

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 464**

51 Int. Cl.:

A61K 31/00	(2006.01) A61P 19/08	(2006.01)
A61K 38/05	(2006.01) A61P 19/02	(2006.01)
C07C 59/00	(2006.01) A61P 31/04	(2006.01)
C07C 323/58	(2006.01)	
C07D 213/00	(2006.01)	
C07D 233/00	(2006.01)	
C07D 307/00	(2006.01)	
C07H 17/00	(2006.01)	
C07K 5/06	(2006.01)	
A61P 35/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.03.2012** **PCT/US2012/030267**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.09.2012** **WO12129473**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2012** **E 12719508 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017** **EP 2688563**

54 Título: **Complejos de galio, composiciones farmacéuticas y métodos de uso**

30 Prioridad:

24.03.2011 US 201161467170 P
05.08.2011 US 201161515462 P
22.03.2012 US 201213426877

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.08.2017

73 Titular/es:

ODONATE THERAPEUTICS, LLC (100.0%)
4747 Executive Drive Suite 510
San Diego CA 92121, US

72 Inventor/es:

THOTTATHIL, JOHN K. y
WARRELL, RAYMOND P., JR.

74 Agente/Representante:

ELZABURU SLP, .

ES 2 628 464 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

Complejos de galio, composiciones farmacéuticas y métodos de uso

Campo técnico

5 La presente invención se refiere de forma general a complejos de galio con un ligando y a composiciones farmacéuticas de galio que comprenden los complejos, en particular aquellas composiciones que son adecuadas para administración oral terapéutica.

Antecedentes de la invención

10 El galio ha demostrado tener valor farmacéutico para el tratamiento de muchos trastornos humanos y animales, que incluyen la hipercalcemia, cáncer, enfermedad ósea metastásica, y especialmente determinadas enfermedades óseas degenerativas o metabólicas extendidas tales como la osteoporosis y la enfermedad de Paget, la artritis y las enfermedades autoinmunes. Por ejemplo, numerosos estudios clínicos han demostrado que el galio presenta actividad antineoplásica, así como capacidad para reducir la renovación ósea anormalmente elevada en la enfermedad de Paget (revisado en Bernstein, "Therapeutic Gallium Compounds", en "Metallotherapeutic Drugs and Meta-Based Diagnostic Agents: The Use of Metals in Medicine", 259-277 (editores Gielen y Tiekink, 2005)). En base a los descubrimientos originales de uno de los co-inventores, el galio actualmente está aprobado para uso en Estados Unidos como disolución de nitrato de galio ($\text{Ga}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$) para infusión intravenosa (Ganite®) para tratar la hipercalcemia relacionada con cáncer (Warrell RP Jr., et al., "Gallium nitrate inhibits calcium resorption from bone and is effective treatment for cancer-related hypercalcemia". J. Clin. Invest. 73: 1487-1490, 1984).

20 Finnegan et al., Inorg. Chem., 1987, 26(13), 2171-6 describe el compuesto tris(kojato)galio(III) ($\text{M}(\text{ka})_3$) y sugiere estudiar su citotoxicidad. Lutz et al, Inorg. Chem., 1989, 28(4), 715-9 describe el compuesto tris(isomaltolato)galio(III).

25 Más recientemente, el galio ha sido estudiado para el tratamiento de infecciones bacterianas intracelulares tales como la tuberculosis y las infecciones pulmonares crónicas causadas por *P. aeruginosa*, por ejemplo tal como se describe en las Patentes de EE.UU. n° 6203822 y 5997912. Actualmente existe interés en desarrollar galio para el tratamiento de infecciones bacterianas que son resistentes a antibióticos convencionales por mecanismos que incluyen, aunque sin limitación, la disrupción de biopelícula. Uno de los co-inventores ha reportado el primer uso en humanos de galio intravenoso en un paciente con fibrosis quística y neumonía infecciosa severa, que obtuvo resultados farmacocinéticos altamente favorables y elevadas concentraciones en esputos infectados (Novick S, Dupont LJ, Baert Y, Warrell RP, Jr. La terapia de nitrato de galio sistémica da como resultado concentraciones en esputo sostenidas que pueden ser terapéuticas para infecciones bacterianas pulmonares asociadas a biopelícula. En: "Proceedings of the 101st Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2010, abril 17-21; Washington, DC. Filadelfia (PA): AACR; 2010. Resumen).

35 A pesar de su utilidad establecida, no obstante, el uso de galio en el tratamiento de dichas enfermedades se ve impedido por el hecho de que las formas simples del galio, tales como las sales de galio, carecen de una elevada biodisponibilidad cuando se administran oralmente. La baja biodisponibilidad oral de estas formas de galio requiere que se administren dosis demasiado grandes para ser prácticas de galio suministrado oralmente al paciente o que el galio sea administrado por otras vías (p.ej., administración intravenosa, intramuscular o subcutánea). Actualmente, no se cree que la administración repetida o crónica por vía oral de dichas sales de galio, en particular de las sales de cloruro (halógeno), nitrato, sulfato, etc., sea práctica para afecciones crónicas tales como la osteoporosis, la enfermedad ósea metastásica, la artritis, enfermedades autoinmunes, diversas enfermedades infecciosas y la enfermedad de Paget debido a su baja biodisponibilidad, su falta de aceptabilidad farmacéutica o ambas. La baja biodisponibilidad oral de las sales de galio no es práctica debido a la necesidad de absorción de grandes dosis de galio (tanto como 25-50 mg/día para tratamiento de enfermedades crónicas) para alcanzar una eficacia terapéutica.

45 Se han realizado esfuerzo para aumentar la biodisponibilidad del galio administrado oralmente, particularmente a través de la formación de complejos químicos. Se han identificado varios complejos de galio que demuestran un aumento de la biodisponibilidad oral, que incluyen, p.ej., maltolato de galio (véase, p.ej., Bernstein et al., "Metal-Based Drugs 7:33-47 (2000); Patentes de EE.UU. n° 5.258.376; 5.574.027; 5.883.088; 5.968.922; 5.998.397; 6.004.951; 6.048.851; 6.087.354)) y 8-quinolinolato de galio (véase, p.ej., Collery et al., Anticancer Res. 16: 687-692 (1996); Patente de EE.UU. N° 5.525.598; Patente Europea n° EP 0 599 881; Solicitud Internacional n° PCT/EP92/01687). Otros complejos de galio terapéuticos se describen, p.ej., en Arion et al., J. Inorg. Biochem. 91: 298-305 (2002); Chitambar et al., Clin. Cancer Res. 2: 1009-1015 (1996); Stojilkovic et al., Mol. Microbiol. 31: 429-442 (1999); Patentes de EE.UU. n° 5.196.412; 5.281.578; y la Solicitud Internacional n° PCT/US91/03599.

55 A este respecto, los resultados de un estudio reciente de Fase I de una formulación de comprimido de nitrato de galio demostraron una absorción limitada tras administración oral en sujetos humanos. Los nitratos, sin embargo, no son preferidos ya que las bacterias de la cavidad oral y el tracto alimentario pueden reducir los nitratos a nitritos, que han sido implicados en determinadas enfermedades, incluyendo cáncer. Adicionalmente, los nitratos pueden inducir caídas graves de la tensión sanguínea (es decir, hipotensión), particularmente en combinación con determinados fármacos (p.ej., sildenafil).

- Por tanto, existe una necesidad continuada de desarrollar nuevos complejos y composiciones farmacéuticas de galio, particularmente aquellas con una elevada biodisponibilidad y una elevada ratio galio/ligando en el complejo con un bajo peso molecular. Adicionalmente, es deseable tener niveles reducidos de contraiones potencialmente tóxicos en los complejos y composiciones, tales como nitratos, para reducir la toxicidad. Contraiones sin problemas significativos de toxicidad tales como cloruros, óxidos, hidróxidos, yoduros, bromuros, sulfatos, citratos o sales mixtas pueden ser aceptables en los complejos.

Compendio

- En una o más realizaciones, la presente invención se refiere a complejos de sales de galio iónicas con ligandos, en donde los complejos exhiben una biodisponibilidad oral incrementada en comparación con la biodisponibilidad oral de las sales de galio. Habiendo llevado a cabo una considerable investigación experimental, sin embargo, se ha observado que no es posible predecir la biodisponibilidad o la bioactividad de dichos complejos a pesar de haber sido sintetizados, caracterizados y analizados cuidadosamente, tanto en términos de propiedades *in vitro* como *in vivo* para cada complejo. Los ligandos en estas realizaciones se seleccionan del grupo que consiste en aminoácidos naturales y no naturales y sus derivados; ácidos mono- y poli-carboxílicos y sus derivados; ácido piperidínico y ácido N-acil piperidínico; tio compuestos; α -hidroxi ácido aromático, alifático y heterocíclico; α -hidroxipironas; fenoles y ácidos fenólicos, y; cetoácidos.

