

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 630 383**

51 Int. Cl.:

A61K 31/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.02.2001 PCT/US2001/05297**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.08.0001 WO01060382**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2001 E 01910952 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017 EP 1274443**

54 Título: **Micelas**

30 Prioridad:

18.02.2000 US 183768

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

21.08.2017

73 Titular/es:

**EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (100.0%)
6-10, KOISHIKAWA 4-CHOME BUNKYO-KU
TOKYO 112-8088, JP**

72 Inventor/es:

**MCSHANE, JAMES;
ARENS, TORI;
KANEKO, KAZUHIRO;
WATANABE, TOMOHIRO y
ASHIZAWA, KAZUHIDE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 630 383 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

Micelas.

5 La presente invención se refiere a micelas, soluciones que comprenden micelas, métodos para preparación de micelas y métodos para suministro de micelas a pacientes. Las micelas tienen diámetros hidrodinámicos fijos preseleccionados y están formadas a partir de compuestos anfifílicos básicos o ácidos.

10 Los compuestos anfifílicos son compuestos con regiones hidrofílicas (amantes del agua) e hidrófobas (que tienen aversión al agua). Cuando se dispersan en agua a una concentración superior a su concentración micelar crítica o "CMC", los compuestos anfifílicos se auto-asocian espontáneamente en micelas. Las micelas tienen un tamaño que depende de las propiedades del disolvente en donde están dispersadas. El tamaño de las micelas puede variar desde aproximadamente dos a varios centenares de nanómetros en diámetro esférico equivalente.

15 Cuando un producto farmacéutico es un compuesto anfifílico que forma micelas cuando se formula para administración intravenosa, la farmacocinética del producto farmacéutico puede depender del tamaño de la micela formada. La farmacocinética describe la evolución temporal de la distribución de un producto farmacéutico en el cuerpo después de la administración. La farmacocinética de un producto farmacéutico puede afectar positivamente o negativamente a su eficacia, metabolismo, distribución y/o toxicidad en el cuerpo. Para otras vías de administración, el tamaño de las micelas puede influir también en la farmacocinética. Cuando el producto farmacéutico se encuentra en forma de micela, la eficacia del suministro del producto farmacéutico al sitio de acción depende del tamaño del agregado, dado que el tamaño de la micela podría afectar a la difusión, el transporte a través de las membranas celulares, y las interacciones con las enzimas, las proteínas de transporte y los lípidos.

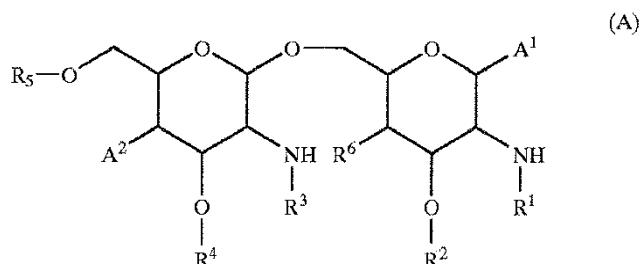
25 Con anterioridad al trabajo de los presentes inventores, se sabía que el tamaño de las micelas de los productos farmacéuticos anfifílicos en agua estaba controlado por el estado de la solución, de modo que una vez elegida la formulación del producto farmacéutico, era de esperar como resultado una distribución predeterminada del tamaño de las micelas. La capacidad para controlar el tamaño de la micela de un producto farmacéutico suministrado en una formulación farmacéutica estaba estrictamente limitada, y el control de la velocidad de suministro del producto farmacéutico al sitio de acción, por tanto, se veía limitado debido a la incapacidad para controlar el tamaño de la micela en las soluciones.

35 El documento US 5681824 se refiere a análogos del Lípido A. El documento EP0909562 describe un proceso para preparar una preparación para inyección que comprende disolver un análogo de Lípido A o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en una solución acuosa alcalina y añadir posteriormente un tampón al mismo.

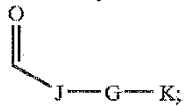
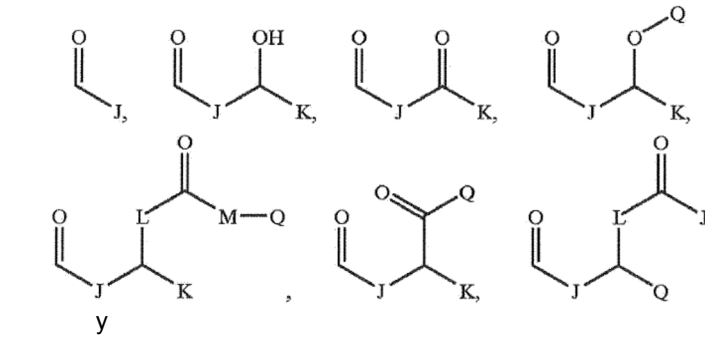
40 Existe necesidad en la técnica de controlar o fijar el tamaño de las micelas formadas por los productos farmacéuticos anfifílicos en soluciones acuosas, de manera que puedan controlarse las velocidades de suministro de producto farmacéuticos y la farmacocinética. La presente invención está dirigida a estos fines, así como a otros fines importantes.

La presente invención proporciona:

45 [1] Un método para preparación de micelas que comprenden un compuesto de Fórmula (A), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo; en donde el método comprende añadir una cantidad del compuesto de Fórmula (A), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o un estereoisómero del mismo a una primera solución acuosa alcalina que tiene un pH de 10 a 12, que comprende al menos una sal metálica básica, al menos una sal metálica neutra, y una concentración predeterminada de ion metálico, en donde la concentración del compuesto de fórmula (A) en la primera solución acuosa es mayor que la concentración micelar crítica, y en donde el pH de la primera solución acuosa alcalina es mayor que el pKa del al menos un grupo ionizable del compuesto de Fórmula (A); formando de este modo una segunda solución acuosa alcalina que comprende micelas del compuesto de Fórmula (A), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo con un diámetro hidrodinámico preseleccionado, en donde el compuesto de Fórmula (A) es:



55 en donde R¹ se selecciona del grupo constituido por:



J, K y Q son cada uno independientemente un alquilo C₁₋₁₅ lineal o ramificado;

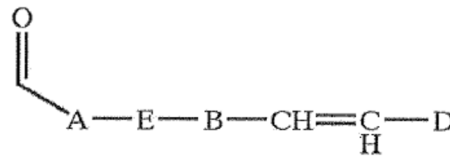
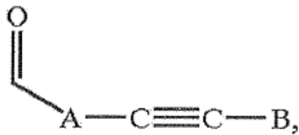
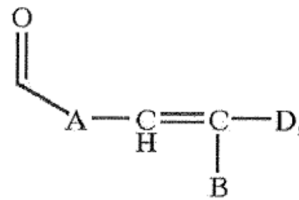
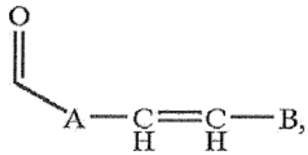
5 L es O, N o C;

M es O o N;

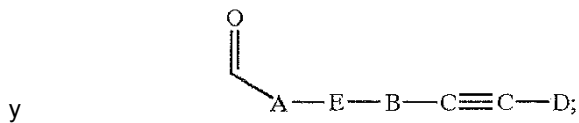
G es N, O, S, SO o SO₂;

R² es un alquilo C₅₋₁₅ lineal o ramificado;

R³ se selecciona del grupo constituido por:



10

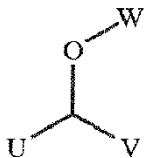


y

E es N, O, S, SO o SO₂;

A, B y D son cada uno independientemente un grupo alquilo C₁₋₁₅ lineal o ramificado;

15 R⁴ es un grupo alquilo C₄₋₂₀ lineal o ramificado o



U y V son cada uno independientemente un grupo alquilo C₂₋₁₅ lineal o ramificado;

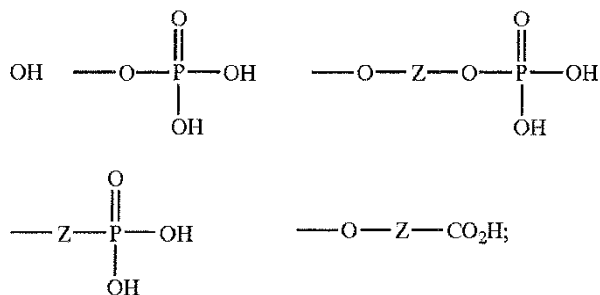
W es un hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado;

R⁵ es hidrógeno, -J', -J'-OH, -J'-O-K', -J'-O-K'-OH o J'-O-PO(OH)₂;

20 J' y K' son cada uno independientemente un grupo alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado;

R⁶ es hidroxilo, halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₅ o un grupo aciloxi C₁₋₅;

A¹ y A² se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por:

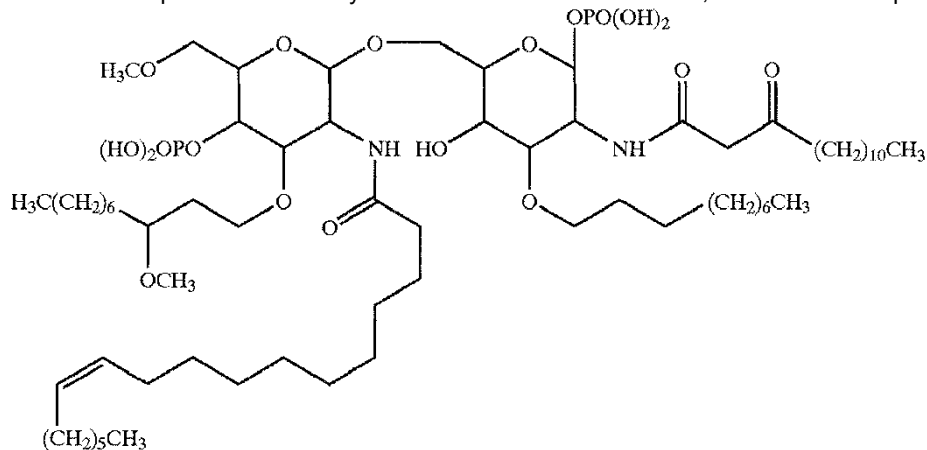


5

Z es un grupo alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado.

