluidos, aunque no de forma limitativa, to tetra-o-metil NDGA, también conocido como terameprocol o también denominado EM-1421, para su administración a animales y seres humanos para el tratamiento de enfermedades, por ejemplo, cáncer, psoriasis u otras enfermedades inflamatorias o proliferativas, enfermedades víricas, enfermedades metabólicas tales como la diabetes o enfermedades neuronales incluida la enfermedad de Alzheimer., ictus, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Parkinson.

Terameprocol se sintetiza a partir del ácido meso-nordihidroguaiarético (m-NDGA) con dimetil sulfato en presencia de base. El producto se aísla y se purifica para dar lugar al producto de terameprocol purificado usado en el producto farmacéutico final. Terameprocol es un sólido de color blanco a crema (n.º CAS 24150-24-1). La fórmula química es $C_{22}H_{30}O_4$ y la estructura química:



30 Terameprocol es una molécula pequeña con un peso molecular de 358,5 g/mol; es hidrófobo, y no iónico. Debido a las propiedades de los grupos metoxi (-O-CH₃) sustituidos en los anillos aromáticos, el compuesto es muy estable y no se degrada cuando se somete a base, ácido, calor, luz, oxidante y agua.

35 Terameprocol es un fármaco muy difícil de formular porque es efectivamente insoluble en todos los medios acuosos habitualmente utilizados para la administración intravenosa de sustancias farmacéuticamente activas. La solubilidad del terameprocol en un disolvente acuoso, para todos los pH en agua, suero salino al 0,9 % y dextrosa al 5 % es < 0,01 mg/ml, un nivel por debajo del límite de cuantificación en el ensayo de RP-HPLC utilizado en la evaluación. Para desarrollar una formulación adecuada para uso clínico, se prefiere que la solubilidad del fármaco sea igual o mayor de 5 mg/ml. A concentraciones por debajo de este límite, se necesitan grandes volúmenes de disolvente para administrar el fármaco. La solubilidad extremadamente baja de terameprocol supone un desafío de formulación importante usando técnicas de formulación convencionales tales como el uso de disolventes orgánicos, tensioactivos o extremos de pH. Estos enfoques de formulación convencionales requerirían la administración de grandes concentraciones de codisolventes, y pueden volver la solución viscosa y/o difícil de manipular durante la reconstitución, durante la atención al paciente o en la farmacia. Además, los codisolventes conocidos en la materia se han vinculado a reacciones adversas en los pacientes o a precipitación del fármaco en el torrente sanguíneo. El uso de enfoques convencionales ha tenido éxito limitado al formular el terameprocol para administración parenteral intravenosa.

50 Las ciclodextrinas son oligómeros de azúcar solubles en agua. Existen muchas ciclodextrinas diferentes, y se distinguen entre sí por el número de unidades glucopiranosas. Las ciclodextrinas más habituales están compuestas de seis, siete u ocho unidades de alfa-D-glucosa (denominadas respectivamente como α , β y γ ciclodextrinas). Es sabido en la técnica que las ciclodextrinas se pueden utilizar como agentes solubilizantes para mejorar la solubilidad en medio acuoso (es decir, la preparación de formulaciones de base acuosa) de determinados fármacos que tienen baja solubilidad en medio acuoso). Las ciclodextrinas forman estructuras que tienen cavidades que son hidrófilas por fuera y lipófilas por dentro. El número de unidades de glucosa determina el tamaño de la cavidad. El exterior hidrófilo proporciona a las ciclodextrinas su solubilidad en soluciones acuosas, mientras que el interior o cavidad lipófila proporciona un entorno que es frecuentemente atractivo para otras moléculas hidrófobas. Al secuestrar el fármaco en el núcleo hidrofóbico, se solubiliza en la molécula de ciclodextrina formando de esta manera un complejo soluble en

medio acuoso. Las ciclodextrinas pueden capturar la totalidad de una molécula o solo una parte de la misma en el interior de la cavidad. La estabilidad del complejo resultante depende de lo bien que la molécula de fármaco encaja en la cavidad.

5 Sigue existiendo un alto grado de imprevisibilidad respecto a si las ciclodextrinas mejorarán la solubilidad de un fármaco en particular. Los métodos conocidos para preparar complejos de inclusión de ciclodextrina requieren que el fármaco a incluir esté solvatado antes de la inclusión. Para compuestos poco solubles en agua, se han utilizado un codisolvente miscible con agua tal como alcohol, polietilenglicoles, propilenglicol y/o tensioactivos para facilitar la solvatación. El uso de codisolventes, especialmente a concentraciones elevadas, puede ocasionar otros problemas.
10 Por ejemplo, aunque experimentos anteriores tuvieron éxito en facilitar la creación de un complejo de inclusión de terameprocol en ciclodextrina usando polietilenglicol 300, la formulación resultante se vinculó a reacciones adversas en pacientes con función renal alterada cuando se administró en dosis altas en un estudio clínico de seguridad.

15 Los intentos de omitir el codisolvente y mezclar directamente el terameprocol con ciclodextrina en agua para formar los complejos de fármaco-ciclodextrina en ausencia de otro disolvente dio como resultado concentraciones inaceptablemente bajas debido a la precipitación del fármaco, descomposición del complejo, o incluso fracaso para formar un complejo.

20 La formulación de fármacos insolubles o poco solubles en agua también se ha intentado mediante la fusión del fármaco y un vehículo combinándolos en o por encima de sus puntos de fusión. Los componentes se combinan en primer lugar y se funden en un mezclador adecuado, y la mezcla resultante se enfría rápidamente para producir un polvo. Desafortunadamente, este proceso frecuentemente conduce a una degradación indeseable del fármaco como consecuencia de las altas temperaturas necesarias para fundir el fármaco y el vehículo. Esto no produciría una forma farmacéutica aceptable debido a la falta de solubilidad en agua tras la reconstitución.

25 El ácido meso-nordihidroguaiarético ("NDGA") se ha sometido a ensayo para determinar sus aplicaciones en modelos terapéuticos in vivo. Por ejemplo, Jordan et al. en la patente de Estados Unidos. n.º 5.008.294 describen el efecto del NDGA sobre el carcinoma de mama humano, MX-1, que se había implantado por vía subcutánea en ratones en el día 0 (Ejemplo 2). Los ratones que desarrollaron tumores recibieron inyecciones con varias dosis de NDGA el día 1, en una única inyección intratumoral. El agente solubilizante del NDGA en dicho ejemplo no se divulga. En otro ejemplo, una solución madre de NDGA 10^{-2} M en 4 ml de DMSO (es decir, dimetil sulfóxido) y 6 ml de agua destilada para el ensayo in vitro en células (Ejemplo 5).
30

35 Huang et al. analizaron la aplicación terapéutica de determinados derivados de NDGA (es decir, "derivados de NDGA"), como se describe en la patente de Estados Unidos n.º 6.214.874. En un ejemplo, un derivado de NDGA se disolvió en (Ejemplo 5).

40 El uso de DMSO para su administración a seres humanos ha supuesto controversia. Además, el uso de DMSO se ha asociado con efectos secundarios indeseables tales como sedación, cefalea, náuseas, mareos, ardor o picazón en los ojos y un notable mal aliento. (Véase, por ejemplo, Brobyn, R. D., "The human toxicology of dimethyl sulfoxide," Ann. N.Y. Acad. Sci. 243: 497-506, 27 de enero de 1975.) Si los butanos catecólicos, incluyendo derivados de NDGA o NDGA (colectivamente, "compuestos de NDGA") van a ser útiles como agentes terapéuticos para seres humanos y otros animales, por ejemplo, como se describe en el documento PCT/US2004/016117, publicado el 29 de diciembre de 2004 como publicación internacional n.º WO 04/112696, serían muy deseables para desarrollar nuevas formulaciones, diferentes a las formulaciones que contienen DMSO, para solubilizar tales butanos catecólicos, incluidos los compuestos de NDGA y sus derivados, por ejemplo, M₄N. Además, estas formulaciones deberían ser seguras y bien toleradas, pero también estables, con mínimos efectos secundarios tras su administración. Para ser eficaces, las formulaciones de dichos compuestos deberían realizar eficazmente la administración de una cantidad eficaz del principio activo no unido para que alcance los sitios diana deseados. La presente invención proporciona estos beneficios deseables.
45
50

55 En una solicitud anterior, el documento WO 2006/081364 presentado el 27 de enero de 2006, los presentes inventores, trabajando con otros, desarrollaron algunas formulaciones de terameprocol usando sistemas codisolventes para solubilizar butanos catecólicos.