En una realización específica del complejo galio-ligando el ligando es un aminoácido. El ligando aminoácido puede ser un aminoácido α o β , incluyendo los análogos naturales y no naturales de aminoácidos α y β . Por ejemplo, el ligando aminoácido del complejo galio-ligando puede ser histidina, carnosina o metionina.

- En otra realización específica del complejo galio-ligando, el ligando es un ácido carboxílico o un derivado de ácido carboxílico que incluye ácidos mono y poli carboxílicos alifáticos, aromáticos y heterocíclicos, que incluyen compuestos de piridina tales como ácido picolínico ($C_6H_5NO_2$, ácido piridina-2-carboxílico).

En otra realización específica del complejo galio-ligando, el ligando es un α -hidroxi ácido aromático, alifático o heterocíclico, que incluye ácido mandélico ($C_6H_5CH(OH)CO_2H$, ácido 2-hidroxi-2-fenilacético).

- En otra realización específica del complejo galio-ligando, el ligando es una α -hidroxipirona, que incluye ácido kójico ($C_6H_6O_4$; 5-hidroxi-2-(hidroximetil)-4-pirona), ácido kójico protegido con hidroximetilo e isomaltol.

En una realización específica adicional, el ligando del complejo galio-ligando se selecciona del grupo que consiste en histidina, metionina, ácido picolínico, ácido mandélico, ácido kójico, ácido kójico protegido con hidroximetilo, isomaltol y carnosina.

- En otra realización, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los anteriores complejos de galio iónico con ligandos y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización específica la composición farmacéutica puede formularse para administración oral a un sujeto mamífero, particularmente a un paciente humano que necesite un tratamiento para una enfermedad o afección que sea tratable con galio. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse en formas de dosis orales tales como cápsulas, comprimidos, y similares. Los complejos galio-ligando de la composición farmacéutica pueden prepararse antes de la formulación de una forma de dosis seleccionada, o se puede permitir que el complejo de galio se forme *in situ* durante el proceso de formulación tras una administración separada de la sal de galio y el ligando a la matriz de la formulación.

- En otra realización, la presente invención se refiere al uso de los anteriores complejos galio-ligando como medicamento y a métodos de tratamiento de una enfermedad o afección que es tratable con galio, que comprenden la administración de los complejos galio-ligando a un sujeto mamífero, tal como un paciente humano o un animal mamífero. Un ejemplo de enfermedad o afección tratable con galio es la resorción ósea excesiva, tal como la que se produce en la osteoporosis, la enfermedad de Paget y determinados cánceres. En una realización específica, el uso del medicamento es para tratar una infección bacteriana o el método de uso es para tratar una infección bacteriana, tanto solo como incluyendo además la administración de un antibiótico.

- En otra realización adicional, la presente invención se refiere a métodos para preparar complejos de galio iónico y un ligando, en donde el ligando se selecciona del grupo que consiste en ácido picolínico, ácido mandélico (que incluye las formas R(-) y S(+)), ácido kójico, ácido kójico protegido con hidroximetilo, isomaltol, histidina, metionina y carnosina. Dichos métodos comprenden proporcionar una disolución del ligando en agua, alcohol u otros disolventes orgánicos adecuados tales como metanol, cloroformo, DMF y similares, con una cantidad mínima de agua a una temperatura adecuada (de aproximadamente -20 °C a 100 °C), añadir el sólido o una disolución de sal de galio en agua u otro disolvente adecuado a la disolución de ligandos en porciones, permitir que se produzca la reacción entre galio iónico y el ligando de tal modo que se formen los complejos, y aislar los complejos. Estas reacciones pueden llevarse a cabo o no en presencia de reactivos básicos tales como carbonatos, bicarbonatos e hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos. En ciertos momento la reacción puede requerir reactivos básicos tales como carbonato sódico, bicarbonato sódico, etc. para que la reacción llegue a completarse. Opcionalmente, los complejos aislados pueden lavarse con agua para eliminar el galio libre y el contraión de galio y/o pueden extraerse con un disolvente orgánico adecuado y lavarse con agua seguido de evaporación del disolvente. Los complejos de galio se pueden

purificar adicionalmente mediante cristalización a partir de un disolvente adecuado tal como agua, alcoholes y/o una mezcla de los mismos.

Los compuestos orgánicos de galio de la invención están en una proporción aproximada de 3:1 de ligando orgánico:galio. Pueden ser sales, complejos de coordinación o una combinación de una sal y un complejo de coordinación. Típicamente pueden ser compuestos neutros, pero también se han preparado compuestos iónicos y se incluyen en la invención.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: ilustra un esquema general para la preparación de complejos de galio.

Figura 2: ilustra la biodisponibilidad oral en perros de complejos de galio preferidos, expresada como concentración de galio en sangre (plasma) con el tiempo.

Figura 3: ilustra dos rutas alternativas para la preparación de un complejo de kojato de galio en donde el grupo hidroximetil del ácido kójico está derivatizado con un grupo R.

Descripción detallada

Antes de describir varios ejemplos de realizaciones de la invención, cabe destacar que la invención no está limitada por los detalles de construcción o las etapas de proceso presentadas en la siguiente descripción. La invención permite otras realizaciones y puede llevarse a la práctica de diversas formas.

“Paciente” incluye tanto humanos como mamíferos.

El término “tratar” o “tratamiento” de un estado, trastorno, enfermedad o afección tal como se usa en la presente memoria significa: (1) prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno, enfermedad o afección en desarrollo en un mamífero que pueda estar afligido por los mismos, o que esté predispuesto al estado, trastorno, enfermedad o afección pero no haya experimentado o presentado aún síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección, (2) inhibir el estado, trastorno, enfermedad o afección, es decir, eliminar o reducir el desarrollo de la enfermedad, o al menos de un síntoma clínico o subclínico de la misma, o (3) aliviar la enfermedad, es decir, producir la regresión del estado, trastorno o afección o de al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos. El beneficio para un sujeto que vaya a ser tratado es estadísticamente significativo o al menos perceptible por el paciente y/o su médico.

“Cantidad efectiva” y “cantidad terapéuticamente efectiva” significan la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para tratar un estado, trastorno, enfermedad o afección, es suficiente para efectuar dicho tratamiento. La cantidad efectiva o la cantidad terapéuticamente efectiva variarán dependiendo del compuesto, de la enfermedad y su gravedad, y de la edad, peso, condición física y capacidad de respuesta del individuo tratado.

“Administrar” y “suministrar” significan proporcionar una cantidad terapéuticamente efectiva de un ingrediente activo en una localización o localizaciones particulares en un hospedante que produce una concentración en sangre terapéuticamente efectiva del ingrediente activo en la localización o localizaciones particulares. Esto se puede llevar a cabo mediante administración sistémica del ingrediente activo al hospedante, o alcanzando elevadas concentraciones locales (p.ej., mediante instalación en cavidades específicas del cuerpo, mediante aplicación tópica externa) que puedan evitar los requerimientos de una exposición sistémica elevada.

“Farmacéuticamente aceptable” significa aquellos agentes activos, sales y ésteres, y excipientes que son adecuados, bajo un juicio médico sensato, para su uso en contacto con tejidos de humanos y animales inferiores sin producir una toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, indebidas, en proporción a una relación beneficio/riesgo razonable, y que son efectivos para su uso pretendido.

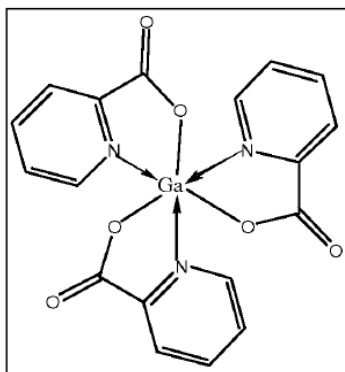
“Aminoácido” se usa en la presente memoria en su sentido más amplio para indicar la clase de productos químicos que contienen un grupo amina, un grupo ácido carboxílico y una cadena lateral. Dicha clase incluye tanto aminoácidos naturales (es decir, los que se dan de forma natural en los polipéptidos) como aminoácidos no estándar (es decir, aquellos que se encuentran en proteínas o que no son producidos por la maquinaria celular).