[2] El método de [1], en donde el compuesto de Fórmula (A) es el Compuesto (1), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/o un estereoisómero del mismo; en donde el compuesto (1) es:

10



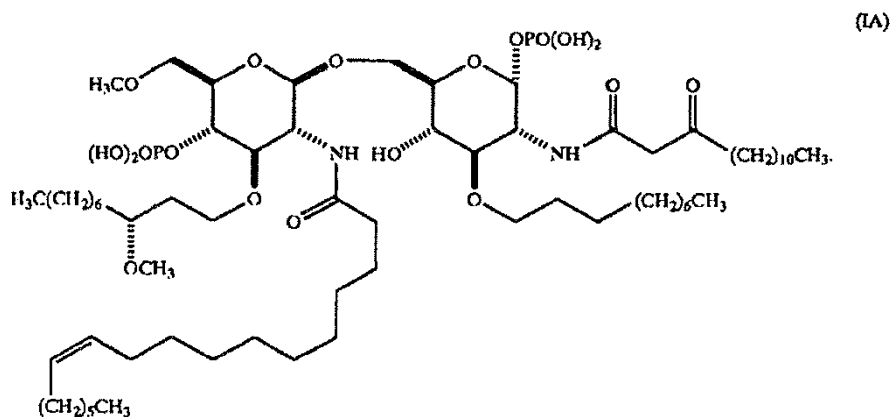
[3] El método de [1] o [2], que comprende adicionalmente:

15

añadir la segunda solución acuosa alcalina a una tercera solución acuosa que comprende un sistema tampón o al menos un ácido fuerte; formando de este modo una cuarta solución acuosa que tiene un pH neutro con respecto al pH de la segunda solución acuosa alcalina, en donde la cuarta solución acuosa comprende micelas que tienen un diámetro hidrodinámico preseleccionado que es sustancialmente igual que el diámetro hidrodinámico preseleccionado de las micelas en la segunda solución acuosa alcalina.

20

[4] El método de [2], en donde el Compuesto (1) es el Compuesto (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



[5] El método de [1] en donde el ion metálico es al menos un ion metálico seleccionado del grupo constituido por Ca^{2+} , Mg^{2+} , Ba^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Al^{3+} , Mn^{3+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Cu^+ , Ni^{2+} , Sn^{2+} , Na^+ , Li^+ y K^+ ; en particular en donde el ion metálico es al menos un ion metálico seleccionado del grupo constituido por Na^+ , K^+ , Li^+ , Ca^{2+} , Ba^{2+} , Mg^{2+} y Al^{3+} .

5 [6] El método de [2] en donde el pH de la segunda solución acuosa alcalina es de 10 a 12; en donde la sal metálica básica es NaOH ; en donde la sal metálica neutra es NaCl ; en donde el ion metálico es Na^+ en una concentración de 0,001 M a 0,01 M; y en donde el diámetro hidrodinámico preseleccionado es de 5 nm a 20 nm.

10 [7] El método de [3] en donde el pH de la cuarta solución acuosa es de 4 a menos de 9; y en donde el diámetro hidrodinámico preseleccionado es de 5 nm a 20 nm; en particular en donde el pH de la cuarta solución acuosa es de 7 a 8; y en donde el diámetro hidrodinámico preseleccionado es de 7 nm a 9 nm.

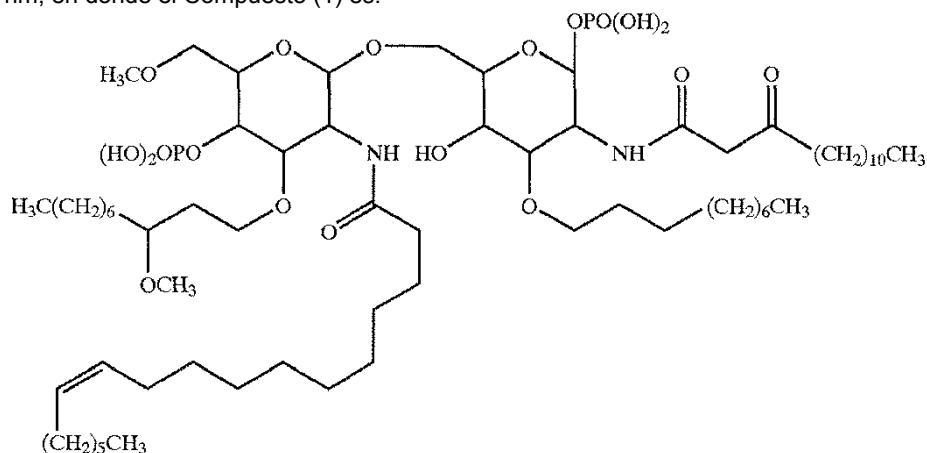
15 [8] El método de [3] en donde el sistema tampón es un sistema tampón de fosfato, un sistema tampón de acetato, un sistema tampón de citrato, un sistema tampón de maleato, un sistema tampón de carbonato, un sistema tampón de bicarbonato, un sistema tampón de tartrato, un sistema tampón de trometamina, un sistema tampón de trietanolamina o un sistema tampón de meglumina; y en donde el ácido fuerte es uno de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico.

20 [9] El método de [3] que comprende adicionalmente liofilizar la cuarta solución acuosa.

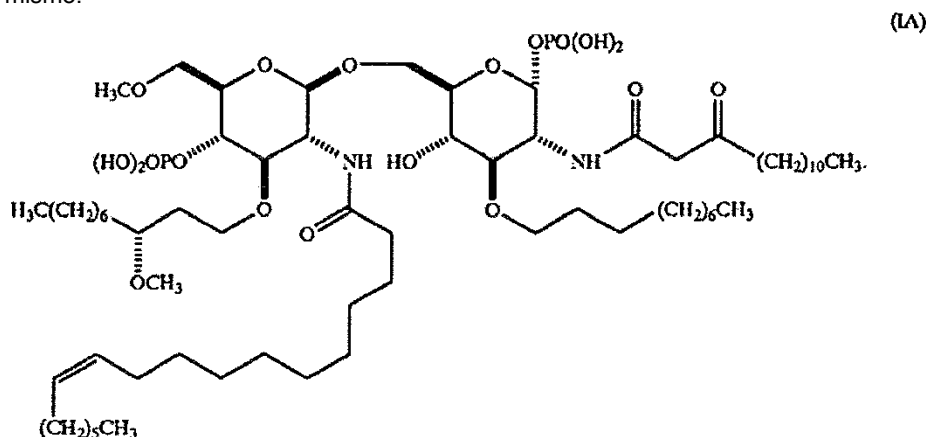
[10] El método de [4], en donde ambos átomos de hidrógeno en ambos grupos $-\text{OPO}(\text{OH})_2$ en el Compuesto (IA) están sustituidos por sodio.

La presente invención proporciona adicionalmente:

25 [11] Una micela producida por cualquiera de los métodos [3] o [7]-[10] descritos arriba que comprende el Compuesto (1), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o un estereoisómero del mismo, en donde la micela tiene un diámetro hidrodinámico estable después de liofilización de 7 nm a 9 nm, o de 8 nm a 10 nm o de 9 nm a 11 nm; en donde el Compuesto (1) es:



30 [12] La micela de [11], en donde el Compuesto (1) es el compuesto (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



35 [13] La micela de uno cualquiera de [11]-[12], en donde el diámetro hidrodinámico estable no cambia sustancialmente en más de 2 nm, en particular más de 1 nm, en particular más de 0,5 nm.

[14] La micela de uno cualquiera de [11]-[12], en donde el diámetro hidrodinámico micelar se encuentra en forma líquida o liofilizada.

5 [15] La micela de uno cualquiera de [11]-[12], que tiene un diámetro hidrodinámico de 7 nm a 9 nm.

[16] Una solución acuosa que comprende la micela de uno cualquiera de [11]-[15].

10 [17] Una micela según uno cualquiera de [11]-[15] o una solución acuosa según [16] para utilización en un método de suministro de una micela o una solución acuosa que comprende una micela a un paciente que comprende administrar por vía intravenosa dicha micela o dicha solución acuosa al paciente.

15 [18] Una micela según uno cualquiera de [11]-[15] o una solución acuosa según [16] para utilización en un método para tratamiento de la sepsis en un paciente que se encuentra en necesidad de ello que comprende administrar por vía intravenosa una cantidad eficaz de dicha micela o de dicha solución acuosa al paciente.