Breve resumen de la invención

60 La presente invención proporciona una formulación tal como se describe en el presente documento para solubilizar terameprocol en ciclodextrinas con un uso limitado o sin uso ninguno de codisolventes, y un proceso novedoso para preparar la formulación.

El objetivo de la presente invención es proporcionar enfoques de formulación para solubilizar terameprocol en una solución acuosa de formulación adecuada para inyección intravenosa.

65 La complejación se produce al fundir el terameprocol en condiciones que no inducen una degradación indeseada mediante la cual el fármaco licuado se impulsará entonces a la cavidad de ciclodextrina que está en solución,

formando de esta forma una formulación de base acuosa estable.

Es un objetivo de la presente invención solubilizar el terameprocol, donde dichas formulaciones no contienen DMSO o similares, y son adecuadas para su inyección a animales.

5 Es otro objetivo proporcionar formulaciones como anteriormente que sean seguras y tengan pocos efectos secundarios cuando se administran a animales, incluyendo seres humanos.

10 Es otro objetivo proporcionar formulaciones como una o más de las anteriores que tienen un período de estabilidad comercialmente viable.

Es un objetivo adicional proporcionar formulaciones como una o más de las anteriores que se pueden administrar por vía parenteral a animales y seres humanos.

15 Es otro de los objetivos proporcionar formulaciones como una o más de las anteriores que tengan una semivida del fármaco activo en circulación después de su administración terapéuticamente útil.

De acuerdo con el uno o más objetivos de la invención anteriores, se proporcionan realizaciones de la presente invención de la siguiente forma:

20 Una formulación que comprende una ciclodextrina y terameprocol con una cantidad suficiente del agua para solubilizar la ciclodextrina, y la formulación se puede obtener por un método en el que el terameprocol se introduce en la ciclodextrina mediante la fusión del terameprocol y dicha ciclodextrina solubilizada se calienta a una temperatura que es superior al punto de fusión del terameprocol, pero inferior al punto de descomposición del terameprocol. Se describe en el presente documento la formulación de la invención para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad en un sujeto que comprende: (a) proporcionar la composición de la presente invención; y (b) administrar la composición mediante inyección de la composición al sujeto, en el que la composición comprende una cantidad eficaz del API.

30 **Breve descripción de los dibujos**

El sumario anterior, así como la siguiente descripción detallada de la invención, se entenderán mejor cuando se leen junto con los dibujos adjuntos. Para los fines de ilustración de la invención, en los dibujos se muestran las realizaciones que se prefieren realmente. Deberá entenderse, sin embargo, que la invención no está limitada a las realizaciones mostradas.

35

En los dibujos:

La Figura 1 es un barrido CL-EM-EM de un complejo de inclusión usando un codisolvente.

40 La Figura 2 muestra la solubilidad del terameprocol (EM-1421) en una solución acuosa de hidroxipropil betaciclodextrina (HPβCD) después de 48 horas (alta concentración).

La Figura 3 muestra la solubilidad del terameprocol (EM-1421) en una solución acuosa de HPβCD después de 48 horas (baja concentración).

La Figura 4 muestra una ilustración teórica de los complejos de inclusión de terameprocol en ciclodextrina.

45 La Figura 5 muestra el diagrama de flujo del proceso de fabricación del complejo de inclusión fármaco-HPβCD.

La Figura 6 muestra imágenes microscópicas de muestras en proceso de la formulación de terameprocol por debajo del punto de fusión del fármaco (presencia de cristales).

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

50 Las composiciones para su uso en la presente invención proporcionan composiciones, y composiciones para su uso en métodos para el tratamiento de enfermedades, incluidas enfermedades proliferativas como cáncer y psoriasis, hipertensión, obesidad, diabetes de tipo I o tipo II, enfermedades del sistema nervioso central o enfermedades neurodegenerativas entre las que se incluyen, sin limitación, dolor, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, demencia, ictus y enfermedad inflamatoria, neoplasia o displasia premaligna, infección incluida infecciones víricas tales como virus de inmunodeficiencia humana ("VIH"), virus linfotrópico de linfocitos T humanos ("HTLV"), virus del papiloma humano ("VPH"), virus del herpes simple ("VHS"), virus de la hepatitis B ("VHB"), virus de Epstein-Barr ("VEB"), varicela-zoster, adenovirus, parvovirus, virus de Jakob Creutzfeldt ("virus JC") u otros.

60 La presente invención proporciona composiciones de terameprocol que tienen un punto de fusión inferior al punto de fusión de la ciclodextrina. El fármaco no se degrada por el calentamiento a una temperatura que sea al menos tan baja como su punto de fusión en presencia de agua. En particular, la presente invención es sorprendentemente eficaz para solubilizar el terameprocol sin el uso de codisolventes o agentes solubilizantes conocidos por tener toxicidades.

65

Además, la composición se puede utilizar junto con materiales adecuados para la inyección o infusión de la composición al animal, tal como una conducción intravenosa ("IV"), que sea compatible para la administración de las presentes formulaciones. Las conducciones adecuadas incluyen las fabricadas con polímeros tal como politetrafluoroetileno ("PTFE") solo o combinado, pero sin limitación, con un fluoroelastómero tal como CHEM-Sure (Barnant Company), polietileno, polipropileno, etileno-propileno fluorado ("FEP"), Teflon® y silicona curada con platino.

La presente invención se puede entender más fácilmente según las siguientes definiciones, que se usan con otros términos definidos en cualquier otro sitio del presente documento:

10 El término "aproximadamente", tal como se usa en el presente documento en referencia a una concentración o dosis, significa el número más especificado hasta de $\pm 10\%$ a 20% .

15 El término "principio activo farmacéutico", "API" o la referencia a los "compuestos" tal como se usa en el presente documento significa cualquiera de los butanos catecólicos de Fórmula Ingrediente activo o los compuestos NDGA, tales como los derivados de NDGA, presentes en las composiciones farmacéuticas del presente documento, que satisfagan dichos parámetros.

20 El "tampón" adecuado para el uso en el presente documento incluye cualquier tampón convencional en la técnica, tales como, por ejemplo, Tris, fosfato, imidazol y bicarbonato.

25 Un "vehículo" tal como se usa en el presente documento se refiere a una carga sólida, semisólida o líquida no tóxica, diluyente, vehículo, excipiente, agente solubilizante, material encapsulante o formulación auxiliar de cualquier tipo convencional, y abarca todos los componentes de la composición diferentes del principio farmacéuticamente activo. El vehículo puede contener agentes adicionales tales como agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tamponadores del pH. Otros materiales tales como antioxidantes, humectantes, estabilizadores de la viscosidad, y agentes similares, se pueden añadir según sea necesario.

30 Una "ciclodextrina" tal como se usa en el presente documento, significa una ciclodextrina no modificada o una ciclodextrina modificada, el incluye sin limitación α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina y cualesquiera ciclodextrinas modificadas que contienen modificaciones en las mismas, tales como HP β CD o SBE β CD. La ciclodextrina suele tener 6 (α -ciclodextrina), 7 (β -ciclodextrina), y 8 (γ -ciclodextrina) azúcares, hasta tres sustituciones por azúcar, y son posibles de 0 a 24 sustituciones primarias (las sustituciones primarias se definen como sustituciones unidas directamente al anillo ciclodextrina). Las ciclodextrinas modificadas o no modificadas utilizadas en la presente invención pueden tener cualquier número adecuado y ubicación de sustituciones primarias u otras modificaciones.