En una o más realizaciones, la presente invención se refiere a complejos de sales de galio iónico con ligandos, en donde los complejos exhiben un aumento de la biodisponibilidad en comparación con las sales de galio. En una o más realizaciones específicas, el ligando es un aminoácido o derivado de aminoácido natural o no natural, un ácido carboxílico o un derivado de ácido carboxílico, ácido piperidínico o un ácido N-acil piperidínico, un tio compuesto, un α -hidroxi ácido aromático, alifático o heterocíclico, una α -hidroxipirona, un fenol o ácido fenólico, un ceto ácido, que incluye las realizaciones específicas de los compuestos identificados antes. Los complejos galio-ligando se caracterizan idealmente por una relación molar de ligando a galio de aproximadamente 3:1, que indica la formación de una sal de complejo de coordinación bidentado.

Adicionalmente, los complejos galio-ligando más adecuados para uso farmacéutico no contienen sustancialmente nada de contraión no deseado procedente de la sal de galio usada para preparar el complejo, tal como nitrato. En

determinadas realizaciones, el contraíón residual de la preparación del complejo galio-ligando (por ejemplo, nitrato cuando la sal usada es nitrato de galio) no es más de aproximadamente el 5%, aproximadamente del 0,3 al 5%, aproximadamente del 0,3 al 2% o aproximadamente del 0,3 al 1%. Sin embargo, debe entenderse que mayores cantidades de contraíón de galio son aceptables cuando el contraíón tiene una toxicidad relativamente baja si el complejo galio-ligando se usa como agente terapéutico. Los complejos galio-ligando también presentan preferiblemente niveles bajos de contraíón residual procedente de los reactivos básicos usados. En este caso el contraíón (tal como sodio) puede estar presente en la preparación del complejo galio-ligando en cantidades inferiores a aproximadamente el 10%, o entre 0,1 y 2%.

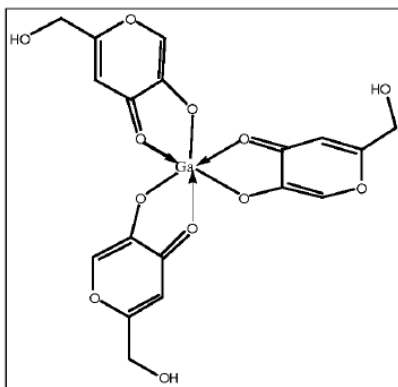
En un primer ejemplo específico de uso terapéutico de los complejos de la invención, el complejo galio-ligando es un complejo de galio iónico con ácido picolínico ($C_{18}H_{12}GaN_3O_6$). Una estructura propuesta para este complejo puede representarse mediante la Fórmula estructural (I):



Fórmula (I)

El complejo de picolinato de galio es un complejo neutro con un peso molecular de 436, lo que confirma la conclusión de la formación de un complejo 3:1. El complejo de picolinato de galio contiene aproximadamente 10-20% en peso de galio, aproximadamente 12-18% de galio o aproximadamente 16% de galio, lo que da como resultado una proporción particularmente elevada de galio en relación al peso molecular del complejo.

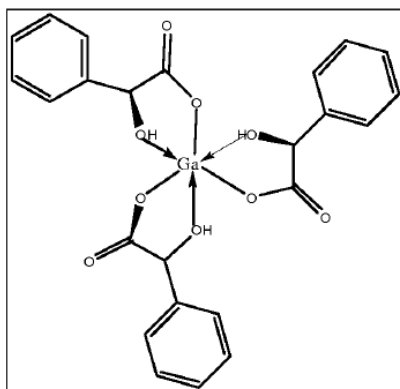
En un segundo ejemplo específico de uso terapéutico de los complejos de la invención, el complejo galio-ligando es un complejo de galio iónico con ácido kójico ($C_{18}H_{15}GaO_{12}$). Una estructura propuesta para este complejo puede representarse mediante la Fórmula estructural (II):



Fórmula (II)

El complejo de kojato de galio es un complejo neutro con un peso molecular de 493,02, lo cual apoya la conclusión de la formación de un complejo 3:1. El complejo de kojato de galio contiene aproximadamente un 10-18% de galio, aproximadamente un 12-16% de galio o aproximadamente un 15% de galio, lo que da como resultado una elevada proporción de galio en relación al peso molecular del complejo.

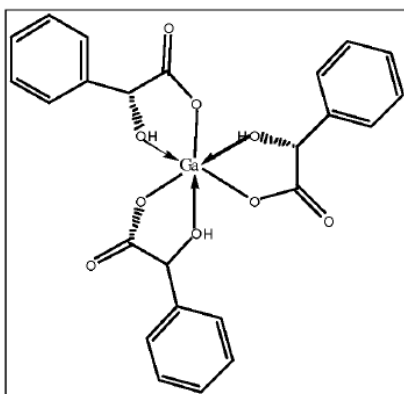
En un tercer ejemplo específico de los complejos de la invención, el complejo galio-ligando es un complejo de galio iónico con ácido (S)-(+)-mandélico ($C_{24}H_{21}GaO_9$). Una estructura propuesta para este complejo puede representarse a través de la Fórmula estructural (III):



Fórmula (III)

5 El complejo de mandalato (S)-(+) de galio es un complejo neutro con un peso molecular de 523, lo cual apoya la conclusión de la formación de un complejo 3:1. El complejo de mandalato (S)-(+) de galio contiene aproximadamente un 6-16% de galio, aproximadamente un 7-14% de galio, aproximadamente un 10% de galio o aproximadamente un 18% de galio, lo que da como resultado una elevada proporción de galio en relación al peso molecular del complejo.

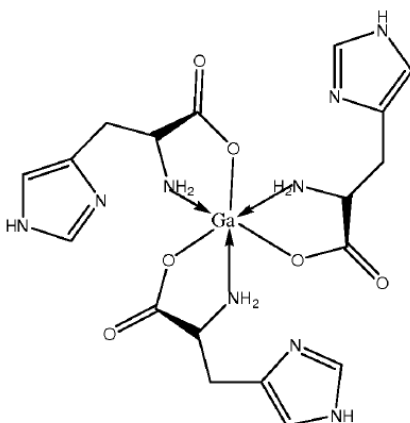
En un cuarto ejemplo específico de los complejos de la invención, el complejo galio-ligando es un complejo de galio iónico con ácido (R)-(-) mandélico ($C_{24}H_{21}GaO_9$). Una estructura propuesta para este complejo puede representarse a través de la Fórmula estructural (IV):



Fórmula (IV)

10 El complejo de mandalato (R)-(-) de galio es un complejo neutro con un peso molecular de 523, lo cual apoya la conclusión de la formación de un complejo 3:1. El complejo de mandalato (R)-(-) de galio contiene aproximadamente un 6-16% de galio, aproximadamente un 7-14% de galio, aproximadamente un 10% de galio o aproximadamente un 18% de galio, lo que da como resultado una elevada proporción de galio en relación al peso molecular del complejo.

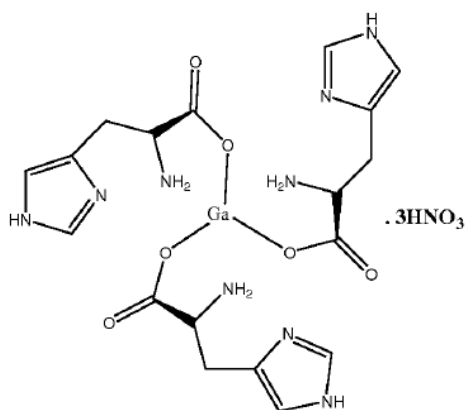
15 En un quinto ejemplo específico de los complejos de la invención, el complejo galio-ligando es un complejo neutro de galio iónico con histidina. Una estructura propuesta para este complejo puede representarse a través de la Fórmula estructural (V):



Fórmula (V)

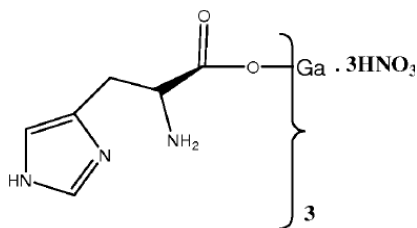
El complejo neutro de galio con histidina tiene un peso molecular de 532, lo que apoya la conclusión de la formación de un complejo 3:1.