La presente memoria descriptiva proporciona procesos para preparación de micelas que comprenden proporcionar una cantidad de al menos un compuesto anfifílico ácido, en donde el compuesto anfifílico ácido comprende al menos un grupo ionizable; añadir el compuesto anfifílico ácido a una primera solución acuosa alcalina; en donde la primera solución acuosa alcalina comprende al menos una sal metálica básica y al menos una sal metálica neutra; en donde la primera solución acuosa alcalina tiene una concentración predeterminada de iones metálicos; en donde la concentración de compuesto anfifílico ácido en la primera solución acuosa es mayor que la concentración micelar crítica del compuesto anfifílico ácido; y en donde el pH y la concentración de iones metálicos de la primera solución acuosa alcalina son eficaces para formar micelas con un diámetro hidrodinámico preseleccionado; formando de este modo una segunda solución acuosa que comprende micelas del compuesto anfifílico ácido con un diámetro hidrodinámico preseleccionado. Los métodos pueden comprender adicionalmente añadir la segunda solución acuosa alcalina a una tercera solución acuosa, en donde la tercera solución acuosa comprende un sistema tampón o al menos un ácido fuerte; formando de este modo una cuarta solución acuosa que tiene un pH neutro con relación al pH de la segunda solución acuosa alcalina, en donde las micelas en la cuarta solución acuosa tienen un diámetro hidrodinámico preseleccionado fijo que es sustancialmente igual que el diámetro hidrodinámico preseleccionado fijo de las micelas en la segunda solución acuosa alcalina.

La presente memoria descriptiva proporciona también métodos para preparación de micelas que comprenden proporcionar una cantidad de al menos un compuesto anfifílico básico que comprende al menos un grupo ionizable; añadir el compuesto anfifílico básico a una primera solución acuosa ácida; en donde la primera solución acuosa comprende al menos una sal ácida prótica y al menos una sal metálica neutra; en donde la primera solución acuosa tiene una concentración predeterminada de iones metálicos; en donde la concentración de compuesto anfifílico básico en la primera solución acuosa es mayor que la concentración micelar crítica del compuesto anfifílico básico; en donde el pH ácido y la concentración de iones metálicos de la primera solución acuosa son eficaces para formar micelas con un diámetro hidrodinámico preseleccionado; formando de este modo una segunda solución acuosa que comprende micelas del compuesto anfifílico ácido con un diámetro hidrodinámico preseleccionado. Los métodos pueden comprender adicionalmente la adición de la segunda solución acuosa a una tercera solución acuosa, en donde la tercera solución acuosa comprende un sistema tampón o al menos una base fuerte; formando de este modo una cuarta solución acuosa que tiene un pH neutro con relación al pH de la segunda solución acuosa ácida, en donde las micelas en la cuarta solución acuosa tienen un diámetro hidrodinámico preseleccionado fijo que es sustancialmente igual que el diámetro hidrodinámico preseleccionado fijo de las micelas en la segunda solución acuosa ácida.

La presente invención proporciona también nuevas micelas, nuevas soluciones acuosas que comprenden micelas, y nuevos métodos de suministro de micelas y/o soluciones acuosas que comprenden micelas a pacientes.

Estos y otros aspectos de la presente invención se describen en detalle a continuación.

La Figura 1 es un gráfico que muestra la relación entre $V_{max}/k T$ y concentración de sal.

La Figura 2 es un gráfico que muestra el aumento del diámetro hidrodinámico micelar (medido por un aumento en la intensidad de dispersión de la luz, R_{90}) con la adición de NaCl.

La Figura 3 es un gráfico que muestra el diámetro hidrodinámico de micelas para E5564 en soluciones alcalinas, a concentraciones constantes de sodio mediante la adición de NaCl.

La Figura 4 es un gráfico que muestra la relación entre el diámetro hidrodinámico micelar para E5564 en una solución tampón de fosfato a pH 7,6 después de disolución en soluciones de NaOH de pH variable y concentración constante de sodio (Na 0,01N).

65

Los compuestos anfífilicos, como se utiliza el término en esta memoria, se refieren a compuestos con restos hidrófilos e hidrófobos, que forman micelas cuando se dispersan en soluciones acuosas. Los compuestos anfífilicos de la memoria descriptiva comprenden preferiblemente al menos un grupo ionizable.

5 La concentración micelar crítica ("CMC"), como se utiliza en esta memoria, es la concentración de compuesto anfífilico a la cual las micelas comienzan a formarse espontáneamente en una solución acuosa. Una concentración micelar crítica "baja" es preferiblemente menor que 10^{-6} g/ml.

10 El término micela, como se utiliza en esta memoria, se refiere a cualquier agregado soluble en agua que se forma de forma espontánea y reversible a partir de compuestos o iones anfífilicos.

15 El diámetro hidrodinámico de una micela indica que la micela tiene las mismas propiedades hidrodinámicas (por ejemplo, coeficiente de difusión) que una esfera del mismo diámetro. Por ejemplo, una micela que tenga una anchura de 5 nm y una longitud de 9 nm puede tener un diámetro hidrodinámico de 7 nm.

20 Los presentes inventores han descubierto un método para preparación de micelas con diámetros hidrodinámicos fijos (es decir, estables) preseleccionados, en el que el diámetro hidrodinámico de las micelas formadas a un pH ácido o básico se mantiene sustancialmente igual al pH ácido o básico; y el diámetro hidrodinámico micelar se mantiene sustancialmente igual después del ajuste del pH ácido o básico a un segundo valor de pH más neutro (es decir, un valor neutro con relación al pH ácido o básico), en donde normalmente debería esperarse que el diámetro hidrodinámico micelar aumentara. Este descubrimiento proporciona métodos para producir formulaciones farmacéuticas de micelas con diámetros hidrodinámicos fijos y preseleccionados. Utilizando los métodos de la memoria descriptiva, pueden utilizarse micelas que tienen diámetros hidrodinámicos óptimos para diseñar formulaciones de producto farmacéuticos que proporcionen propiedades farmacocinéticas y de liberación de producto farmacéutico deseadas óptimas.

25 Los métodos descritos en esta memoria son aplicables a todos los compuestos anfífilicos ácidos o básicos para los cuales la concentración micelar crítica es baja. Preferiblemente, los compuestos anfífilicos ácidos o básicos comprenden al menos un grupo ionizable. Para las formulaciones en las que la concentración crítica es baja, la concentración de sal de la formulación del producto farmacéutico tiene que mantenerse suficientemente baja para proporcionar la estabilidad requerida del diámetro hidrodinámico de las micelas. Por tanto, la estabilidad del diámetro hidrodinámico de las micelas formadas por dicho proceso está controlada por la concentración micelar crítica y el par de energía potencial inter-partículas.

30 Las micelas pueden crecer en diámetro hidrodinámico por un proceso mediado por monómero similar a la maduración de los cristales. La velocidad de aumento del diámetro hidrodinámico es proporcional a la concentración de monómero (es decir, la concentración micelar crítica). Para sistemas con una concentración micelar crítica baja, la velocidad de aumento de diámetro hidrodinámico micelar por este mecanismo puede ser suficientemente lenta para permitir que las micelas se mantengan estables durante la cantidad de tiempo requerida para ser útiles como productos farmacéuticos.

35 Las micelas pueden crecer también en diámetro hidrodinámico por un mecanismo de agregación y fusión que está controlado por la energía potencial de interacción de las partículas. La tendencia a la agregación puede expresarse como una ratio de estabilidad W . La estabilidad de las micelas aumenta con W . W está relacionado inversamente con la concentración de sal de la solución y está relacionado directamente con la carga electrostática de la micela. Por tanto, a medida que disminuye la concentración de sal en solución y/o aumenta la carga electrostática de la micela, la estabilidad de las micelas aumenta con respecto al crecimiento por un mecanismo de agregación-fusión. La Figura 1 muestra cómo, a concentraciones de sal superiores a 0,6 M, la energía potencial de interacción máxima (V_{max}) entre micelas es cero y la velocidad de agregación está limitada sólo por difusión. A medida que disminuye la concentración de sal, sin embargo, V_{max}/kT aumenta y la velocidad de agregación disminuye como consecuencia. Por tanto, la concentración de sal puede ajustarse para impartir la estabilidad necesaria al sistema.