35 Un "derivado" de NDGA tal como se usa en el presente documento significa un "derivado de NDGA (véase más adelante).

40 El término "enfermedad" tal como se usa en el presente documento incluye todas las enfermedades, dolencias, infecciones, síndromes o trastornos para los que la aplicación de la presente composición produce un efecto terapéutico. Dicha "enfermedad" incluye, por ejemplo sin limitación, cáncer, psoriasis y otras enfermedades proliferativas, trastornos inflamatorios incluida la artritis reumatoide, osteoartritis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, aterosclerosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica ("EPOC"), hipertensión, obesidad, diabetes, dolor, ictus, y/u otras enfermedades neuronales o enfermedades o dolencias neurodegenerativas, que incluye enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica ("ELA") y dolencias premalignas como neoplasia o displasia intraepitelial, y enfermedades infecciosas.

50 La expresión "principio activo farmacéutico insoluble en agua" o "poco soluble" tal como se usa en el presente documento, significa un fármaco que tiene una solubilidad en agua inferior a la necesaria para producir una dosis terapéutica clínicamente aceptable.

"M₄N", "EM-1421" o "terameprocol" tal como se usa en el presente documento, significa ácido tetra-o-metil nordihidroguaiarético o tetra- o-metil NDGA.

55 "NDGA" tal como se usa en el presente documento significa ácido nordihidroguaiarético.

"Compuesto NDGA" tal como se usa en el presente documento significa, de forma unitaria o colectiva, NDGA y/o uno cualquiera o más de los derivados de NDGA.

60 Tal como se usa en el presente documento, "por ciento", "porcentaje", o el símbolo "%" significan el porcentaje del componente indicado en la composición basado en la cantidad del vehículo presente en la composición, en una concentración peso/peso (p/p), peso/volumen (p/v) o volumen/volumen (v/v), como se indica con respecto a cualquier componente en particular, todos basados en la cantidad de vehículo presente en la composición. Así, pueden estar presentes diferentes tipos de vehículos en una cantidad de hasta un 100 % como se indica, lo que no impide la presencia del API, cuya cantidad se puede indicar como un % o como un determinado número de mg presentes en la composición o un determinado número de mg/ml presentes, donde el % o mg/ml se basa en la cantidad del vehículo

total presente en la composición. Ciertos tipos de vehículos pueden estar presentes en combinación para constituir hasta el 100 % del vehículo.

5 Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento es no tóxico o tiene determinados atributos tóxicos que no son limitantes de la dosis para conseguir ventajas terapéuticas para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas en la y concentraciones necesarias, y es compatible con el resto de ingredientes de la formulación. Por ejemplo, el vehículo de una formulación que contiene el presente butano catecólico, los compuestos de NDGA o los derivados de NDGA, preferentemente no incluyen agentes oxidantes ni otros compuestos conocidos por ser perjudiciales por sí mismos. Un vehículo farmacéuticamente aceptable comprende un agente de solubilización.

15 La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye vehículos, adyuvantes, o diluyentes u otras sustancias auxiliares, tales como las convencionales en la materia, que están fácilmente disponibles al público, y que no son tóxicas o tienen toxicidades aceptables para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas, y que son compatibles con el resto de ingredientes de la formulación. Por ejemplo, las sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables incluyen agentes de ajuste del pH y agentes tamponantes, agentes de ajuste de la tonicidad, estabilizantes, agentes humectantes y similares.

20 El término "agente de solubilización" tal como se usa en el presente documento, significa una composición en la que se solubiliza un principio farmacéutico. Un agente solubilizante puede ser también un vehículo.

25 Los términos "sujeto" y "paciente", se usan de manera indistinta en el presente documento para referirse a un animal que se trata mediante las presentes composiciones incluyendo, aunque no de forma limitativa, simios, seres humanos, felinos, canes, equinos, bovinos, porcinos, ovinos, caprinos, animales de granja mamíferos, animales de competición mamíferos, y mascotas mamíferas.

30 Tal como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento", "que trata" y similares, se refieren a obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevenir total o parcialmente una dolencia o enfermedad o síntoma del mismo, y/o puede ser terapéutico en términos de una cura parcial o completa de una enfermedad o dolencia y/o efecto adverso atribuible a la dolencia o enfermedad. "Tratamiento", por tanto, por ejemplo, cubre cualquier tratamiento de una dolencia o enfermedad en un mamífero, en particular un ser humano, e incluye: (a) prevenir que se produzca la dolencia o enfermedad en un sujeto que puede estar predispuesto a desarrollar la dolencia o enfermedad pero que aún no se ha diagnosticado que la tiene; (b) inhibir la dolencia o enfermedad, tales como, detener su desarrollo; y (c) mitigar, aliviar o mejorar la dolencia o enfermedad, tales como, por ejemplo, producir la regresión de la dolencia o enfermedad.

40 Donde se proporciona un intervalo de valores, debe entenderse que cada valor que interviene, hasta el décimo de la unidad del límite inferior a no ser que el contexto dicte claramente otra cosa, entre el límite superior e inferior de este intervalo y de cualquier valor indicado o interviniente en este intervalo indicado, está abarcado en la invención. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños pueden incluirse de forma independiente en los intervalos más pequeños, y también están incluidos en la invención, sujetos a cualquier límite excluido específicamente en el intervalo indicado. Donde el intervalo indicado incluye uno o ambos límites, los intervalos que excluyen cualquiera o ambos de aquellos límites incluidos están también incluidos en la invención.

45 Se debe indicar que, tal como se usa en el presente documento, las formas singulares "un", "uno" y "el" incluyen las referencias plurales salvo que el contexto indique claramente otra cosa. Así, por ejemplo, la referencia a "un compuesto" incluye una pluralidad de dichos compuestos, y la referencia a "el compuesto de NDGA" incluye la referencia a uno o más compuestos de NDGA, tales como los derivados de NDGA y los equivalentes de los mismos conocidos de los expertos en la técnica.

50 **Preparación de butanos catecólicos**

Los butanos catecólicos se puede preparar por cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, dichos compuestos se pueden fabricar como se describe en la patente de Estados Unidos n.º 5.008.294.

55 **Preparación de las composiciones terapéuticas**

60 La presente invención proporciona composiciones, incluidas composiciones farmacéuticas, que comprenden los butanos catecólicos, incluidos los compuestos de NDGA, tales como los derivados de NDGA, como principios activos farmacéuticos ("API"), y vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Normalmente, las composiciones de la presente invención contendrán de menos de aproximadamente un 0,1 % (p/p) a aproximadamente un 20 % (p/p) del principio activo farmacéutico o API, esto es, los butanos catecólicos, incluidos los compuestos de NDGA y los derivados de NDGA del presente documento; opcionalmente, la presente invención contendrá de aproximadamente un 0,2 % (p/p) a aproximadamente un 8 % (p/p) del API.

65 El vehículo o el excipiente farmacéuticamente aceptables pueden contener adicionalmente un diluyente.

5 La presente invención proporciona compuestos insolubles o poco solubles en agua en una ciclodextrina, que incluye ciclodextrinas modificadas. Las ciclodextrinas del presente documento pueden ser α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, y las ciclodextrinas modificadas pueden incluir HP β CD y SBE β CD, por ejemplo. En una realización, la presente composición contiene una ciclodextrina modificada en una concentración de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 80 %, o de aproximadamente 10 % a aproximadamente un 70 %, o de aproximadamente 20 % a aproximadamente un 60 %, o de aproximadamente 30 % a aproximadamente un 50 %, proporcionándose todas estas concentraciones como un porcentaje de concentración peso/peso (p/p).

10 En una realización preferida, HP β CD y al menos agua suficiente para disolver la ciclodextrina en un recipiente. A continuación, se añade el principio activo, y la mezcla se homogeneiza y se calienta a una temperatura de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 131 °C hasta que el principio activo se ha solubilizado. En una realización más preferida, la temperatura es de aproximadamente 104 °C a aproximadamente 115 °C.

15 En otra realización más, el pH de la formulación está comprendido entre 3 y 10, siendo lo más preferido pH 7. El pH se puede ajustar usando agentes farmacéuticamente aceptados conocidos en la materia para ajustar el pH. El pH se puede ajustar antes, durante y/o después de la solubilización del principio activo.

20 En otra realización más, el recipiente de homogeneización se presuriza de aproximadamente 0 psig a aproximadamente 30 psig (206 kPa).