- 5 En un sexto ejemplo específico de los complejos de la invención, el complejo galio-ligando es un complejo iónico de galio iónico con histidina. Por ejemplo, si se usa nitrato de galio para preparar el complejo, el complejo de esta realización puede representarse mediante la fórmula $C_{18}H_{27}GaN_9O_6((NO_3)_3)$, una sal de nitrato. De un modo similar, se podrían obtener sales diferentes, tales como $C_{15}H_{24}GaN_3O_6(X_3)$; en donde X es Cl, I o sulfato dependiendo de qué sal de galio se use para la preparación. Una estructura propuesta para este complejo puede representarse a través de la Fórmula estructural (VI):



Fórmula (VI)

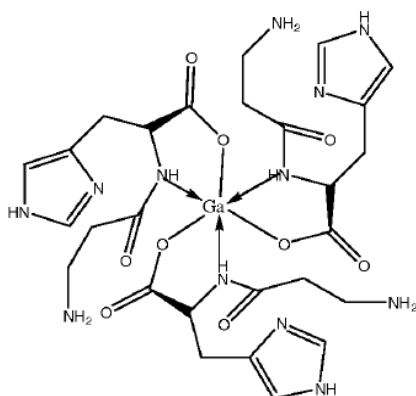
- 10 O, alternatively, a través de la Fórmula estructural (VIa)



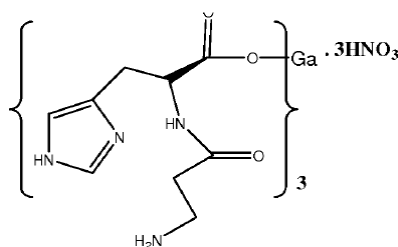
Fórmula (VIa)

El complejo iónico de galio e histidina tiene un peso molecular de 535 en su forma no salina, lo que apoya la conclusión de la formación de un complejo 3:1.

- 15 En un séptimo ejemplo específico de los complejos de la invención, el complejo galio-ligando es un complejo de galio iónico con carnosina. Una estructura propuesta para este complejo puede representarse a través de la Fórmula estructural (VII) o, alternatively, a través de la Fórmula (VIIa):



Fórmula (VI)



Fórmula (VIIa)

El complejo de galio con carnosina es un complejo neutro con un peso molecular de 745, lo que apoya la conclusión de la formación de un complejo 3:1. El contenido en galio del complejo es aproximadamente del 9,35%.

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los complejos galio-ligando descritos anteriormente y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y los métodos para preparar dichas composiciones farmacéuticas. Más particularmente, las realizaciones de la presente invención proporcionan nuevas composiciones farmacéuticas que comprenden los complejos galio-ligando que se formulan en formas de dosis adecuadas para administración oral. Las composiciones farmacéuticas en una forma para administración oral incluyen comprimidos, cápsulas, pastillas, etc. El(los) excipiente(s) farmacéutico(s) particular(es) elegido(s) para preparar dichas composiciones farmacéuticas y formas de dosis orales, así como otras formas de administración de la composición, dependerán al menos en parte de la ruta de administración deseada. Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables y de métodos de fabricación para diversas composiciones, y de dosis y formas de administración, son bien conocidos en la técnica y pueden encontrarse, p.ej., en "Remington's Pharmaceutical Sciences" (Gennaro ed., 20ª ed. 2000).

Por ejemplo, cuando los complejos galio-ligando y las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se usen para administración oral se formularán típicamente como un comprimido, cápsula o pastilla sólida que incorpora uno o más excipientes sólidos, tales como, p.ej., almidón, lactosa, dextrano, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, metil celulosa, hidroxipropil celulosa, croscarmelosa, crospovidona, glicolato de almidón sódico, dióxido de silicio, hidroxipropil metil celulosa, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol, carbonato cálcico, ciclodextrinas, etc. En este aspecto, los complejos galio-ligando descritos en la presente memoria se producirán de forma general en forma de polvo o pasta húmeda, que pueden mezclarse con los excipientes deseados y ser granulados, o directamente ser sometidos a presión para formar comprimidos.

Una composición farmacéutica en comprimidos que comprende los complejos galio-ligando de la invención preferiblemente tendrá un perfil de biodisponibilidad oral (p.ej., una $[Ga]_{\text{plasma}}$ máxima; un Tiempo a $[Ga]_{\text{plasma}}$ máxima; etc.) similar al de una administración IV de una cantidad igual de galio. Un comprimido de galio-ligando que contiene 30 mg de galio puede proporcionar una $[Ga]_{\text{plasma}}$ máxima de entre aproximadamente 0,1 y 10 $\mu\text{g/mL}$ o de entre aproximadamente 1.000 y 3.000 ng/mL a un tiempo de entre aproximadamente 30 y 60 minutos. Los comprimidos también pueden contener menos de aproximadamente 30 mg de galio, hasta aproximadamente 150 mg o hasta aproximadamente 300 mg de galio. Dichos comprimidos pueden proporcionar una $[Ga]_{\text{plasma}}$ máxima de entre aproximadamente 0,2 y 3 $\mu\text{g/mL}$ para un tiempo de entre aproximadamente 15 y 120 minutos.

Las composiciones farmacéuticas que comprende los complejos galio-ligando también pueden adoptar la forma de una disolución, suspensión o emulsión que incorpore un excipiente líquido, tal como, p.ej., agua, propilen glicol, polietilén glicol, sorbitol, maltitol, sacarosa o un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como tampón de fosfato, citrato o carbonato. Dichas composiciones farmacéuticas pueden adaptarse para administración sistémica o local.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona métodos para prevenir o tratar afecciones y enfermedades tales como cáncer, hipercalcemia, osteoporosis, osteopenia, fractura ósea, enfermedad de Paget (es decir, cualquier trastorno óseo mediado por la acción de osteoclastos y osteoblastos o células tumorales), artritis, enfermedad navicular (por ejemplo, en caballos), enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias locales o generalizadas, e infecciones bacterianas usando los complejos galio-ligando y las composiciones farmacéuticas descritos anteriormente. Los métodos comprenden la administración, a un sujeto que padece una enfermedad tratable o prevenible mediante galio, de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende los complejos galio-ligando de la invención. En el caso del tratamiento de infecciones bacterianas, los complejos galio-ligando, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosis pueden administrarse opcionalmente en combinación con antibióticos y antibacterianos convencionales. Las dosis se seleccionan para proporcionar concentraciones de galio en plasma farmacéuticamente activas para el tratamiento de la enfermedad o afección, que en el caso de una resorción excesiva de calcio del hueso (p.ej., como consecuencia de cáncer, hipercalcemia, osteoporosis, osteopenia, enfermedad de Paget, etc.) se establece que es aproximadamente 0,1-20,0 $\mu\text{g/mL}$, preferiblemente de aproximadamente 0,5-2,0 $\mu\text{g/mL}$. Dichos niveles en sangre pueden alcanzarse administrando aproximadamente 0,1-2,0 gramos de galio al día. Para el tratamiento de varias formas de cáncer, que incluyen hipercalcemia relacionada con cáncer, el galio se administra típicamente en el rango de aproximadamente 0,25 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día , preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día , a partir de lo cual se puede extrapolar la administración de los complejos galio-

ligando de la invención. Dichas dosis pueden administrarse como una dosis unitaria o en una serie de dosis más pequeñas.

Los especialistas en la técnica conocen otros regímenes de dosificación (véase, p.ej., "Physician's Desk Reference", 58ª ed. (2004)). Las dosis pueden variar dependiendo de los requerimientos del paciente y de la gravedad de la afección tratada. La cantidad y frecuencia de administración se regularán según el juicio del médico responsable, considerando factores tales como la edad, la condición y el tamaño del paciente, así como la gravedad de los síntomas tratados.

Un aspecto adicional de la invención proporciona el uso de cualquiera de los complejos galio-ligando, y de composiciones farmacéuticas y formas de dosis que los comprenden, como medicamentos. En un aspecto específico los complejos galio-ligando, y las composiciones farmacéuticas y formas de dosis que los comprenden se usan para el tratamiento de cáncer, hipercalcemia, osteoporosis, osteopenia, enfermedad de Paget, cualquier trastorno óseo caracterizado por resorción ósea que esté mediado por la acción de osteoclastos y osteoblastos o células tumorales, o infecciones bacterianas, tal como se ha descrito anteriormente.

Una realización adicional de la presente invención se refiere a métodos para la preparación de los complejos galio-ligando descritos en la presente memoria. La sal de galio usada para formar el complejo con el ligando puede ser cualquier sal de galio, que incluye, aunque sin limitación, yoduro de galio, cloruro de galio, y sulfato de galio y nitrato de galio. El ligando seleccionado para formar el complejo con galio iónico aportado por la sal de galio puede ser cualquiera de los siguientes:

un aminoácido o derivado de aminoácido, que incluye análogos de aminoácidos α y β naturales o no naturales, que incluye histidina, carnosina y metionina;

un ácido mono o poli carboxílico o un derivado de ácido mono o policarboxílico, que incluye ácidos carboxílicos alifáticos, aromáticos y heterocíclicos, y compuestos de piridina tales como ácido picolínico ($C_6H_5NO_2$, ácido piridina-2-carboxílico);

un α -hidroxi ácido aromático, alifático o heterocíclico, que incluye ácido mandélico ($C_6H_5CH(OH)CO_2H$, ácido 2-hidroxi-2-fenilacético); o

una α -hidroxipirona, que incluye ácido kójico ($C_6H_6O_4$; 5-hidroxi-2-(hidroximetil)-4-pirona), ácido kójico protegido con hidroximetilo e isomaltol.