40 Para alcanzar el diámetro hidrodinámico deseado de las micelas utilizando un compuesto anfífilico ácido, el compuesto anfífilico ácido se disuelve en una solución acuosa alcalina a un valor de pH predeterminado y una concentración constante de iones metálicos. El pH tiene que ser mayor que el pKa del al menos un grupo ionizable del compuesto anfífilico ácido. La solución acuosa alcalina se prepara añadiendo al menos una sal metálica básica, al menos una sal metálica neutra, y una concentración predeterminada de iones metálicos a una solución acuosa. Preferiblemente, la sal metálica básica y la sal metálica neutra tienen el mismo ion metálico. Iones metálicos típicos incluyen, sin limitación, Ca^{2+} , Mg^{2+} , Ba^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Al^{3+} , Mn^{3+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Cu^{+} , Ni^{2+} , Sn^{2+} , Na^{+} , Li^{+} , K^{+} y similares. Iones metálicos preferidos incluyen Na^{+} , K^{+} , Li^{+} , Ca^{2+} , Ba^{+} , Mg^{2+} y Al^{3+} . Sales metálicas básicas típicas útiles en los métodos de la presente memoria descriptiva son, por ejemplo, las sales óxido e hidróxido de los iones metálicos antes mencionados. Sales metálicas neutras típicas útiles en los métodos de la presente memoria descriptiva incluyen, por ejemplo, sales haluro (por ejemplo, cloruro, fluoruro, bromuro, yoduro) de los iones metálicos arriba mencionados. La adición del compuesto anfífilico ácido a la solución acuosa alcalina da como resultado micelas con un diámetro hidrodinámico fijo preseleccionado. "Fijo" significa que el diámetro hidrodinámico

es estable (es decir, no cambia sustancialmente), y "preseleccionado" significa que el diámetro hidrodinámico se eligió por sus propiedades farmacocinéticas y/u otras óptimas o deseadas.

5 Para alcanzar el diámetro hidrodinámico micelar deseado utilizando un compuesto anfifílico básico, el compuesto anfifílico básico se disuelve en una solución acuosa ácida a un valor de pH predeterminado y una concentración de iones metálicos constante. El valor de pH tiene que ser inferior al pKa del al menos un grupo ionizable del compuesto anfifílico básico. La solución acuosa ácida se prepara añadiendo al menos un ácido prótico, al menos una sal metálica neutra, y una concentración predeterminada de iones metálicos a una solución acuosa.

10 Preferiblemente, el ácido prótico y la sal metálica neutra tienen el mismo ion metálico. Iones metálicos típicos incluyen, sin limitación, Ca^{2+} , Mg^{2+} , Ba^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Al^{3+} , Mn^{3+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Cu^+ , Ni^{2+} , Sn^{2+} , Na^+ , Li^+ , K^+ y similares. Iones metálicos preferidos incluyen Na^+ , K^+ , Li^+ , Ca^{2+} , Ba^+ , Mg^{2+} y Al^{3+} . Ácidos próticos típicos útiles en los métodos de la presente memoria descriptiva son, por ejemplo, ácidos clorhídricos, ácidos fosfóricos, ácidos sulfúricos, ácidos acéticos, ácidos cítricos, ácidos carbónicos y similares. Sales metálicas neutras típicas útiles en los métodos de la presente memoria descriptiva incluyen, por ejemplo, sales haluro (por ejemplo, cloruro, fluoruro, bromuro, yoduro) de los iones metálicos arriba mencionados. La adición del compuesto anfifílico básico a la solución acuosa ácida da como resultado micelas con un diámetro hidrodinámico fijo preseleccionado.

20 La concentración del compuesto anfifílico en la solución acuosa alcalina o ácida será mayor que la concentración micelar crítica del compuesto anfifílico. Las condiciones que producen micelas de un diámetro hidrodinámico preseleccionado pueden determinarse preparando las micelas en una matriz de valores de pH y concentraciones de sal. Diferentes diámetros hidrodinámicos micelares se obtienen como resultado de la preparación de las micelas en soluciones con valores de pH y concentraciones de sal diferentes. A continuación, se puede preparar una solución que comprende micelas con un diámetro hidrodinámico preseleccionado fijo basándose en la concentración seleccionada del compuesto anfifílico ácido o básico, el pH, y la concentración de iones metálicos.

25 Adicionalmente de lo anterior, los inventores han descubierto inesperadamente que el diámetro hidrodinámico micelar en la solución acuosa ácida o alcalina se mantendrá sustancialmente igual cuando el pH de la solución acuosa ácida o alcalina se neutraliza (es decir, los grupos ionizables en esta memoria existentes en el compuesto anfifílico se neutralizan con relación a los grupos ionizables cargados en el compuesto anfifílico).

30 En particular, se añade una solución acuosa que comprende un sistema tampón y/o al menos un ácido fuerte a la solución acuosa alcalina que comprende las micelas del compuesto anfifílico ácido en una cantidad suficiente para producir una solución acuosa que tiene un pH neutro con relación al pH de la solución acuosa alcalina. El diámetro hidrodinámico micelar en la solución acuosa que tiene el pH relativamente neutro se mantendrá sustancialmente igual al diámetro hidrodinámico micelar en la solución acuosa alcalina.

35 En otra realización, se añade una solución acuosa que comprende un sistema tampón y/o al menos una base fuerte a la solución acuosa ácida que comprende las micelas del compuesto anfifílico básico en una cantidad suficiente para producir una solución acuosa que tiene un pH neutro con relación al pH de la solución acuosa ácida. El diámetro hidrodinámico micelar en la solución acuosa que tiene el pH relativamente neutro se mantendrá sustancialmente igual al diámetro hidrodinámico micelar en la solución acuosa ácida.

40 En la presente memoria descriptiva, los términos pH "básico" o "alcalino" y pH "neutro" son términos relativos. Por ejemplo, cuando la primera solución acuosa tiene un pH básico o alcalino, y la solución acuosa final tiene un pH neutro, el pH neutro es neutro con respecto al pH de la solución básica o alcalina. Dicho de otro modo, el pH de la solución neutra es menor que el pH de la solución alcalina. Más preferiblemente, cuando la primera solución acuosa tiene un pH básico o alcalino, el pH es de aproximadamente 9 a aproximadamente 13, con más preferencia de aproximadamente 10 a aproximadamente 12. Con respecto a la primera solución alcalina, el pH neutro es preferiblemente de aproximadamente 4 a menos de 9, con más preferencia de aproximadamente 6 a menos de 9, con más preferencia todavía de aproximadamente 7 a menos de 9, con más preferencia todavía de aproximadamente 7,4 a aproximadamente 8, y con la máxima preferencia de aproximadamente 7,4 a aproximadamente 7,6.

45 Análogamente, los términos pH "ácido" y pH "neutro" son términos relativos. Por ejemplo, cuando la primera solución acuosa tiene un pH ácido y la solución acuosa final tiene un pH neutro, el pH neutro es neutro con respecto al pH de la solución ácida. Dicho de otro modo, el pH de la solución neutra es mayor que el pH de la solución ácida. Más preferiblemente, cuando la primera solución acuosa tiene un pH ácido, el pH es de aproximadamente 1 a aproximadamente 6, con más preferencia de aproximadamente 3 a aproximadamente 5. Con respecto a la primera solución ácida, el pH neutro es preferiblemente mayor que 6 a aproximadamente 13, con más preferencia de aproximadamente 7 a aproximadamente 9, con más preferencia todavía de aproximadamente 7 a aproximadamente 8, y con la máxima preferencia de aproximadamente 7,4 a aproximadamente 7,6.

50 Cuando el diámetro hidrodinámico micelar en la solución acuosa que tiene el pH relativamente neutro se mantiene "sustancialmente igual" que el diámetro hidrodinámico micelar en la solución acuosa alcalina o ácida, "sustancialmente igual" significa que el diámetro hidrodinámico micelar en la solución relativamente neutra no

cambia en más de 4 nm, con más preferencia no cambia en más de 2 nm, con más preferencia todavía no cambia en más de 1 nm, con más preferencia todavía no cambia en más de 0,5 nm y muy preferiblemente no cambia en absoluto con respecto al diámetro hidrodinámico micelar en la solución alcalina o ácida.

- 5 El sistema tampón puede ser cualquiera conocido en la técnica incluyendo, por ejemplo, tampones de fosfato, tampones de acetato, tampones de citrato, tampones de maleato, tampones de carbonato, tampones de bicarbonato, tampones de tartrato, tampones de trometamina, tampones de trietanolamina, tampones de meglumina y similares. El ácido fuerte puede cualquiera conocido en la técnica incluyendo, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares. La base fuerte puede ser cualquiera conocida en la técnica incluyendo, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares.

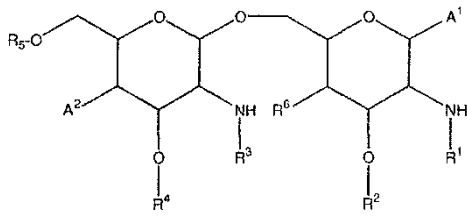
15 El diámetro hidrodinámico micelar de la presente memoria descriptiva puede ser de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 100 nm, con preferencia de aproximadamente 5 nm a aproximadamente 50 nm, con más preferencia de aproximadamente 6 nm a aproximadamente 20 nm, más preferiblemente todavía de aproximadamente 7 nm a aproximadamente 15 nm, y con la máxima preferencia de aproximadamente 7 nm a aproximadamente 9 nm.