En otra realización adicional, la mezcla de HP β CD y principio activo se homogeneiza de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas.

25 Aunque la presente invención de la forma más preferible no contiene ningún tipo de codisolvente ni excipientes para mejorar la solubilidad, el experto en la técnica apreciará que, aunque dichos codisolventes o excipientes no son necesarios, se pueden usar sin desviarse del espíritu de la presente invención.

30 Se debe entender que, siempre que los butanos catecólicos del presente documento se disuelvan y permanezcan en solución, uno o más de los solubilizantes o diluyentes o excipientes del presente documento se pueden añadir a dicha solución para optimizar la administración de la misma a un sujeto necesitado de dicho tratamiento.

35 En otra realización, la invención proporciona un diluyente que es suero salino o agua que sean adecuados para inyección. En un aspecto de la invención, cuando la osmolaridad de la composición farmacéutica es alta, se puede usar como diluyente agua adecuada para inyección.

40 Las composiciones en forma líquida pueden incluir un tampón, que se selecciona dependiendo del uso deseado del terameprocol, y puede incluir también otras sustancias adecuados para el uso previsto. Los expertos en la materia pueden seleccionar fácilmente un tampón adecuado, una amplia variedad de los cuales se conocen en la materia, adecuado para el uso previsto.

Métodos terapéuticos

45 Las composiciones que contienen terameprocol son de utilidad como agentes terapéuticos o para tratamiento de sujetos que necesitan dicho tratamiento en cualquiera de las numerosas enfermedades para las que se puede usar el terameprocol.

50 La presente invención proporciona métodos y composiciones para el tratamiento de enfermedades incluyendo, por ejemplo, enfermedades proliferativas tales como cáncer benigno y maligno, que incluyen, aunque no de forma limitativa, tumores sólidos, leucemia, tumores cerebrales, mielomas, psoriasis y dolencias premalignas y neoplasia, tal como neoplasia intraepitelial, o displasia. La presente invención también proporciona el tratamiento de la diabetes, incluyendo la diabetes de tipo I y de tipo II, obesidad y complicaciones resultantes de las mismas, incluidas las enfermedades cardiovasculares, ictus e hipertensión. La presente invención proporciona además el tratamiento de enfermedades inflamatorias incluyendo artritis reumatoide, osteoartritis, esclerosis múltiple, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y otras enfermedades asociadas del sistema inmunitario. Además, la presente invención proporciona el tratamiento de enfermedades neurológicas, incluidas enfermedades del sistema nervioso central y enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, demencia, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Parkinson. En una realización adicional, la presente invención proporciona el tratamiento de infecciones, tales como infecciones víricas incluidos virus que requieren unión a Spl para la transcripción o replicación. Los ejemplos de dichos virus que requieren unión a Spl incluyen: VIH, HTLV, VPH, VHS, VHB, VEB, virus varicela-zoster, adenovirus, parvovirus y virus JC.

65 Se pueden tratar diversos animales de acuerdo con los métodos sujeto, incluidos seres humanos y animales no humanos. En general, dichos hospedadores son "mamíferos" o "Mamalia", donde estos términos se utilizan ampliamente para describir organismos comprendidos en la clase de los mamíferos, incluidos las órdenes carnívora (por ejemplo, perros y gatos), rodentia (por ejemplo, cobayas, y ratas), y otros mamíferos, incluyendo el ganado,

cabras, caballos, ovejas, conejos, cerdos, y primates (por ejemplo, seres humanos, chimpancés, y monos). En muchas realizaciones, los hospedadores serán seres humanos. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, tal como proporcionando un modelo para el tratamiento de enfermedades de mamíferos. Además, la presente invención también es aplicable a cuidados veterinarios.

5

Formulaciones, dosificaciones y vías de administración

En una realización de la invención, se administra al hospedador una cantidad eficaz de la presente composición, donde una "cantidad eficaz" significa una dosificación suficiente para producir un resultado deseado.

10

La dosis adecuada a administrar depende del sujeto a tratar, tales como el estado de salud general del sujeto, la edad del sujeto, el estado de la enfermedad o dolencia, el peso del sujeto, el tamaño del tumor, por ejemplo. En general, se administran a un adulto de aproximadamente 0,1 mg a 10 gramos o menos. Las dosificaciones típicas están comprendidas en el amplio intervalo de aproximadamente 10 mg de principio activo farmacéutico por kg de peso del sujeto a aproximadamente 600 mg del principio activo farmacéutico por kg de peso del sujeto. El principio activo se puede administrar en una sola dosis o, de forma más típica, en múltiples dosis. Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente las dosificaciones preferidas de un agente dado, mediante varios medios. El experto en la materia puede determinar fácilmente otras dosis eficaces mediante ensayos clínicos rutinarios estableciendo curvas de dosis-respuesta. La cantidad de agente, por supuesto, variará dependiendo el agente concreto utilizado.

15

20

La frecuencia de administración del principio activo, así como la dosis, serán determinadas por el cuidador en función de la edad, peso, patología, estado de salud y/o sensibilidad del paciente. Así, los agentes se pueden administrar una o más veces al día, semanalmente, mensualmente o como sea adecuado, según se determine de manera convencional. Los agentes se pueden administrar de forma intermitente, tal como durante un periodo de días, semanas o meses, y después no de nuevo hasta que haya pasado algún tiempo, tal como 3 o 6 meses, y a continuación se administra de nuevo durante varios días, semanas, o meses.

25

En las formas farmacéuticas, los principios activos se pueden administrar solos o en asociación adecuada, así como en combinación, con otros principios farmacéuticamente activos o agentes terapéuticos incluyendo otras moléculas pequeñas, anticuerpos o agentes terapéuticos proteínicos. Los siguientes métodos y excipientes son meramente ilustrativos y no son en ninguna manera limitantes.

30

Además, si se desea, el vehículo o excipiente puede contener cantidades poco importantes de sustancias auxiliares tales como agentes de ajustar el pH y agentes tamponantes, agentes de ajuste de la tonicidad, estabilizantes, agentes humectantes o agentes emulsionantes. Los métodos actuales para preparar este tipo de formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª ed., Mack Publishing Co. Rawlins E A, (1997). La composición o formulación a administrar, en cualquier caso, contiene una cantidad del API adecuada para conseguir el estado deseado en el sujeto que se está tratando.

35

Las formas farmacéuticas para administración por inyección o intravenosa pueden comprender el API en una composición como una solución en agua estéril, solución salina normal u otro portador farmacéuticamente aceptable.

40

El término "forma farmacéutica", tal como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y animales, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del API de la presente invención calculada en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en asociación con un diluyente farmacéuticamente aceptable, portador o vehículo. Las especificaciones de las formas farmacéuticas novedosas de la presente invención dependen del compuesto concreto empleado y del efecto que se va a conseguir, y de la farmacodinámica asociada con cada compuesto en el hospedador.

45

Se describen en el presente documento kits con múltiples dosis del principio activo. En este tipo de kits, además de los recipientes que contienen las dosis múltiples o unitarias de las composiciones que contienen terameprocol, habrá un prospecto informativo con instrucciones que describan el uso y los beneficios esperados de los fármacos en el tratamiento de la dolencia patológica de interés. Opcionalmente, se incluye en cada kit un aplicador para administrar la presente composición. terameprocol

50

55

Las presentes composiciones inyectables se pueden administrar por vía parenteral, incluida la vía intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, subcutánea e intravesicular, tal como sea adecuado para la enfermedad a tratar y es habitual en la materia. Aunque las composiciones de la presente invención están previstas para administrarse mediante inyección, también pueden ser adecuadas para su administración mediante otras vías, por ejemplo por vía tópica, intranasal, inhalación o administración mediante un implante.

60

Los Ejemplos definidos a continuación son de naturaleza ilustrativa y no se deben tomar como una limitación de la presente invención.