En realizaciones específicas para la preparación de los complejos galio-ligando, el ligando para formar complejo con galio iónico aportado por la sal de galio puede seleccionarse del grupo que consiste en histidina, metionina, ácido picolínico, ácido mandélico, ácido kójico, ácido kójico protegido con hidroximetilo, isomaltol, carnosina y 2,3-Dihidro-3,5-dihidroxi-6-metil-4H-piran-4-ona.

A modo de ejemplo, se pueden emplear los procedimientos generales para preparar los complejos galio-ligando ilustrados en la Figura 1. Tal como se muestra en la Figura 1, RX-L-OH es una molécula poli-dentada (p.ej., bi-dentada, tri-dentada o tetra-dentada) capaz de formar complejos de coordinación/sales cíclicos con galio. R, X y L son parte del ligando y L es la porción de la molécula de ligando que no es RX ni OH. OH puede ser un hidroxilo, un fenol o parte de un ácido carboxílico. X es cualquier átomo capaz de coordinarse con electrones, que incluye elementos tales como O, N, S, etc. R puede ser hidrógeno, alquilo, arilo y acilo. Y es el contraión del galio (p.ej., cloruro, nitrato, sulfato, etc.).

El Método-1 implica calentar la sal de galio inorgánico GaY_3 (p.ej., Y = bromuro, cloruro o nitrato) con un ligando ácido orgánico (RX-L-OH) en una disolución de alcohol, agua o una mezcla de los mismos durante unas pocas horas y aislar el complejo galio-ligando orgánico formado. Si el ligando orgánico contiene nitrógeno básico, el producto se forma normalmente como una sal $3HY$ (HNO_3 , HCl , HBr , etc.). El producto final es aislado mediante un método adecuado tal como cristalización, liofilización, evaporación, extracción, etc. El producto puede tener estructura cíclica o no cíclica.

El Método-2 implica calentar la sal de galio inorgánico GaY_3 (p.ej., Y = bromuro, cloruro o nitrato) con un ligando ácido orgánico RX-L-OH en una disolución de alcohol, agua o una mezcla de los mismos en presencia de una base tal como carbonato sódico, bicarbonato, etc. durante unas pocas horas y aislar el complejo galio-ligando orgánico formado. En este caso el producto se aísla habitualmente en la forma de complejo neutro. El producto puede tener estructura cíclica o no cíclica. El producto final es aislado mediante un método adecuado tal como cristalización, liofilización, evaporación, extracción, etc.

El Método-3 implica la pre-preparación de la sal inorgánica del ligando ácido orgánico RX-L-OH usando una base tal como carbonato sódico, bicarbonato, etc. seguido de calefacción con la sal inorgánica de galio GaY_3 (p.ej., Y = bromuro, cloruro o nitrato) en una disolución de alcohol, agua o una mezcla de los mismos con o sin una base adicional tal como carbonato sódico, bicarbonato, etc. durante unas pocas horas y aislar el complejo galio-ligando orgánico formado. En este caso el producto se aísla habitualmente en la forma de complejo neutro. El producto

puede tener estructura cíclica o no cíclica. El producto final es aislado mediante un método adecuado tal como cristalización, liofilización, evaporación, extracción, etc.

Como ejemplo adicional, los complejos galio-ligando se preparan usando una modificación del procedimiento descrito en la Patente de EE.UU. n° 7.119.217. En este proceso se prepara una disolución del ligando de carboxilato sódico seleccionado en alcohol, por ejemplo etanol, usando un volumen mínimo de agua a 50-100°C. La sal de galio seleccionada, por ejemplo $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$, se añade a la disolución aniónica en porciones. Se permite que la reacción evolucione durante un periodo de tiempo suficiente para que se formen los complejos galio-ligando deseados. Dependiendo del complejo que se esté preparando, el complejo galio-ligando puede precipitar espontáneamente en la disolución de alcohol/agua. Otros complejos pueden requerir la eliminación del alcohol a vacío y una filtración para recuperar los complejos. Los sólidos recolectados generalmente son lavados con agua para eliminar los contraiones residuales aportados por la sal de galio y el ácido carboxílico, seguido de un lavado con disolventes orgánicos para eliminar los ligandos libres.

Alternativamente, los complejos galio iónico-ligando de la invención pueden prepararse mediante un método basado en la preparación de complejos de nitrato de cromo como el descrito en Oki, H. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 1997. 50(3), 680-684. Es de esperar que este procedimiento sea más útil para la preparación de complejos iónicos en los que el contraión de la sal de galio es farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, cuando se usa GaCl_3 .

Ejemplos

1. Preparación de Complejos de Galio Neutros (representados por el complejo de ácido picolínico)

Se suspendió ácido picolínico (6,18 g, 50,20 mmol, 3,07 eq.) en etanol (absoluto, 125 mL). La mezcla se calentó a 70°C para proporcionar una disolución homogénea. A la disolución calentada se añadió agua (1 mL) y después Na_2CO_3 (2,66 g, 25,10 mmol, 1,54 eq.) en porciones (evolución de CO_2). La mezcla se calentó durante 1 h a 70°C. Al formarse el carboxilato sódico la disolución se convirtió en una mezcla viscosa. Después de 1 h de calefacción, se añadió agua (5 mL) para proporcionar una disolución homogénea. Tras la adición de agua, se añadió $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$ (4,18 g, 16,35 mmol, 1,0 eq.) en porciones a la mezcla calentada. La disolución homogénea se calentó durante 2 h y después se retiró el calor (los sólidos se hicieron evidentes al enfriarse la mezcla). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla heterogénea se secó entonces en un horno de vacío (50°C) durante 16 h. Esto proporcionó 3,5 g del complejo de galio.

El complejo de ácido picolínico se caracterizó como se indica a continuación:

- a. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8,74-8,63 (m, 1H), 8,45 (m, 3H), 8,00-7,61 (m, 2H)
- b. FTIR: 3526, 3449, 3079, 1683, 1668, 1607, 1569, 1472, 1452, 1363, 1333, 1290, 1240, 1162, 1099, 1049, 1029, 918, 856, 833, 766, 712, 693, 652, 540.
- c. Datos de MS (M+H): 436,0
- d. Análisis de galio: 14,51%
- e. Análisis C,H,N:
Obtenido: C 48,20%, H 2,70%, N 9,33%
- f. Karl Fischer (H_2O % p/p): 1,69%
- g. Análisis de nitrato:
Obtenido: 0,36%

Los datos analíticos correspondientes al complejo de ácido picolínico se ajustan bien a las características calculadas/predichas para un complejo 1:3 (Ga:ligando). La contaminación con nitrato sódico residual fue mínima (0,36% de nitrato) y la proporción de galio en el complejo fue particularmente elevada en relación al peso molecular del complejo (15,99% sin disolventes).

2. Preparación de Complejos de Galio-Ligando Neutros Adicionales

Los complejos de galio con ácido N-acil piperidínico, ácido (+)-mandélico, ácido (-)-mandélico, ácido kójico y triptófano se prepararon esencialmente como se ha descrito antes en (1) y se caracterización como se indica a continuación:

Caracterización del complejo de ácido N-acetil piperidínico:

- a. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 4,93 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,25 (t, 1H), 2,59 (t, 1H), 2,15 (dd, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,60-1,22 (m, 9H)

- b. FTIR: 2934, 2861, 1716, 1616, 1425, 1260, 1220, 1167, 1143, 1035, 996, 967, 935, 914, 866, 814, 780, 719
- c. Datos de MS (M+H): 580,2
- d. Análisis de galio: 7,79%
- e. Análisis C,H,N:

5 Obtenido: C 44,37%, H 5,68%, N 6,33%

- f. Karl Fischer (H₂O % p/p): 1,10%

Los datos analíticos correspondientes al complejo de acetil piperidinato se ajustan bien a las características calculadas/predichas para un complejo 1:3 (Ga:ligando). La proporción de galio en el complejo fue elevada en relación al peso molecular del complejo (12,01% sin disolventes).