20 El diámetro hidrodinámico micelar de la presente memoria descriptiva se refiere preferiblemente a un intervalo de diámetros hidrodinámicos de aproximadamente 5 nm, con preferencia alrededor de 4 nm, con más preferencia aproximadamente 3 nm, con más preferencia de aproximadamente 2 nm o aproximadamente 1 nm. Por ejemplo, con respecto a un intervalo de diámetro hidrodinámico de aproximadamente 2 nm, el diámetro hidrodinámico puede ser de aproximadamente 7 nm a aproximadamente 9 nm. Alternativamente, el diámetro hidrodinámico puede ser de aproximadamente 2 nm a aproximadamente 4 nm; o de aproximadamente 3 nm a aproximadamente 5 nm; o de aproximadamente 4 nm a aproximadamente 6 nm; o de aproximadamente 5 nm a aproximadamente 7 nm; o de aproximadamente 6 nm a aproximadamente 8 nm; o de aproximadamente 8 nm a aproximadamente 10 nm; o de aproximadamente 9 nm a aproximadamente 11 nm; o de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 12 nm; o de aproximadamente 11 nm a aproximadamente 13 nm; o de aproximadamente 12 nm a aproximadamente 14 nm; o de aproximadamente 13 nm a aproximadamente 15 nm; o de aproximadamente 14 nm a aproximadamente 16 nm; o de aproximadamente 15 nm a aproximadamente 17 nm; o de aproximadamente 16 nm a aproximadamente 18 nm; o de aproximadamente 17 nm a aproximadamente 19 nm; o de aproximadamente 18 nm a aproximadamente 20 nm; o de aproximadamente 19 nm a aproximadamente 21 nm; o de aproximadamente 20 nm a aproximadamente 22 nm; o de aproximadamente 21 nm a aproximadamente 23 nm; o de aproximadamente 22 nm a aproximadamente 24 nm; o de aproximadamente 23 nm a aproximadamente 25 nm; o de aproximadamente 24 nm a aproximadamente 26 nm. Dicho de otro modo, el intervalo de 2 nm (o el intervalo de 5 nm o el intervalo de 4 nm o el intervalo de 3 nm o el intervalo de 1 nm) puede ser cualquiera dentro del intervalo de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 100 nm; con preferencia de aproximadamente 5 nm a aproximadamente 50 nm, con más preferencia de aproximadamente 6 nm a aproximadamente 20 nm, con más preferencia todavía de aproximadamente 7 nm a aproximadamente 15 nm, y con la máxima preferencia de aproximadamente 7 nm a aproximadamente 9 nm.

40 El diámetro hidrodinámico micelar significa también que sustancialmente todas las micelas tienen aproximadamente el mismo diámetro hidrodinámico (es decir, o el intervalo de diámetros hidrodinámicos que se ha descrito arriba). "Sustancialmente todas las micelas tienen aproximadamente el mismo diámetro hidrodinámico" significa por lo general que más del 50% de las micelas tienen un diámetro hidrodinámico que cae dentro del intervalo que se ha descrito arriba; preferiblemente más del 60%, 70% u 80% de las micelas tienen un diámetro hidrodinámico que cae dentro del intervalo que se ha descrito arriba; con más preferencia aún, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, o aproximadamente 99% de las micelas tienen un diámetro hidrodinámico que cae dentro del intervalo que se ha descrito arriba; y muy preferiblemente, el 100% de las micelas tienen un diámetro hidrodinámico que cae dentro del intervalo que se ha descrito arriba.

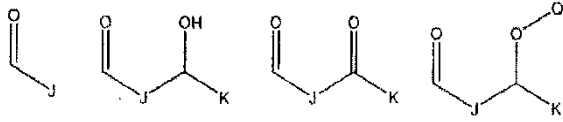
50 Los compuestos anfífilos ácidos o básicos para utilización en los métodos y micelas de la presente memoria descriptiva incluyen cualquier compuesto anfílico ácido o básico conocido en la técnica. Preferiblemente, el compuesto anfílico ácido o básico comprende al menos un grupo ionizable. El al menos un grupo ionizable del compuesto anfílico ácido puede ser, por ejemplo, ácidos fosfóricos, ácidos carboxílicos, ácidos sulfúricos, ácidos sulfónicos, ácidos sulfínicos, tioles, alcoholes, enoles y similares. El al menos un grupo ionizable del compuesto anfílico básico puede ser, por ejemplo, aminas, fosfinas y similares.

60 Ejemplos de compuestos anfífilos ácidos o básicos que comprenden al menos un grupo ionizable incluyen los compuestos descritos en WO 96/39411 y las Patentes U.S. Núms. 5.530.113, 5.681.824, 5.750.664, 5.935.938 y 6.184.366. Estos compuestos se representan por lo general por la Fórmula (A), sus sales farmacéuticamente aceptables, y/o estereoisómeros (con inclusión de enantiómeros y/o diastereoisómeros) de los mismos:

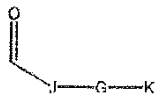
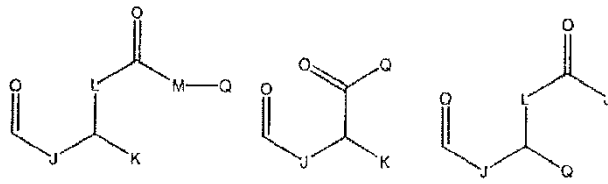


(A)

en donde R¹ se selecciona del grupo constituido por:



5



10 J, K y Q son cada uno independientemente un alquilo C₁₋₁₅ lineal o ramificado;

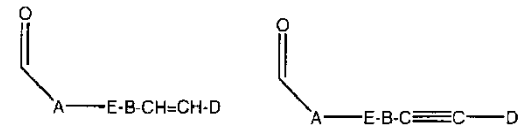
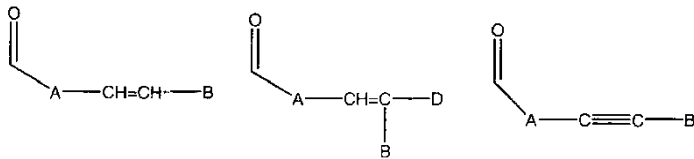
L es O, N o C;

M es O o N;

G es N, O, S, SO o SO₂;

R² es un alquilo C₅₋₁₅ lineal o ramificado;

15 R³ se selecciona del grupo constituido por:

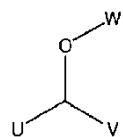


20

E es N, O, S, SO o SO₂;

A, B y D son cada uno independientemente un grupo alquilo C₁₋₁₅ lineal o ramificado;

R⁴ es un grupo alquilo C₄₋₂₀ lineal o ramificado o



25

U y V son cada uno independientemente un grupo alquilo C₂₋₁₅ lineal o ramificado;

W es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado;

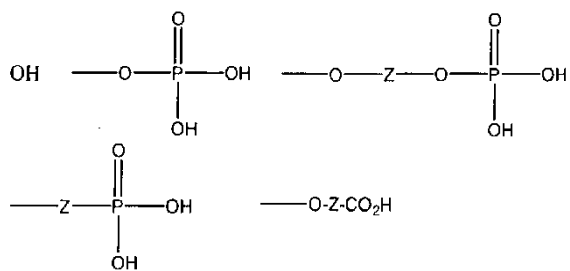
R⁵ es hidrógeno, -J', -J'-OH, -J'-O-K', -J'-O-K'-OH o J'-O-PO(OH)₂;

J 'y K' son cada uno independientemente un grupo alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado;

R⁶ es hidroxilo, halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₅ o un grupo aciloxi C₁₋₅;

5 A¹ y A² se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por:

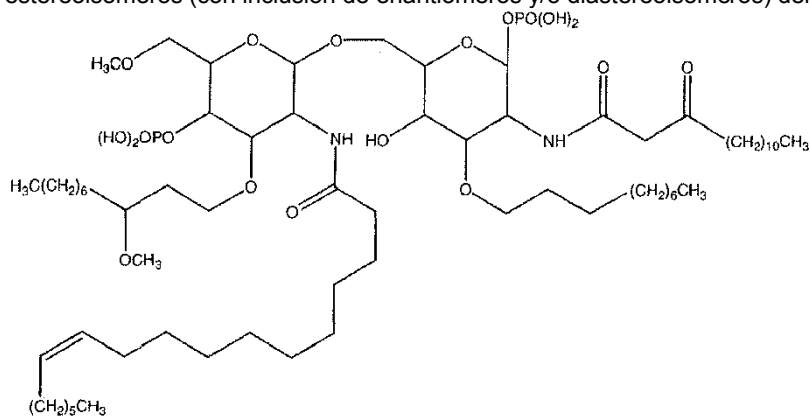
A¹ and A² are each independently selected from the group consisting of:



Z es un grupo alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado.

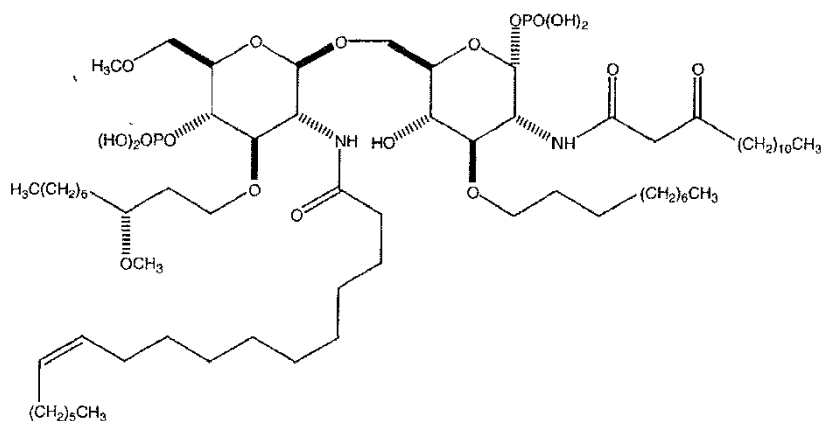
10 El término "alquilo" se refiere a grupos orgánicos alifáticos que pueden ser ramificados o lineales y que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno en cualquier posición a lo largo de la cadena alquílica. El término "sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de compuestos derivados de la combinación del compuesto y un ácido o base orgánicos o inorgánicos. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de lisina, sales de tris, sales de amonio, sales de sodio y similares.