Ejemplo 1. Solubilidad de terameprocol en diversos disolventes

Se analizó la solubilidad de terameprocol en diversos disolventes y sistemas dispersos. Se agitó un exceso de sólido API (20-50 mg) con 1 ml de un disolvente dado durante la noche (~16 h) a temperatura ambiente en un agitador rotatorio a velocidad máxima. Las muestras se filtraron a través de un filtro de PVDF de 0,45 µm. Los filtrados se diluyeron en el intervalo de trabajo lineal (0,06-0,1 mg/ml) del método UV-Vis adecuadamente en acetonitrilo y se analizaron para determinar la concentración de terameprocol utilizando un espectrofotómetro UV-Vis. La ecuación de la curva patrón fue $y = 16,70x + 0,016$ con una $R^2 = 0,999$, controlado a 281 nm. En la Tabla 1 se muestran estos resultados donde TA era ~ 25 °C.

Tabla 1: Solubilidad de terameprocol en diferentes sistemas dispersos

Disolvente	Solubilidad (mg/ml)	Temperatura	Ensayo
Metanol	5,71	TA	UV-vis
Etanol	6,22	TA	UV-vis
IPA	4,30	TA	UV-vis
Cloroformo	>50	TA	Visual
Cloruro de metileno	>50	TA	Visual
Aceite de soja	7,68	TA	UV-vis
Aceite MCT	13,4	TA	UV-vis
Intralípido	1,38	TA	UV-vis
Tween (5 %)	0,159	TA	UV-vis
Pluronic F-68 (5 %)	<0,095	TA	UV-vis
Acetonitrilo	>50	TA	Visual
HPβCD (30 %)	1,27	TA	UV-vis
Propilenglicol	0,215	TA	UV-vis
20 % Etanol/5 % Tween 80/10 % PEG 300 en agua	0,593	TA	UV-vis
20 % Etanol/5 % Tween 80 en PEG 300	65,5	60 °C	UV-vis
PEG 400	9,38	TA	UV-vis
PEG 300	10,1	40 °C	UV-vis
PEG 300	18,3	60 °C	UV-vis
PEG 300	>600	95 °C	Visual
10 % Etanol en PEG 300	>400	80 °C	Visual

No se realizó un barrido de absorbancia en las muestras que no tenían fármaco insoluble en exceso para determinar la concentración de terameprocol ya que los valores de solubilidad para estas muestras que se muestran en la Tabla 1 se basan en la evaluación visual. Tal como se muestra en la tabla, terameprocol no tiene ninguna solubilidad apreciable (<10 mg/ml) en disolventes farmacéuticamente relevantes a temperatura ambiente. La solubilidad en PEG 300 aumentó con la temperatura, siendo el valor mayor de 600 mg/ml a 95 °C.

Tanto cloroformo como cloruro de metileno dieron como resultado una buena solubilidad de terameprocol sugiriendo que una formulación liposómica o emulsión puede ser viable para alcanzar la concentración diana de 5-20 mg/ml para una infusión intravenosa. El aceite de MCT proporcionó mejor solubilidad que el aceite de soja para el API. Aunque la solubilidad inherente es menor para la ciclodextrina modificada (HPβCD) en comparación con los otros disolventes relacionados en la Tabla 1, la optimización del proceso de formulación debe aumentar la cantidad de terameprocol solubilizada debido a esta solubilidad intrínseca. Esto se lleva a cabo aplicando energía suficiente en el sistema para aumentar la motilidad del API para orientarse por sí mismo para facilitar su entrada en la cavidad de la ciclodextrina, permitiendo que se establezca un equilibrio y alterando el estado de energía de los componentes. Los disolventes en la Tabla 1 tal como etanol y aceites son indeseables para un producto farmacéutico intravenoso de terameprocol debido a los potenciales efectos secundarios de estos disolventes cuando se administran como parte de una dosis eficaz teórica.

Se sabe que las ciclodextrinas se pueden usar como agentes solubilizantes que permiten la formulación de determinados fármacos poco solubles en agua en una solución acuosa. Las ciclodextrinas son oligómeros azucarados cíclicos solubles en agua (oligosacáridos), que difieren entre sí en el número de unidades de glucopiranosas. Las ciclodextrinas más fácilmente disponibles están compuestas de seis, siete u ocho unidades de alfa-D-glucosa (α , β y γ respectivamente). La solubilidad de un fármaco puede estar aumentada en virtud de la inclusión del fármaco en la cavidad relativamente hidrófoba de la ciclodextrina. Sin embargo, no es menos cierto que las ciclodextrinas mejorarán la solubilidad aparente de un fármaco concreto. Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos con grupos hidroxilo en la superficie externa y una cavidad vacía en el centro. Su superficie externa es hidrófila y, por tanto, son usualmente solubles en agua, pero la cavidad tiene un carácter lipófilo. Las ciclodextrinas más comunes son la α -ciclodextrina, la β -ciclodextrina y la γ -ciclodextrina, que consisten en 6, 7 y 8 unidades de glucosa con enlace alfa-1,4, respectivamente. El número de estas unidades determina el tamaño de la cavidad.

Las ciclodextrinas tienen un exterior hidrófilo (soluble en agua) y un interior de tipo hidrófobo, proporcionando un microambiente para que moléculas o analitos no polares formen un complejo de inclusión sin formar o romper ningún enlace no covalente [Valle (2004)]. Las ciclodextrinas pueden formar complejos de inclusión con una amplia variedad de moléculas hidrófobas mediante la captura de una molécula completa (una "molécula huésped"), o alguna parte de esta, en la cavidad vacía. Los analitos deben tener un determinado tamaño y forma para minimizar el impedimento estérico y para que encajen en el interior de la cavidad [Rajewski, et al. (1996); Rekharsky, et al. (1998)]. Existen múltiples fuerzas de impulsión para que se produzcan los complejos de inclusión. La principal es la liberación de moléculas de agua desde el interior de la ciclodextrina tras complejarse con una molécula no polar, dando como resultado un estado de energía más favorable (inferior) [Valle (2004); Rekharsky, et al. (1998)]. Otras fuerzas contribuyentes podrían ser: aumento del número de enlaces de hidrógeno formados con el volumen acuoso circundante una vez que el agua se ha desplazado desde la cavidad de la ciclodextrina, aumento del número de fuerzas de van der Waals e interacciones hidrófobas del sistema una vez que se forman complejos de inclusión, y reducción de las fuerzas repulsivas presentes en las condiciones normales que separan el analito no polar de su entorno acuoso polar, (es decir, precipitación) [Valle (2004); Rekharsky, et al. (1998)].

La estabilidad del complejo resultante depende de lo bien que encaja el complejo resultante en la cavidad de la ciclodextrina. La cavidad hidrófoba de la molécula de ciclodextrina puede actuar como hospedador y albergar varias moléculas, o huéspedes que incluyen una porción hidrófoba para formar un complejo de inclusión de ciclodextrina. De esta manera, si una molécula hidrófoba puede alcanzar la cavidad de la ciclodextrina, puede quedar retenida en la cavidad debido a las interacciones hidrófobas resultantes entre la molécula huésped y la cavidad de la ciclodextrina. La molécula huésped necesita adquirir suficiente energía para conseguir la motilidad necesaria durante el proceso de complejación para poder aproximarse a la cavidad y orientarse por sí misma en la cavidad. La motilidad puede alterarse utilizando un disolvente capaz de disolver parcialmente la molécula huésped o crear un entorno lipófilo que induzca un mecanismo de reparto que impulse a la molécula huésped hidrófoba a penetrar en la cavidad. El enlace formado durante la complejación no es fijo o permanente, sino que está en equilibrio dinámico [Szejtli (1998)].

Con compuestos poco solubles o insolubles en agua y como se divulga en la técnica anterior, los disolventes miscibles en agua tales como alcoholes, polietilenglicoles, propilenglicol y tensioactivos se han utilizado para facilitar la complejación disolviendo la molécula de tal manera que esta pueda unirse libremente con la cavidad de la ciclodextrina. Sin embargo, el uso de estos disolventes, específicamente polietilenglicol 300 (PEG 300), podría ser limitante de la dosis, limitando la población diana y las dosis proporcionadas en el escenario clínico.