10 Caracterización del complejo de ácido (+)-mandélico:

- a. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 7,40 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,15-7,06 (m, 2H), 7,00 (m, 3H), 4,90 (s, 1H), 4,39 (s, 2H)
- b. FTIR: 3034, 1739, 1694, 1644, 1496, 1455, 1331, 1185, 1094, 1075, 1020, 934, 817, 726, 694, 619, 605.
- c. Datos de MS (M+H): 545,0

15 d. Análisis de galio: 8,02%

- e. Análisis C,H,N:

Obtenido: C 53,55%, H 4,21%

- f. Karl Fischer (H₂O % p/p): 2,93%

- g. Análisis de nitrato:

20 Obtenido: 0,72%

Los datos analíticos correspondientes al complejo de (+)-mandalato se ajustan bien a las características calculadas/predichas para un complejo 1:3 (Ga:ligando). La contaminación con nitrato sódico residual fue mínima (0,72% de nitrato) y la proporción de galio en el complejo fue elevada en relación al peso molecular del complejo (13,33% sin disolventes).

25 Caracterización del complejo de ácido (-)-mandélico:

- a. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 7,40 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,15-7,06 (m, 2H), 7,00 (m, 3H), 4,90 (s, 1H), 4,39 (s, 2H)
- b. FTIR: 3034, 1739, 1693, 1644, 1496, 1455, 1333, 1185, 1094, 1075, 1022, 945, 817, 727, 619, 605.
- c. Datos de MS (M+H): 545,0

30 d. Análisis de galio: 8,02%

- e. Análisis C,H,N:

Obtenido: C 53,43%, H 3,82%

- f. Karl Fischer (H₂O % p/p): 3,10%

- g. Análisis de nitrato:

35 Obtenido: 0,52%

Los datos analíticos correspondientes al complejo de (-)-mandalato se ajustan bien a las características calculadas/predichas para un complejo 1:3 (Ga:ligando). La contaminación con nitrato sódico residual fue mínima (0,52% de nitrato) y la proporción de galio en el complejo fue elevada en relación al peso molecular del complejo (13,33% sin disolventes).

40 Caracterización del complejo de ácido kójico:

- a. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 8,15 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,43 (s, 4H), 1,71 (s, 1H)

- b. FTIR: 3321, 1615, 1559, 1515, 1464, 1274, 1251, 1203, 1185, 1152, 1079, 1038, 981, 945, 921, 871, 816, 795, 760, 635, 607, 568, 539
- c. Datos de MS (M+H): 515,8
- d. Análisis de galio: 11,13%
- 5 e. Análisis C,H,N:
Obtenido: C 37,09%, H 2,42%
- f. Karl Fischer (H₂O % p/p): 0,26%
- g. Análisis de nitrato:
Obtenido: 4,72%
- 10 Los datos analíticos correspondientes al complejo de kojato se ajustan bien a las características calculadas/predichas para un complejo 1:3 (Ga:ligando). La contaminación con nitrato sódico residual fue mínima (4,72% de nitrato) y la proporción de galio en el complejo fue elevada en relación al peso molecular del complejo (14,14% sin disolventes).
- Caracterización del complejo de prolina neutro:
- 15 a. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 3,60-3,00 (m, 5 H), 1,95 (m, 1H), 1,66 (m, 1H)
- b. FTIR: 3208, 2980, 2875, 1656, 1456, 1355, 1324, 1296, 1267, 1191, 1171, 1103, 1072, 1048, 987, 966, 933, 920, 887, 847, 811, 787, 705, 620, 574
- c. Datos de MS (M+H): 412
- d. Análisis de galio: 8,97%
- 20 e. Análisis C,H,N:
Obtenido: C 26,12%, H 3,00%, N 11,64%
- f. Karl Fischer (H₂O % p/p): 0,19%
- g. Análisis de nitrato:
Obtenido: 28,43%
- 25 Los datos analíticos correspondientes al complejo de prolina neutro se ajustan bien a las características calculadas/predichas para un complejo 1:3 (Ga:ligando). La contaminación con nitrato sódico residual fue mayor que otros complejos (28,43% de nitrato) y la proporción de galio en el complejo fue particularmente elevada en relación al peso molecular del complejo (16,92% sin disolventes).
- Caracterización del complejo de triptófano:
- 30 a. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 10,97-10,86 (m, 1H), 7,54-7,39 (m, 2H), 7,36-6,97 (m, 3H), 5,04-4,18 (m, 1H), 3,70-3,20 (m, 3H), 3,10-2,71 (m, 1H)
- b. FTIR: 3210, 2981, 1647, 1450, 1355, 1322, 1291, 1264, 1181, 1157, 1103, 1072, 1048, 987, 968, 916, 881, 847, 811, 787, 705
- c. Datos de MS (M+H): 679,4
- 35 d. Análisis de galio: 7,86%
- e. Análisis C,H,N:
Obtenido: C 54,25%, H 4,4%, N 11,73%
- f. Karl Fischer (H₂O % p/p): 4,09%
- g. Análisis de nitrato:
Obtenido: 1,42%
- 40

Los datos analíticos correspondientes al complejo de triptófano se ajustan bien a las características calculadas/predichas para un complejo 1:3 (Ga:ligando). La contaminación con nitrato sódico residual fue mínima (1,42% de nitrato) y la proporción de galio en el complejo fue elevada en relación al peso molecular efectivo del complejo (10,26% sin disolventes).

5 3. Preparación de Complejos de Galio Iónicos (representados por el complejo de prolina)

Se combinó $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$ (500 mg, 1,96 mmol, 1,0 eq.) y L-prolina (676 mg, 5,87 mmol, 3,0 eq.) en agua (5 mL). La mezcla se calentó, con agitación, durante 18 h. La mezcla homogénea se liofilizó a continuación para proporcionar $\text{Ga}(\text{L-prolina})-(\text{HNO}_3)_3$ (1,13 g).

Caracterización del complejo de prolina iónico:

- 10 a. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 4,17 (m, 1H), 3,42-3,28 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,09-1,92 (m, 3H)
- b. FTIR: 2984, 1733, 1622, 1302, 1090, 1037, 988, 937, 857, 825, 666, 574, 542
- c. Datos de MS (M+H): 415
- d. Análisis de galio: 7,66%
- e. Análisis C,H,N:

15 Obtenido: C 34,02%, H 5,48%, N 12,70%

f. Karl Fischer (H_2O % p/p): 5,89%

g. Análisis de nitrato:

Obtenido: 23,35%

20 Los datos analíticos correspondientes al complejo de prolina iónico se ajustan bien a las características calculadas/predichas para un complejo 1:3 (Ga:ligando). El ion nitrato residual estaba presente en forma de sal de ácido nítrico en un nivel de 23,35% de nitrato, y la proporción de galio en el complejo fue elevada en relación al peso molecular efectivo del complejo (11,6% sin disolventes).

4. Biodisponibilidad de los Complejos de Galio Iónicos

25 Se determinó la farmacocinética, la biodisponibilidad oral y la bioequivalencia de los complejos galio-ligando según la invención en perros tras una única administración oral por sonda gástrica de los compuestos en forma de suspensión/disolución en agua en perros Beagle macho en ayunas, en una dosis de 2,5 mg/kg de peso corporal del perro, o tras la administración de una dosis unitaria total de 30 mg en una formulación de cápsula (solo para histidina y carnosina). Se seleccionaron los siguientes compuestos para los ensayos: picolinato de galio, kojato de galio, (+)-mandalato de galio, (-)-mandalato de galio, triptofanato de galio, acetil piperidinato de galio, prolinato de galio tanto neutro como iónico; y las cápsulas preparadas a partir de histidina y carnosina. Cada compuesto se estudió en grupos de tres animales en ayunas. Se tomaron nueve muestras de sangre en serie de cada animal mediante venipunción de una vena yugular a los siguientes tiempos post-dosis: 0 (pre-dosis), 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 4, 8 y 16 horas post-dosis. Las muestras de sangre se recogieron en tubos enfriados que contenían heparina como anticoagulante. Se analizó el plasma de estas muestras sanguíneas para determinar la concentración de galio mediante ICP-MS para demostrar la biodisponibilidad oral y que la farmacocinética es comparable a la administración intravenosa de galio. Los resultados de los complejos de galio ensayados fueron comparados con la biodisponibilidad del maltolato de galio (el control positivo).