15 Un compuesto preferido de Fórmula (A) es el Compuesto (1), sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y/o estereoisómeros (con inclusión de enantiómeros y/o diastereoisómeros) del mismo:



(1)

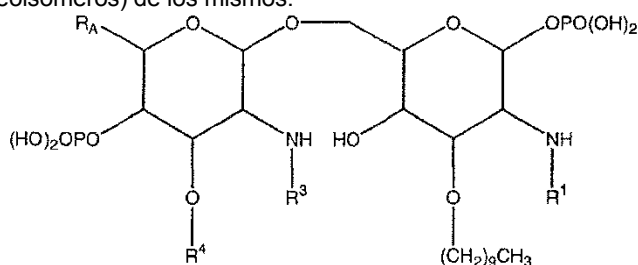
20 En una realización preferida, el Compuesto (1) es el Compuesto (1A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se representa por la fórmula siguiente:



(1A)

Cuando el Compuesto 1A es una sal de sodio (es decir, ambos átomos de hidrógeno en ambos grupos $-OPO(OH)_2$ están sustituidos por sodio), luego el compuesto es E5564.

- 5 Otros compuestos preferidos descritos en WO 96/39411 y en las Patentes U.S. Núms. 5,530,113, 5,681,824, 5,750,664, 5,935,938 y 6,184,366 para utilización en los métodos y micelas de la presente memoria descriptiva incluyen los de Fórmula (B), sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y/o estereoisómeros (con inclusión de enantiómeros y/o diastereoisómeros) de los mismos:



(B)

- 10 en donde R^1 , R^3 y R^4 son como se define a continuación:

#	R^1	R^3	R^4
1	$COCH_2CO(CH_2)_{10}CH_3$	$CO(CH_2)_9CH=CH(CH_2)_5CH_3$	$(CH_2)_2CH(OCH_3)(CH_2)_6CH_3$
2	$COCH_2CO(CH_2)_{10}CH_3$	$CO(CH_2)_9CH=CH(CH_2)_5CH_3$	$(CH_2)_2CH(OH)(CH_2)_6CH_3$
3	$COCH_2CO(CH_2)_{10}CH_3$	$CO(CH_2)_{16}CH_3$	$(CH_2)_2CH(OH)(CH_2)_6CH_3$
4	$COCH_2CHOH(CH_2)_{10}CH_3$	$CO(CH_2)_9CH=CH(CH_2)_5CH_3$	$(CH_2)_2CH(OH)(CH_2)_6CH_3$
5	$COCH_2CO(CH_2)_{10}CH_3$	$CO(CH_2)_9CH=CH(CH_2)_5CH_3$	$(CH_2)_9CH_3$
6	$CO(CH_2)_9CH=CH(CH_2)_5CH_3$	$CO(CH_2)_9CH=CH(CH_2)_5CH_3$	$(CH_2)_2CH(OH)(CH_2)_6CH_3$
7	$CO(CH_2)_{12}CH_3$	$CO(CH_2)_9CH=CH(CH_2)_5CH_3$	$(CH_2)_2CH(OH)(CH_2)_6CH_3$
8	$COCH_2CH(OCH_3)(CH_2)_{10}CH_3$	$CO(CH_2)_9CH=CH(CH_2)_5CH_3$	$(CH_2)_2CH(OCH_3)(CH_2)_6CH_3$
9	$COCH_2CH(OCH_3)(CH_2)_{10}CH_3$	$CO(CH_2)_9CH=CH(CH_2)_5CH_3$	$(CH_2)_2CH(OH)(CH_2)_6CH_3$
10	$COCH_2CH(OH)(CH_2)_{10}CH_3$	$CO(CH_2)_9CH=CH(CH_2)_5CH_3$	$(CH_2)CH(OCH_3)(CH_2)_6CH_3$
11	$COCH_2CO(CH_2)_{10}CH_3$	$CO(CH_2)_9CH=CH(CH_2)_5CH_3$	$(CH_2)_2CH(OCH_3)(CH_2)_6CH_3$

en donde R_A en los Compuestos (1)-(10) es CH_2OCH_3 y R^A en el Compuesto (11) es CH_3 .

- 15 Otros compuestos anfífilos específicos que pueden utilizarse en los métodos y micelas de la presente memoria descriptiva incluyen los descritos en la Patente de Estados Unidos Núm. 5.530.113. Tales compuestos incluyen los siguientes análogos ilustrativos del lípido A: B274, B276, B286, B288, B313, B314, B379, B385, B387, B388, B398, B400, B479, B214, B218, B231, B235, B272, B287, B294, B300, B318, B377, B380, B406, B410, B425, B426, B427, B442, B451, B452, B459, B460, B464, B465, B466, B531, B415, B718, B587, B737, B736, B725, B763, B477, B510 y similares.

20

Métodos para fabricación de los compuestos anteriores se describen en WO 96/39411 y en las Patentes U.S. Núms. 5,530,113, 5,681,824, 5,750,664, 5,935,938 y 6,184,366.

5 Los lipopolisacáridos descritos en WO 96/39411 y en las Patentes U.S. Núms. 5,530,113, 5,681,824, 5,750,664, 5,935,938 y 6,184,366 son útiles para tratar y/o prevenir cualquier trastorno mediado por lipopolisacáridos en un paciente que se encuentra en necesidad de ello, que incluyen, por ejemplo, sepsis, septicemia (v.g., endotoxemia), endotoxemia asociada a bacterias gram negativas (con sus síntomas concomitantes de fiebre, inflamación generalizada, coagulación intravascular diseminada, hipotensión, disfunción renal e insuficiencia renal aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de dificultad respiratoria de los adultos, destrucción hepatocelular y/o insuficiencia cardíaca), y diversas formas de choque séptico (por ejemplo, choque endotóxico). Los lipopolisacáridos descritos en estas patentes y publicaciones son también útiles para tratar o prevenir la respuesta inflamatoria localizada o sistémica a la infección por diferentes tipos de organismos en un paciente que se encuentra en necesidad de ello, con inclusión de bacterias gram negativas, y en enfermedades relacionadas con la translocación de bacterias gram negativas o endotoxinas procedentes del intestino. En conjunto, estos trastornos se conocen como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o SIRS. El término "paciente" incluye animales, con preferencia mamíferos, con más preferencia humanos.

20 Los compuestos descritos en WO 96/39411 y en las Patentes U.S. Núms. 5.530.113, 5.681.824, 5.750.664, 5.935.938 y 6.184.366 se administran en dosificaciones que proporcionan una inhibición adecuada de la activación de lipopolisacáridos de las células diana; por lo general, estas dosis están comprendidas con preferencia entre 0,01 y 50 mg/paciente, con más preferencia, entre 0,05 y 25 mg/paciente y con la máxima preferencia, entre 1 y 12 mg/paciente. Muy preferiblemente, las dosis se administran durante tres a seis días como infusión continua o como dosis intermitente para obtener las concentraciones en plasma deseadas. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico utilizado; la edad, el peso, el estado general de salud y el sexo del paciente de que se trate; el tiempo y la vía de administración; la tasa de excreción; otros productos farmacéuticos que se hayan administrado previamente; y la gravedad de la enfermedad particular que se esté tratando.

30 Las micelas de la presente memoria descriptiva y las soluciones que comprenden las micelas pueden utilizarse para tratar o prevenir cualquier enfermedad o trastorno para cuyo tratamiento o prevención se sabe que son útiles los compuestos anfífilos. Como se ha expuesto arriba, por ejemplo, se sabe que E5564 es útil para tratar la sepsis. En la presente memoria descriptiva, las micelas y las soluciones que comprenden micelas se administran preferiblemente por vía parenteral, aunque pueden utilizarse otras formas de administración (por ejemplo, oral, tópica, transdérmica, ocular). El término parenteral, tal como se utiliza en esta memoria, incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares e intraarteriales con una diversidad de técnicas de infusión. La inyección intraarterial e intravenosa, como se utiliza en esta memoria, incluye la administración a través de catéteres. Para ciertas indicaciones se prefieren métodos de administración que permiten un acceso rápido al tejido u órgano que se esté tratando, tales como inyecciones intravenosas para el tratamiento de la endotoxemia cuando se utiliza E5564.

40 Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden encontrarse en cualquier forma adecuada para el método de administración pretendido. Las soluciones y/o suspensiones acuosas de la memoria descriptiva contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de los mismos. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como sodio-carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilen-sorbitán). La suspensión acuosa puede contener también uno o más conservantes tales como etil de p-hidroxibenzoato de n-propilo.

55 Las composiciones farmacéuticas de la memoria descriptiva se encuentran preferiblemente en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa estéril inyectable. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida utilizando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han arriba mencionado. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión estéril inyectable en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butanodiol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se pueden citar agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Adicionalmente, se pueden emplear convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijo no irritante con inclusión de mono- o diglicéridos sintéticos. Adicionalmente, en la preparación de inyectables pueden utilizarse también ácidos grasos tales como ácido oleico.