Los productos anteriores utilizaban una técnica de codisolvente para disolver en primer lugar el terameprocol en disolventes tales como PEG 300, de tal manera que la molécula de terameprocol pudiera formar un complejo de inclusión en el interior hidrófobo de la cavidad de HP β CD. El único fin de utilizar el cosolvente, PEG 300, era ayudar en la disolución de terameprocol, aumentando por lo tanto la población de moléculas de terameprocol disponibles para el complejo.

Los estudios llevados a cabo en formulaciones de terameprocol en ciclodextrina indicaron que podía extraerse la conclusión teórica de que el complejo de inclusión sea realmente una población mixta de (terameprocol:HP β CD) 1:1 y (terameprocol:HP β CD) 1:2 o superior. La Figura 1 muestra una población dimérica de ciclodextrina. Este hallazgo, combinado con las conclusiones ilustradas por las Figuras 2 y 3, de que una "solubilidad de fases de tipo A_p" en la que el complejo es de primer orden con respecto al sustrato de terameprocol pero de segundo orden o superior con respecto al ligando de HP β CD, infiere que, sin estudios estequiométricos avanzados, la población del complejo de inclusión mixto es, 1:1, 1:2 y/o superior. La Figura 4 es un esbozo teórico de los complejos 1:1 y 1:2 que terameprocol forma con HP β CD.

Los inventores de la presente invención han realizado el sorprendente descubrimiento de que terameprocol se puede formular en ciclodextrinas sin la necesidad de elaborar matrices de disolventes químicos y esto conduce a aumentos en la solubilidad de los fármacos insolubles en agua mediante la formación de un complejo de inclusión estable. Sin embargo, al mezclar la molécula insoluble, terameprocol, con los complejos de inclusión de ciclodextrina en agua sin disolvente a temperaturas de trabajo normales, en todo momento por debajo de las temperaturas de fusión, se observó que se producían concentraciones inaceptables a y por debajo de 7 mg/ml o se llegaba a la precipitación de terameprocol. Se describirán posteriormente detalles de esto.

La presente invención da como resultado concentraciones viables de terameprocol en medio acuoso sin usar disolventes orgánicos. Esto se consigue calentando el terameprocol por encima de su punto de fusión con mezcla, lo que permite por tanto formar un complejo de inclusión.

- 5 El complejo de inclusión de terameprocol/ HP β CD se forma disolviendo en primer lugar HP β CD en agua antes de la complejación. La propiedad del HP β CD que da más problemas no es la estabilidad de la fusión del HP β CD debido a que este se disuelve sino la estabilidad de HP β CD durante la composición. Según la bibliografía proporcionada por Roquette para un HP β CD adquirido bajo el nombre de producto: Kleptose HPP PF, HP β CD es estable durante la esterilización a 121 °C durante 15 minutos y apareció solamente una ligera hidrólisis en condiciones ácidas extremas de pH 2 a la temperatura elevada de 60 °C. Se observa coloración de la solución (degradación de los anillos de azúcar) cuando se produce la degradación. No se observó hidrólisis significativa a pH 4, a 40 °C después de 24 h [Roquette Freres (2007)]. Utilizando estos atributos demostrados de HP β CD, no se espera la degradación de HP β CD en las condiciones de procesamiento (descritas a continuación) utilizadas para la presente invención y durante el desarrollo. Si se observara un cambio de color, este se señalaría en la prueba de apariencia y más probablemente con una formación de complejo inestable.

Ejemplo 2:

- 20 Se llevaron a cabo estudios de desarrollo a escala de sobremesa (10 ml) hasta 5 l para eliminar el PEG 300 de las formulaciones de terameprocol/HP β CD. Las conclusiones de los experimentos a escala sobremesa fueron (a) 7 mg/ml es la concentración máxima de terameprocol alcanzable en una formulación IV que contiene 30-40 % de HP β CD (b) incorporar el fármaco a temperaturas elevadas (80 °C o superior) es una etapa importante en la formación del complejo de inclusión (c) debe proporcionarse una elevada energía mecánica cuando se enfría el complejo a condiciones ambiente una vez formado. Hubo diferencias en el equipo utilizado a escala 10 ml frente a. 5 l. La escala de 10 ml utilizó vasos de precipitados de vidrio con un sonicador para la incorporación, mientras que los experimentos de 5 l se llevaron a cabo con un recipiente de acero inoxidable encamisado de 10 l provisto de un baño de calentamiento con recirculación, un mezclador de paleta vertical impulsado por aire y un homogeneizador en línea.

- 30 Los experimentos de 5 l se llevaron a cabo para (a) explorar el intervalo de temperaturas aceptable indicado en 'b' anterior necesario para formar complejos de terameprocol ciclodextrina, (b) evaluar la estabilidad de terameprocol/HP β CD tras el autoclavado: 15 minutos frente a 30 minutos a 121 °C, (c) evaluar la compatibilidad de terameprocol/HP β CD con cloruro de sodio al 0,5 % (p/v) (NaCl), y (d) desarrollar un proceso que pudiera escalarse hasta el siguiente tamaño de diseño de 60 l. Se determinó que la temperatura aceptable requerida para la complejación de terameprocol y ciclodextrina (HP β CD) era superior al punto de fusión de terameprocol (>104 °C). La formulación de terameprocol/HP β CD resultante fue estable durante 4 semanas a temperatura ambiente (TA), 4 semanas en condiciones de refrigeración, y 2 semanas en condiciones aceleradas (40 °C) para todos los tipos de muestras evaluados: sin autoclavar, autoclavados hasta 30 minutos, y tras enriquecer con NaCl como se muestra en la Tabla 2. La compatibilidad de terameprocol/HP β CD con NaCl es adecuada para lavado de las líneas IV con solución salina al 0,9 % para mantener las líneas abiertas si se requiere.

40

Tabla 2: Estabilidad de Terameprocol con NaCl y tras autoclavar

Muestra	Autoclavado	Terameprocol (mg/ml)	Precipitación		
			TA (4 semanas)	2-8 °C (4 semanas)	40 °C (2 semanas)
No enriquecido	No	5,80	No	No	No
NaCl al 0,5 % (p/v)	No	5,89	No	No	No
No enriquecido	15 min	5,76	No	No	No
NaCl al 0,5 % (p/v)	15 min	6,03	No	No	No
No enriquecido	30 min	5,97	No	No	No
NaCl al 0,5 % (p/v)	30 min	5,77	No	No	No

El proceso optimizado desarrollado para 5 l se transfirió a la escala de 60 l.

- 45 El proceso de la formulación de 5 l de terameprocol se escaló hasta lotes de 60 l. Los lotes de 60 l se llevaron a cabo para (a) evaluar la criticidad de utilizar un homogeneizador para promover la complejación del terameprocol y HP β CD (b) evaluar la estabilidad del complejo de terameprocol/ HP β CD tras el ajuste del pH después de la composición utilizando NaOH y/o HCl (c) investigar la estabilidad tras el autoclavado hasta 30 minutos a 121 °C de las muestras de terameprocol de pH no ajustado, pH ajustado, homogeneizadas, y no homogeneizadas (d) optimizar el proceso de formulación de 5 l a 60 l a fin de compatibilizar una escala clínica hasta 373 l.

Se determinó que, con un diseño de tanque adecuado, el uso de un mezclador enérgico introdujo suficiente energía en el sistema cuando el homogeneizador no es crítico para la complejación. Las muestras de terameprocol que 1) no tuvieron ajuste del pH con y sin homogeneización y 2) pH ajustado a 7 sin homogeneizador y con y sin autoclavado fueron estables en la condición acelerada de 40 °C/75 % de HR durante 1 mes.

5 Fundamentalmente, se implementó el mismo procedimiento de composición identificado en la escala de 60 l a los 373 l (Figura 5). Los ajustes menores en el proceso de 373 l de terameprocol/ HPβCD se basaron en los requerimientos de escala y equipo, tal como la cantidad suficiente (CS) de solución de HPβCD y definir la temperatura aceptable.

10 La composición de la presente invención puede formularse en la que dicho fármaco insoluble o parcialmente soluble en agua y el vehículo soluble en agua se mezclan en una relación de aproximadamente 1:100 a aproximadamente 1:10 respectivamente, en una base de porcentaje en peso.