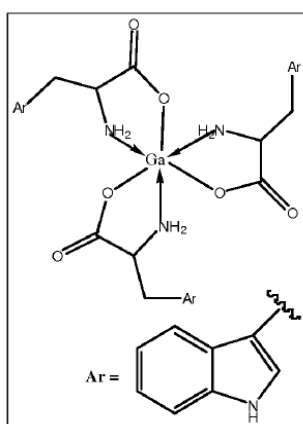
40 La biodisponibilidad oral del complejo de galio ensayado se evaluó en los tres animales de cada grupo de ensayo. El control positivo de maltolato de galio alcanzó niveles en sangre de ≥ 1.000 ng/mL en los tres perros del grupo. El control negativo oral de nitrato de galio no alcanzó más de 700 ng/mL de galio en sangre (un animal). Por lo tanto, el criterio para la aceptabilidad del complejo de galio de ensayo fue una concentración máxima de galio en sangre que fuera al menos de aproximadamente 1.000 ng/mL en al menos dos animales del grupo de ensayo correspondiente a dicho complejo.

45 De los complejos de galio evaluados, el picolinato de galio, el kojato de galio, el (+)-mandalato de galio, el (-)-mandalato de galio, y las cápsulas preparadas a partir de histidina y carnosina alcanzaron niveles en sangre de al menos aproximadamente 1.000 ng/mL en dos de los tres animales del grupo de ensayo. Los resultados se muestran en la Figura 2, que es un gráfico de la concentración media de galio en sangre para cada uno de dichos grupos de ensayo tras eliminar los datos del valor atípico (es decir, el tercer animal que no alcanzó al menos aproximadamente 1.000 ng/mL). Por tanto, estos complejos fueron identificados como complejos prometedores para la administración oral de galio biodisponible, comparable al maltolato de galio.

Por el contrario, la concentración máxima en sangre alcanzada usando la sal de nitrato de prolinato de galio fue de aproximadamente 200 ng/mL, la máxima concentración en sangre alcanzada usando el complejo neutro de prolinato de galio fue de aproximadamente 300 ng/mL, la máxima concentración en sangre alcanzada usando el complejo de triptofanato de galio fue de aproximadamente 500 ng/mL, y la máxima concentración en sangre alcanzada usando el complejo de acetil piperidinato de galio fue de aproximadamente 200 ng/mL, lo que se consideró demasiado bajo para ser práctico en administración oral.

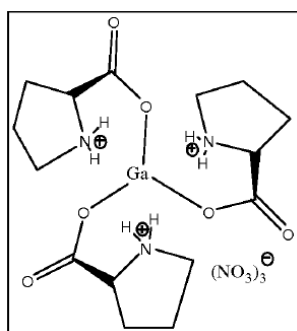
Estos resultados fueron inesperados debido a la similitud sustancial entre los complejos que presentaron una biodisponibilidad oral elevada y los que exhibieron una biodisponibilidad oral inaceptablemente baja. Es decir, la prolina, el triptófano y el ácido N-acetil piperidínico presentan una similitud estructural sorprendente con los ligandos de los complejos altamente biodisponibles (histidina, ácido kójico, carnosina, ácido mandélico y ácido picolínico), se demostró que forman los mismos complejos 3:1 con el galio, y también contienen proporciones elevadas de galio en relación al peso molecular del complejo. Para ilustrar este punto, los complejos de triptofanato, prolinato y acetil piperidinato de galio se discuten a continuación.

El complejo de galio iónico con triptófano ($C_{33}H_{33}GaN_6O_6$) tiene una estructura propuesta que puede representarse como se indica a continuación:

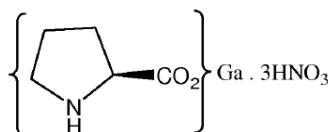


El complejo galio-triptófano es un complejo neutro con un peso molecular efectivo calculado de 679, lo que apoya la conclusión de la formación de un complejo 3:1, y contiene una elevada proporción de galio en relación al peso molecular del complejo.

El complejo de galio iónico con prolina se formó como una sal de nitrato ($C_{15}H_{24}GaN_3O_6(NO_3)_3$) y tiene una estructura propuesta que puede representarse como se indica a continuación:

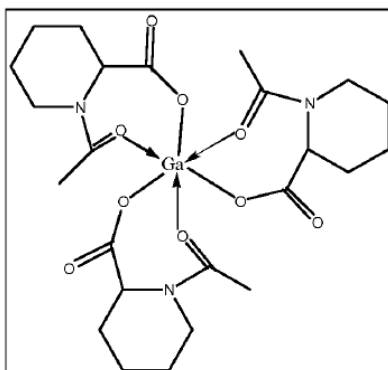


o, alternativamente,



El complejo de prolinato de galio iónico tiene un peso molecular de 412 en su forma no salina, lo que apoya la conclusión de la formación de un complejo 3:1, y contiene una elevada proporción de galio en relación al peso molecular del complejo.

El complejo de galio iónico con ácido N-acetil piperidínico ($C_{24}H_{36}GaN_3O_9$) tiene una estructura propuesta que puede representarse como se indica a continuación:



- 5 El complejo de acetil piperidinato de galio es un complejo neutro con un peso molecular de 580, lo que apoya la conclusión de la formación de un complejo 3:1, y contiene una proporción elevada de galio en relación al peso molecular del complejo.

En base a estos resultados experimentales, se concluye que la disponibilidad de funcionalidades de oxígeno y/o nitrógeno en el ligando, y la capacidad de formar un complejo 3:1 con galio, no son predictivos de la utilidad de un agente para administración oral de galio o de la biodisponibilidad oral de galio.

- 10 Las referencias a lo largo de la presente especificación a “una realización”, “determinadas realizaciones”, “una o más realizaciones” o “una realización” significan que una propiedad, estructura, material o característica descrita en relación a la realización se incluye en al menos una realización de la invención. De esta manera, las apariciones de frases tales como “en una o más realizaciones”, “en determinadas realizaciones”, “en una realización” en diversos sitios a lo largo de esta especificación no se refieren necesariamente a la misma realización de la invención.
- 15 Adicionalmente, las propiedades, estructuras, materiales o características particulares se pueden combinar de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones.

Aunque la invención se ha descrito en la presente memoria en referencia a realizaciones particulares, debe entenderse que dichas realizaciones son meramente ilustrativas de los principios y aplicaciones de la presente invención.

- 20 Por tanto, se pretende que la presente invención incluya las modificaciones y variaciones que entren dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que comprende galio iónico en un complejo con un ligando seleccionado del grupo que consiste en histidina, carnosina y ácido mandélico, y en donde la ratio de ligando a galio en el complejo es 3:1.
- 5 2. El compuesto según la reivindicación 1 que es (+)-mandelato de galio, (-)-mandelato de galio, histidinato de galio o carnosinato de galio.
3. El compuesto según la reivindicación 1 ó 2 que es un complejo neutro.
4. El compuesto según la reivindicación 1 ó 2 que es histidinato de galio iónico o carnosinato de galio.
5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que además comprende un contraión seleccionado del grupo que consiste en nitrato, cloruro, bromuro, yoduro y sulfato.
- 10 6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el nitrato está presente en una cantidad no superior al 5% o en una cantidad de 0,3 a 2%.
7. Una composición farmacéutica para uso en terapia, que comprende un compuesto que comprende galio iónico en un complejo con un ligando seleccionado del grupo que consiste en ácido picolínico, ácido kójico, ácido mandélico, ácido (+)-mandélico, ácido (-)-mandélico, histidina y carnosina, en donde la ratio de ligando a galio iónico en el
15 complejo es 3:1 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
8. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 7, en donde el compuesto es picolinato de galio o kojato de galio.
9. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 7 u 8 que es un complejo neutro.
10. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 7 que es histidinato de galio iónico o carnosinato
20 de galio.
11. La composición farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, que además comprende un contraión seleccionado del grupo que consiste en nitrato, cloruro, bromuro, yoduro y sulfato.
12. La composición farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en donde el nitrato está presente en una cantidad no superior al 5% o en una cantidad de 0,3 a 2%.
- 25 13. La composición farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, en donde el complejo de galio está presente en forma cristalina.
14. La composición farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13, que está formulada para administración oral.
15. La composición farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 14, que está en forma
30 de comprimido, cápsula o pastilla, polvo, disolución o suspensión.
16. La composición farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 15 en el tratamiento de infección bacteriana, cáncer, hipercalcemia, osteoporosis, osteopenia, artritis, enfermedad autoinmune o enfermedad de Paget.
- 35 17. La composición farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 15 en el tratamiento de infección bacteriana en combinación con un antibiótico o un compuesto antibacteriano.