65 Formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles isotónicas acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen la

formación isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en envases sellados de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales, y pueden almacenarse en estado deshidratado por congelación (liofilizado) que requiere únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de la utilización. Pueden prepararse soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas a partir de polvos estériles del tipo arriba descrito.

Cuando se utiliza un producto farmacéutico liofilizado, los médicos reconstituyen típicamente la preparación liofilizada en soluciones fisiológicamente aceptables. Es deseable poder almacenar la solución reconstituida sea a la temperatura ambiente o bajo refrigeración. Las preparaciones liofilizadas de las micelas descritas en esta memoria pueden rehidratarse con agua o con una solución acuosa de dextrosa adecuada para administración intravenosa, manteniéndose inalterada la distribución del diámetro hidrodinámico de las micelas. Tales soluciones micelares reconstituidas se pueden almacenar a la temperatura ambiente o a temperaturas refrigeradas sin cambio alguno en el diámetro hidrodinámico micelar.

Ejemplos

Los ejemplos siguientes se dan únicamente para fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1

E5564 es un análogo de lipopolisacárido que comprende dos restos de azúcar y cuatro restos de ácido graso de cadena larga, y tiene un peso molecular de aproximadamente 1.401. Métodos para preparar E5564 se describen en las Patentes U.S. Núms. 5.530.113, 5.681.824, 5.750.664, 5.935.938 y 6.184.366, y en el documento WO 96/39411. Formulaciones del producto farmacéutico E5564 con diámetros hidrodinámicos de micela variables, logradas por control del pH y la concentración de contraiones (por ejemplo, sodio), se produjeron como sigue.

Se disolvió E5564 en una solución de NaOH durante 60 minutos. El pH de la solución de NaOH puede modificarse de 9 a 13 por variación de las concentraciones de NaOH y NaCl, de tal manera que la concentración de Na^+ en cada solución se mantenía constante a 0,01 M. La concentración de Na^+ en la solución puede estar comprendida en el intervalo de aproximadamente 0 a 0,6 M, con preferencia de aproximadamente 0,001 M a aproximadamente 0,6 M. La solución de E5564/NaOH se combinó luego con una solución de tampón de fosfato para producir una solución con un pH de 7,5.

El diámetro hidrodinámico micelar de E5564 era una función monótonamente decreciente del pH en la solución alcalina, como se muestra en la Figura 3, y producía inesperadamente una micela que tenía un diámetro hidrodinámico tan pequeño como 7 nm a 9 nm. Adicionalmente, cuando el pH de la solución alcalina de E5564 se ajustó a pH 7,5 por adición de un tampón de fosfato, el diámetro hidrodinámico micelar se mantenía inesperadamente igual (es decir, 7 nm a 9 nm), como se muestra en la Figura 4. El diámetro hidrodinámico de las micelas formadas era estable (es decir, fijo) en condiciones útiles para la fabricación y utilización de productos farmacéuticos. Las preparaciones farmacéuticas se envasan a menudo en viales en forma líquida o liofilizada. Las micelas de diámetros hidrodinámicos fijos, preparadas como se describe en esta memoria, eran estables en forma líquida o liofilizada.

Ejemplo 2

Se liofilizaron micelas de E5564 que tenían un diámetro hidrodinámico de 7 nm a 9 nm (Tabla 1) preparadas como se ha descrito arriba. Después de la liofilización, las micelas se reconstituyeron con agua y se diluyeron en una solución acuosa de dextrosa (Tabla 2). El diámetro hidrodinámico micelar de E5564 en las soluciones reconstituidas se mantenía entre 7 nm y 9 nm en las soluciones fisiológicamente aceptables reconstituidas en diversas condiciones. El diámetro hidrodinámico micelar de E5564 era estable cuando se reconstituyó en agua durante 24 horas a 25°C o 72 horas a una temperatura de 2 a 8°C. El diámetro hidrodinámico micelar de E5564 se mantenía inalterado después de mezclado con una solución acuosa de dextrosa al 5% mantenida a pH 7,4 y almacenamiento durante 24 horas a 25°C o 72 horas a 2 a 8°C (Tabla 2). El diámetro hidrodinámico micelar de E5564 era estable como producto farmacéutico almacenado en estado liofilizado a 25°C bajo una humedad relativa de 60%, o bajo refrigeración (Tabla 3). Adicionalmente, el diámetro hidrodinámico micelar de E5564, en micelas preparadas según los métodos anteriores, era estable en condiciones de administración simuladas utilizando equipo de infusión representativo (Tabla 4).

Tabla 1: Datos de Diámetro Hidrodinámico Micelar para las Soluciones de E5564 antes de la Liofilización

Muestra	Diámetro hidrodinámico (nm)
1	7,6 nm
2	7,4 nm
3	7,9 nm

5 **Tabla 2:** Diámetro Hidrodinámico Micelar de E5564 después de Almacenamiento de las Soluciones Reconstituidas y Mezcladas

Muestra	Diámetro Hidrodinámico (nm)
<i>Inmediatamente después de la reconstitución (0,5 mg/ml)</i>	
Muestra-1	8,6
Muestra-2	7,7
Muestra-3	6,9
<i>Almacenamiento durante 24 horas a 25°C</i>	
Muestra-1	8,2
<i>Almacenamiento durante 72 horas a 2-8°C</i>	
Muestra-1	8,3
<i>Inmediatamente después de mezcla con solución de dextrosa al 5% (0,14 mg/ml)</i>	
Muestra-1	7,7
Muestra-2	6,8
<i>Almacenamiento durante 24 horas a 25°C</i>	
Muestra-1	8,1
<i>Almacenamiento durante 72 horas a 2-8°C</i>	
Muestra-1	7,7

Tabla 3: Diámetro Hidrodinámico Micelar de E5564 en la Solución Reconstituida después del Almacenamiento del Producto Farmacéutico Liofilizado

Muestra	Diámetro Hidrodinámico (nm)
<i>Inicial</i>	
Muestra-1	8,6
Muestra-2	7,7
Muestra-3	6,9
<i>6 meses a 2-8°C</i>	
Muestra-1	7,5
<i>6 meses a 25°C/60% HR</i>	
Muestra-1	7,3
Muestra-2	7,2

10 **Tabla 4:** Diámetro Hidrodinámico Micelar de E5564 antes y después de una Infusión I.V. Simulada utilizando Equipo de Administración

Condiciones de Administración	Diámetro Hidrodinámico Micelar Medio (nm) por DLS
0,5 mg/ml - control	7,5
0,5 mg/ml - 1,4 ml/h - 30 minutos	7,5
0,14 mg/ml - control	7,7
0,14 mg/ml - 5,0 ml/h - 30 minutos	8,7

15 Las condiciones siguientes se aplican a los datos de la Tabla 4: Equipo de extensión Microbore 60" con recorrido de fluido libre de PVC, No. V6212 (McGraw, Inc.); jeringuilla de 3 cc con Luer Lok, No. 309585 (Becton Dickenson); Sitio de inyección con Luer Lok, No. 2N1199 (Baxter), Aguja, 20G 1, No. 305175 (Becton Dickenson), Catéter I.V., JELCO, No. 4050 (Johnson & Johnson Medical Inc.) "DLS" se refiere a Dispersión Dinámica de la Luz.

Ejemplo 3

20 El diámetro hidrodinámico de las micelas formadas utilizando los métodos anteriores se desestabilizó por adición de sal. La Figura 2 muestra el aumento en el diámetro hidrodinámico micelar (medido por aumento de la intensidad de dispersión de la luz, R90) con adición de NaCl. El diámetro hidrodinámico micelar de E5564 se mantenía inalterado durante 24 horas después de la adición de NaCl 0,01 M. Se observaron cambios en el diámetro hidrodinámico micelar después de 24 horas con la adición de NaCl 0,03 M o mayor. Sin embargo, se añadió hasta NaCl 0,07 M sin
25 cambio inmediatamente apreciable alguno en el diámetro hidrodinámico micelar. Por tanto, pueden añadirse concentraciones mayores de sal si el tiempo de estabilidad requerido es inferior a 24 horas.

Ejemplo 4

5 Se disolvió E5564 en una solución acuosa de hidróxido de sodio hasta un pH de 10,1 para formar una micela de E5564 con un diámetro hidrodinámico de 7 nm. Esta solución se combinó luego con una solución tampón de fosfato que contenía lactosa para producir un pH de la solución de 7-8. El diámetro hidrodinámico micelar de E5564 en esta solución tampón de fosfato era 7 nm. Esta solución se filtró luego a través de un filtro de 0,2 μm para hacer la solución estéril de la manera convencional para la fabricación farmacéutica. La solución estéril se llenó a continuación en viales y se liofilizó. El diámetro hidrodinámico de las micelas era estable después de la liofilización. El producto liofilizado se rehidrató con agua y el diámetro hidrodinámico micelar de E5564 era 7 nm.