15 Un experto en la materia apreciará que se puede utilizar la formulación anterior tanto para inyección como para la administración oral. Se contempla también que la formulación anterior pueda liofilizarse utilizando métodos conocidos en la técnica y venderse en una forma seca para su reconstitución antes de la administración a un paciente. Dicha forma liofilizada puede ofrecer incluso mayor estabilidad, y costes reducidos debido al volumen reducido y al peso requerido para el envío y almacenamiento.

20 **Ejemplo 3 Determinación de los requerimientos de temperatura óptima**

Se preparó una solución de HPβCD en un recipiente con camisa de 5 l y se calentó para ayudar en la disolución. Se añadió terameprocol lentamente a la solución de HPβCD. Se utilizó el homogeneizador en línea y la temperatura se mantuvo a 40 °C durante 2 horas. Se tomó una muestra durante el proceso y la imagen microscópica se muestra en la
25 Figura 6-A. Había además numerosos cristales de terameprocol presentes. Se aumentó la temperatura a 60 °C con homogeneización y se mantuvo durante una hora. En la Figura 6-B se muestra la imagen microscópica. El número de cristales se redujo con respecto a la Figura 6-A; sin embargo, la presencia de cristales siguió siendo evidente. Se aumentó la temperatura a 80 °C con homogeneización durante 2 horas. Se señaló que, debido al calentamiento en un recipiente cerrado, el sistema se presurizó ligeramente debido al aumento en la temperatura de funcionamiento. Se
30 tomó una muestra durante el proceso en este punto que se muestra en la Figura 6-C. En comparación con A y B, la imagen C mostró una significativa reducción en la formación de cristales. El aumento de la temperatura mejoró la disolución de terameprocol; sin embargo, no se producen la disolución y complejación completas. Se repitió el experimento, pero se llevó el sistema a una temperatura por encima del punto de fusión (> 104 °C) con homogeneización en el mismo recipiente cerrado. A continuación, se enfrió el recipiente y se tomaron muestras. Los
35 resultados de la estabilidad se han mostrado previamente en la Tabla 2 y no se señaló formación de cristales inmediatamente o después de 4 semanas en las condiciones presentadas. Se concluyó que los requerimientos de temperatura óptima eran superiores a la temperatura de fusión del fármaco.

40 **Ejemplo 4 Productos combinados**

Se cree que las formulaciones de la presente invención facilitarán la formulación simultánea de fármaco insoluble o poco soluble en agua con otro principio activo que es por sí mismo insoluble en agua o soluble en agua. En las formas farmacéuticas, los principios activos se pueden administrar solos o en asociación adecuada, así como en combinación con otros principios farmacéuticamente activos o agentes terapéuticos incluyendo otras moléculas pequeñas,
45 anticuerpos, o agentes terapéuticos proteínicos. Además, el API no debe degradarse significativamente cuando se expone a un calor al menos tan elevado como el punto de fusión del API. Se cree que la presente formulación será particularmente adecuada para formulaciones de terameprocol y paclitaxel.

Las presentes formulaciones son adecuadas por sí mismas para productos combinados que comprenden fármacos solubles en agua. Fármacos solubles en agua tales como metotrexato, docetaxel y succinato sódico de hidrocortisona son solamente unos pocos ejemplos de agentes que se pueden añadir a la presente formulación. Los siguientes métodos y excipientes son meramente ilustrativos y no son en ninguna manera limitantes. La temporalización de la adición del segundo agente dependerá en parte de su estabilidad a las temperaturas requeridas para fundir el fármaco insoluble en la molécula de ciclodextrina. Si es inestable a temperaturas elevadas, es preferible añadir el segundo
50 agente tras enfriar la formulación.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación para solubilizar terameprocol, comprendiendo la formulación una ciclodextrina y terameprocol con una cantidad suficiente de agua para solubilizar la ciclodextrina, y la formulación se puede obtener por un método en el que el terameprocol se introduce en la ciclodextrina mediante la fusión del terameprocol y dicha ciclodextrina solubilizada se calienta a una temperatura que es superior al punto de fusión del terameprocol, pero por debajo del punto de descomposición del terameprocol.
- 10 2. La formulación de la reivindicación 1 en donde la formulación está exenta de disolventes orgánicos.
3. La formulación de la reivindicación 1 en la que el terameprocol y la ciclodextrina se mezclan en una proporción de aproximadamente 1:100 a aproximadamente 1:10 respectivamente, en una base de porcentaje en peso.
- 15 4. La formulación de las reivindicaciones 1-3, en la que la ciclodextrina se selecciona entre al menos una de los siguientes, hidroxipropil β -ciclodextrina, sufobutil éter β -ciclodextrina.
5. La formulación de la reivindicación 4 en la que la ciclodextrina es hidroxipropil β -ciclodextrina.
- 20 6. La formulación de las reivindicaciones 1-5 en donde la formulación comprende un segundo fármaco.
7. La formulación de la reivindicación 6 en la que el segundo fármaco es también un fármaco insoluble o poco soluble en agua.
- 25 8. La formulación de la reivindicación 7 en la que el segundo fármaco es soluble en agua.
9. La formulación de la reivindicación 1 en la que el producto está liofilizado.
10. La formulación de la reivindicación 1 en la que el pH está comprendido entre 3 y 9.
- 30 11. La formulación de la reivindicación 10 en la que el pH es 7,1.
12. Un proceso para preparar una formulación farmacéutica acuosa a partir de terameprocol, comprendiendo el proceso disolver una ciclodextrina en agua, añadir terameprocol y calentar la solución hasta una temperatura superior al punto de fusión del terameprocol y por debajo de la temperatura de descomposición del terameprocol.
- 35 13. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en un método de tratamiento.
- 40 14. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en cáncer, psoriasis, hipertensión, obesidad, diabetes de tipo I o tipo II, dolor, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, demencia, ictus, enfermedad inflamatoria, neoplasia o displasia premalignas, virus de la inmunodeficiencia humana, virus linfotrópico de linfocitos T humanos, virus del papiloma humano, virus del herpes simple, virus de la hepatitis B, virus de Epstein-Barr, virus varicela-zoster, adenovirus, parvovirus y virus de Creutzfeldt-Jakob.