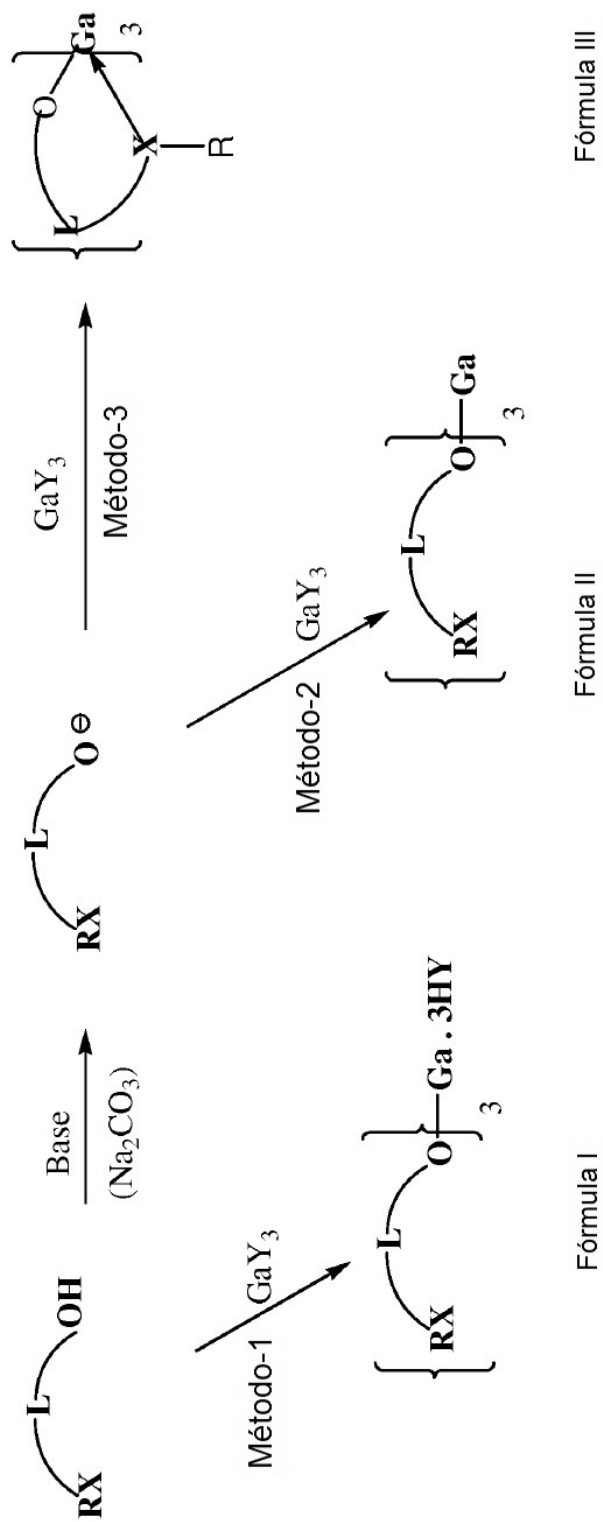


FIG. 1

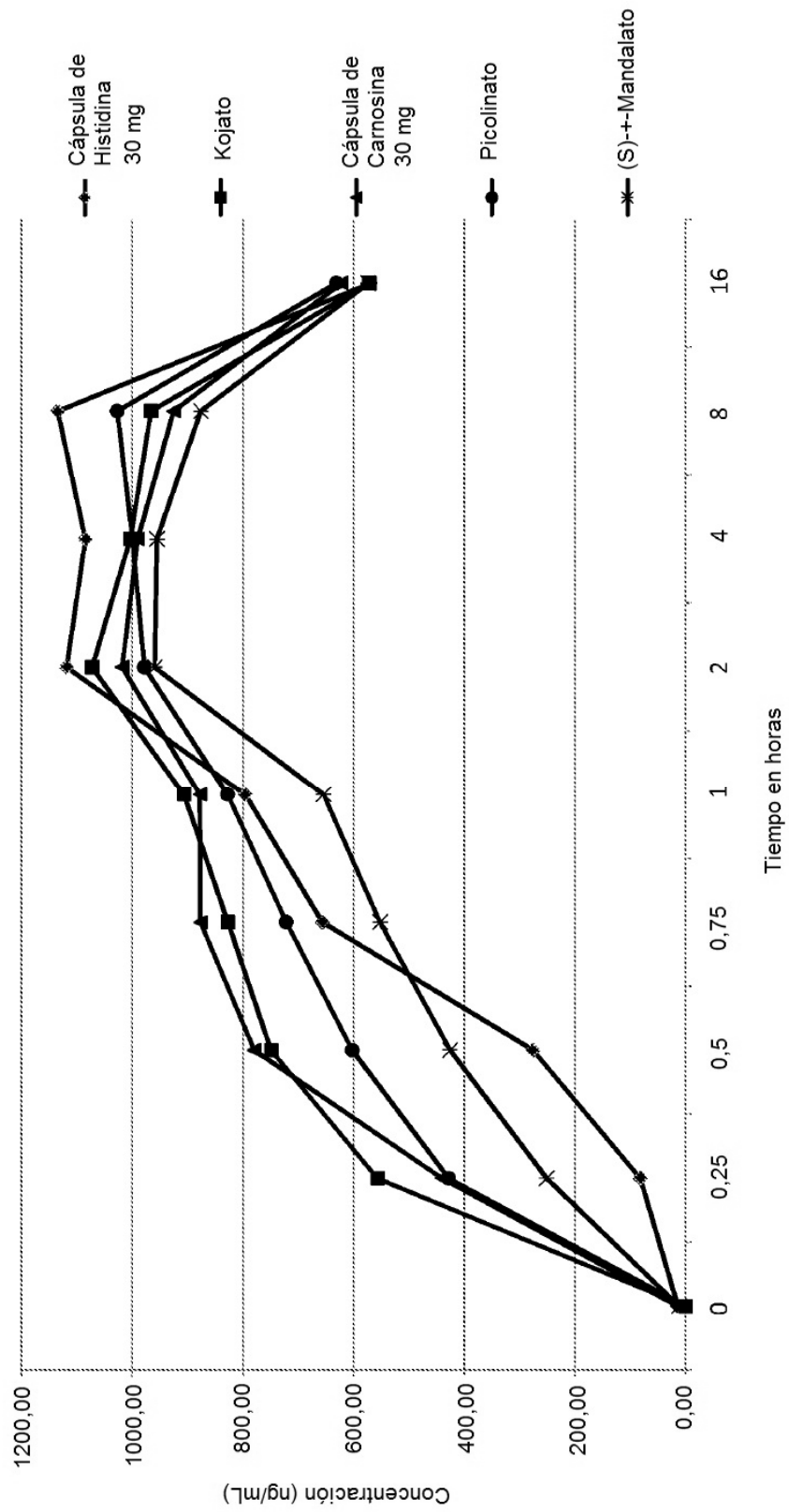


FIG. 2

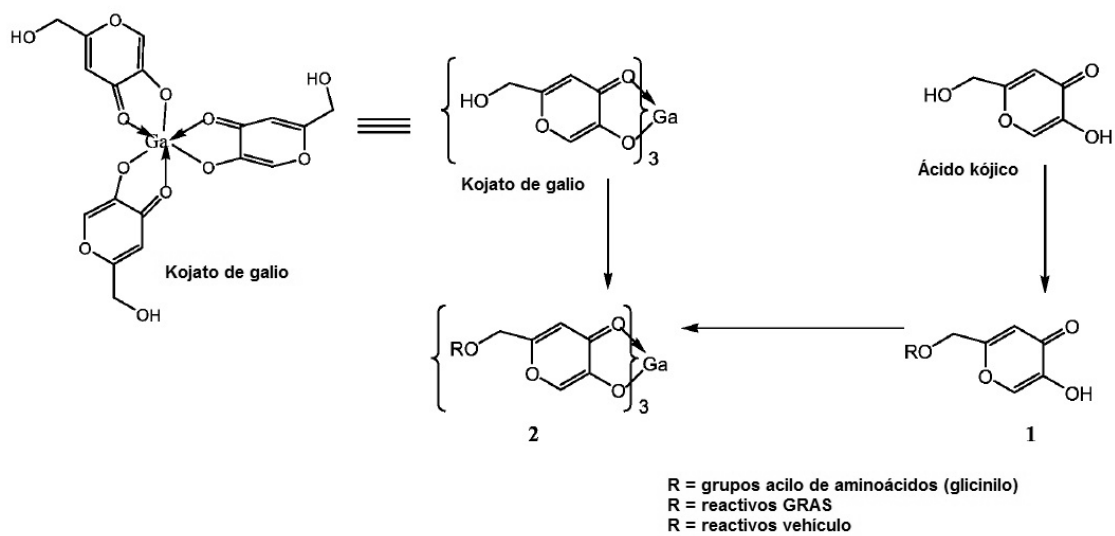


Fig. 3