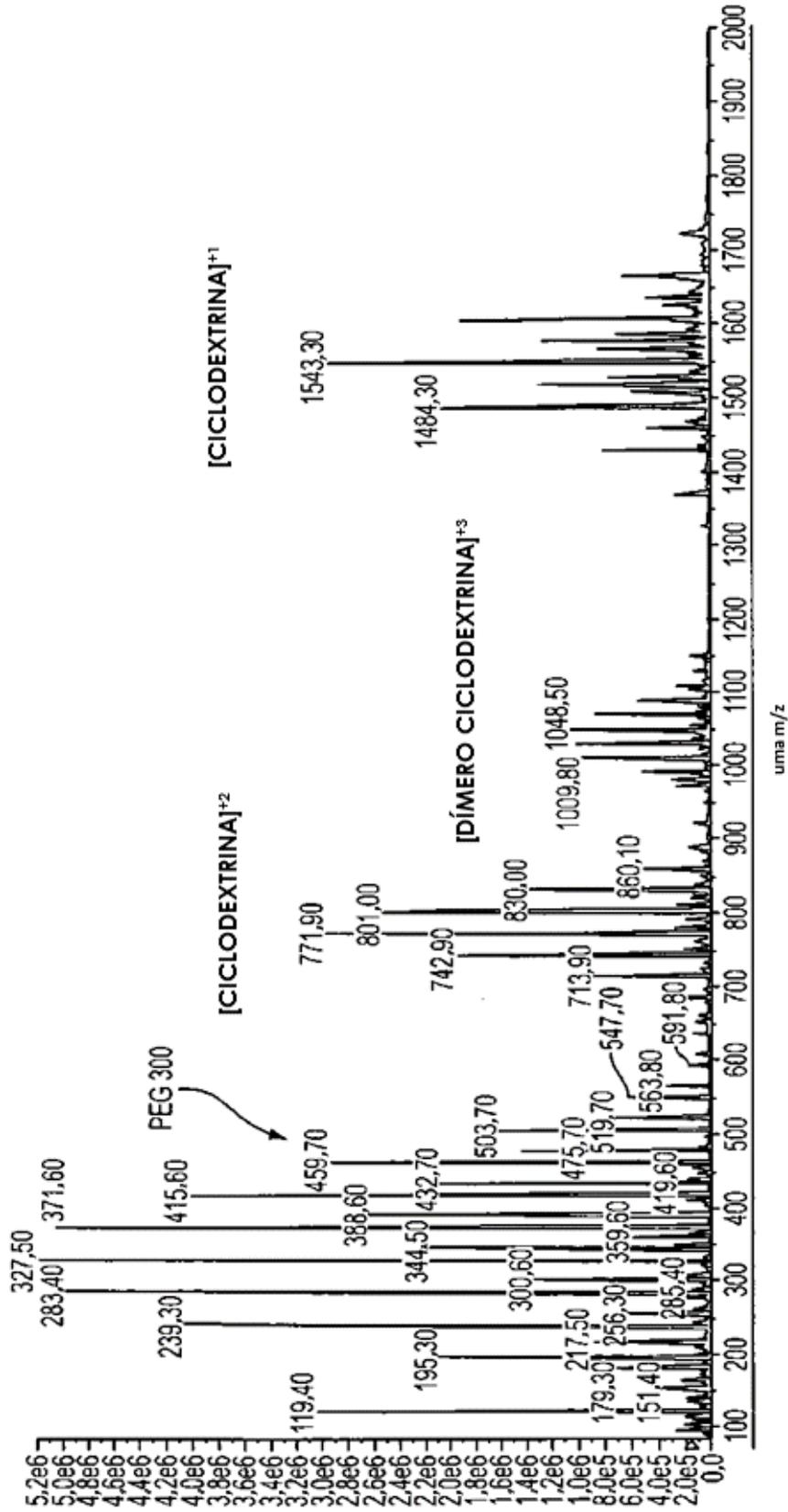


FIG. 1

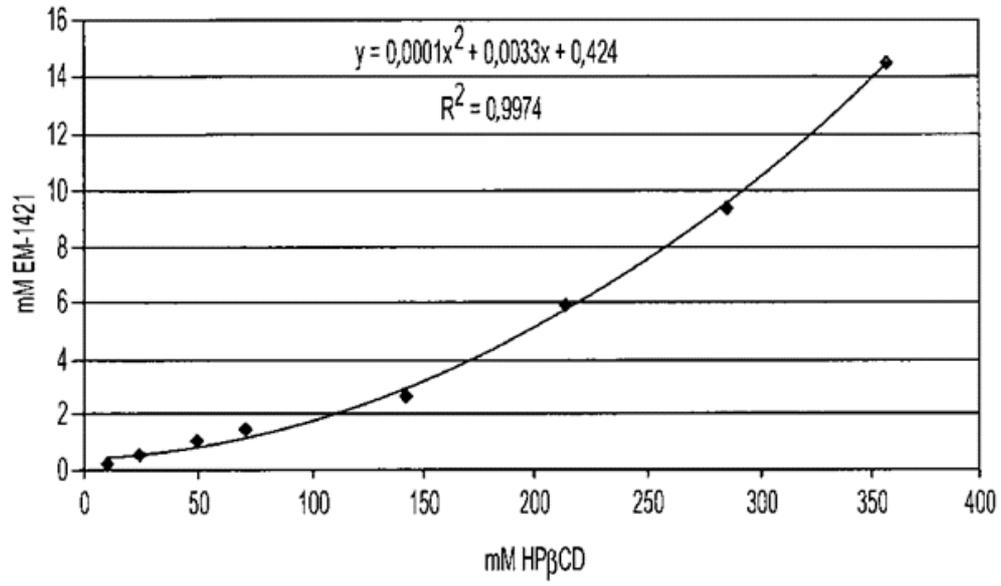


FIG. 2

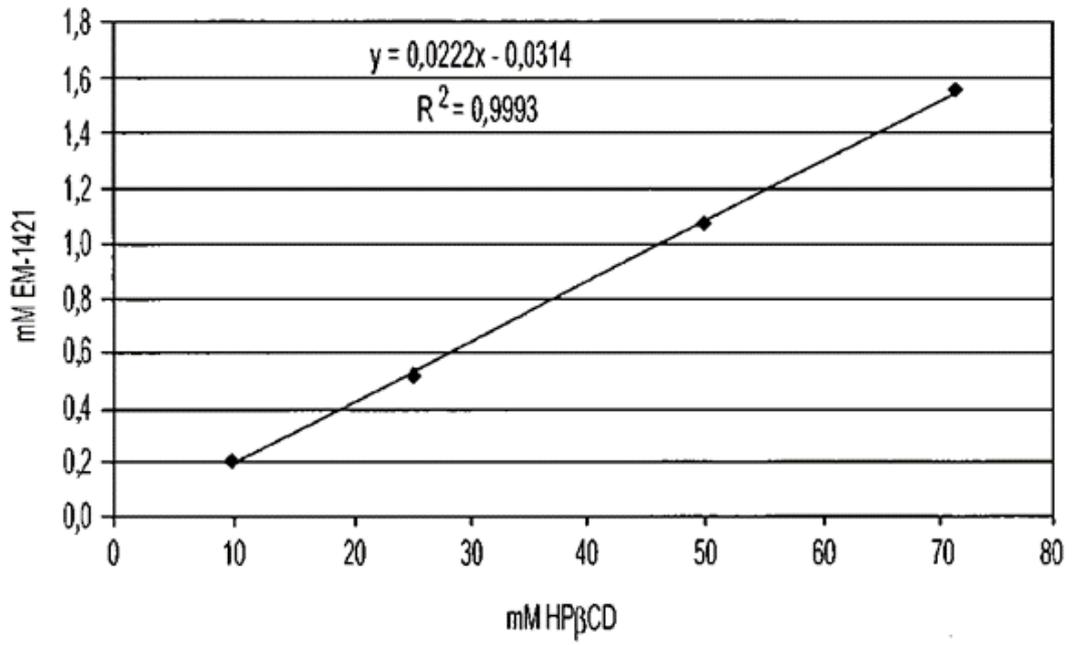


FIG. 3

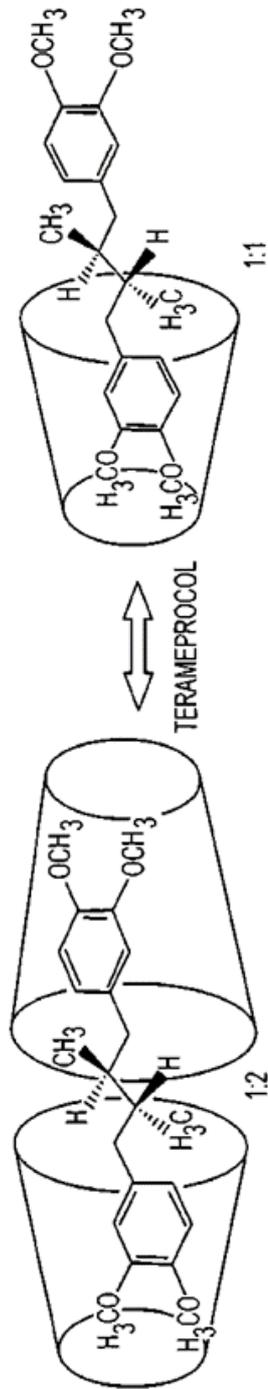


FIG. 4



FIG. 5



FIG. 6A

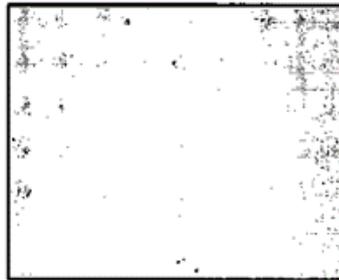


FIG. 6B

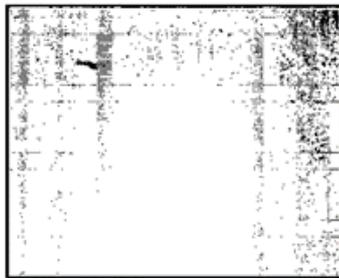


FIG. 6C