10

REIVINDICACIONES

1. El método para preparación de micelas que comprende un compuesto de Fórmula (A), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo; en donde el método comprende:

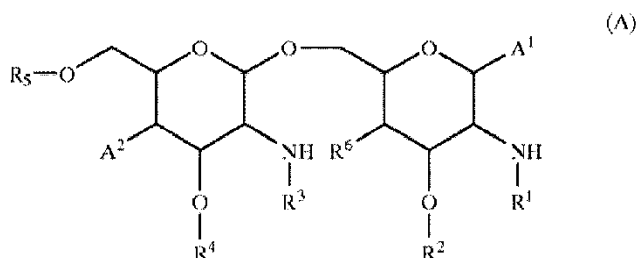
5 añadir una cantidad del compuesto de Fórmula (A), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o un estereoisómero del mismo a una primera solución acuosa alcalina que tiene un pH de 10 a 12, que comprende al menos una sal metálica básica, al menos una sal metálica neutra, y una concentración predeterminada de ion metálico,

10 en donde la concentración del compuesto de Fórmula (A) en la primera solución acuosa es mayor que la concentración micelar crítica, y

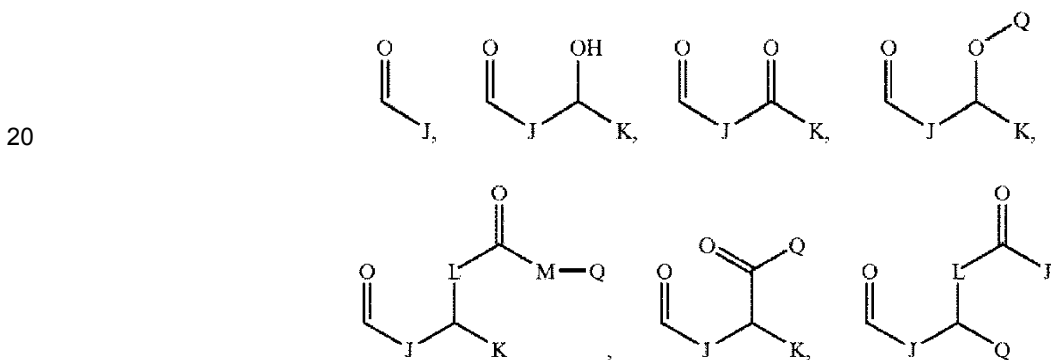
en donde el pH de la primera solución acuosa alcalina es mayor que el pKa del al menos un grupo ionizable del compuesto de Fórmula (A);

con lo cual

15 se forma una segunda solución acuosa alcalina que comprende micelas del compuesto de Fórmula (A), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo con un diámetro hidrodinámico preseleccionado, en donde el compuesto de Fórmula (A) es:



en donde R¹ se selecciona del grupo constituido por:



y



J, K y Q son cada uno independientemente un alquilo C₁₋₁₅ lineal o ramificado;

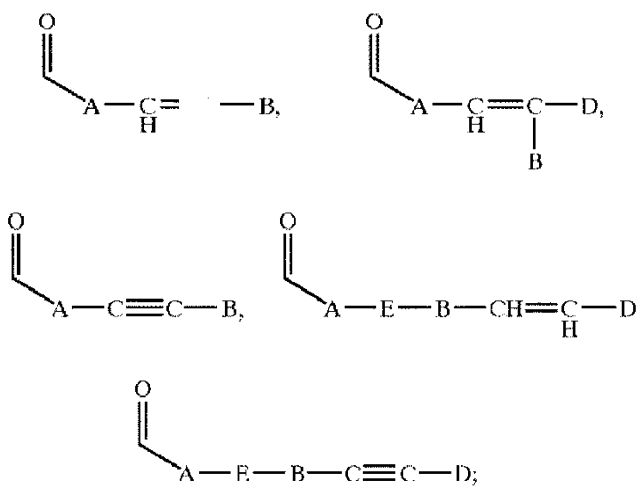
L es O, N o C;

M es O o N;

G es N, O, S, SO o SO₂;

30 R² es un alquilo C₅₋₁₅ lineal o ramificado;

R³ se selecciona del grupo constituido por:

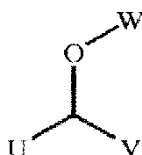


5 y

E es N, O, S, SO o SO₂;

A, B y D son cada uno independientemente un grupo alquilo C₁₋₁₅ lineal o ramificado;

R⁴ es un grupo alquilo C₄₋₂₀ lineal o ramificado o



10

U y V son cada uno independientemente un grupo alquilo C₂₋₁₅ lineal o ramificado;

W es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado;

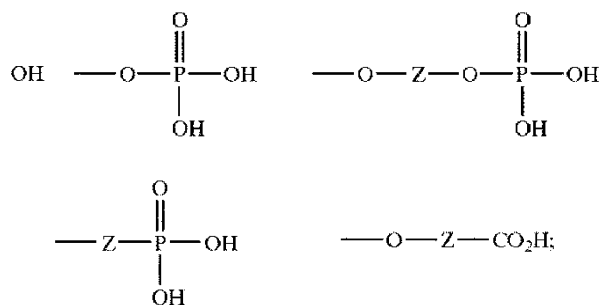
R⁵ es hidrógeno, -J', -J'-OH, -J'-O-K', -J'-O-K'-OH o J'-O-PO(OH)₂;

J' y K' son cada uno independientemente un grupo alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado;

15

R⁶ es hidroxilo, halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₅ o un grupo aciloxi C₁₋₅;

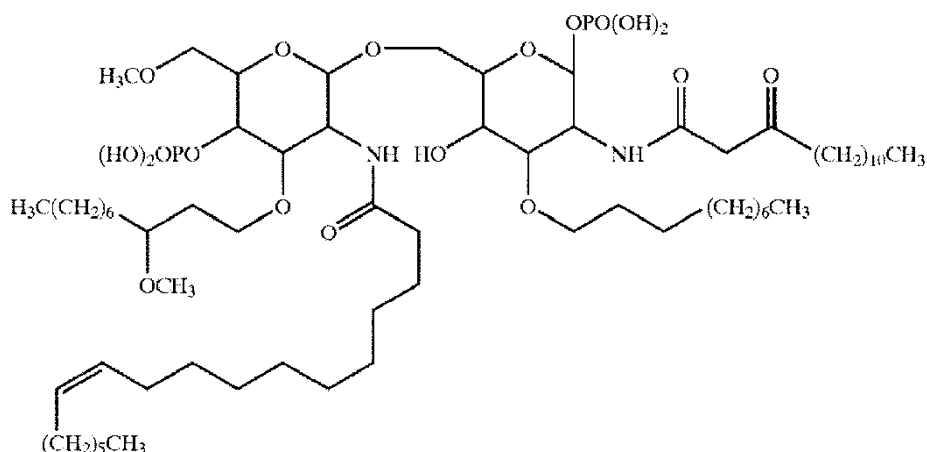
A¹ y A² se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por:



20

Z es un grupo alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado.

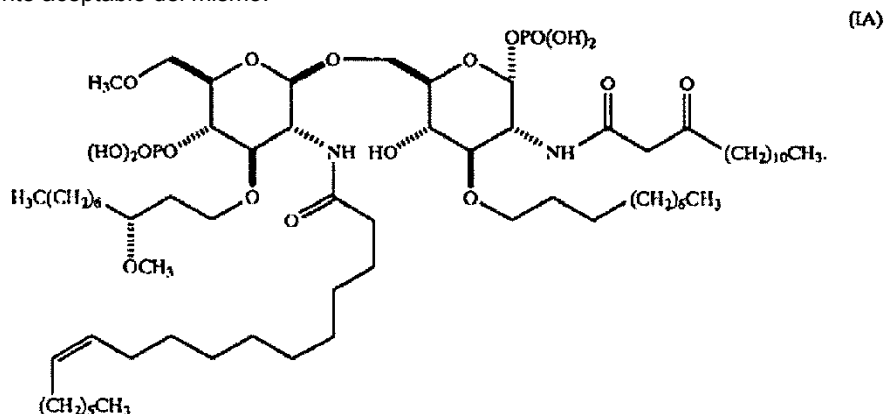
25 2. El método de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula (A) es el Compuesto (1), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/o un estereoisómero del mismo; en donde el compuesto (1) es:



3. El método de la reivindicación 1 ó 2, que comprende adicionalmente:

5 añadir la segunda solución acuosa alcalina a una tercera solución acuosa que comprende un sistema tampón o al menos un ácido fuerte; formando de este modo una cuarta solución acuosa que tiene un pH neutro con respecto al pH de la segunda solución acuosa alcalina, en donde la cuarta solución acuosa comprende micelas que tienen un diámetro hidrodinámico preseleccionado que es sustancialmente igual que el diámetro hidrodinámico preseleccionado de las micelas en la segunda solución acuosa alcalina.

10 4. El método de la reivindicación 2, en donde el Compuesto (1) es el Compuesto (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



15 5. El método de la reivindicación 1, en donde el ion metálico es al menos un ion metálico seleccionado del grupo constituido por Ca^{2+} , Mg^{2+} , Ba^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Al^{3+} , Mn^{3+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Cu^{+} , Ni^{2+} , Sn^{2+} , Na^{+} , Li^{+} y K^{+} ; en particular en donde el ion metálico es al menos un ion metálico seleccionado del grupo constituido por Na^{+} , K^{+} , Li^{+} , Ca^{2+} , Ba^{2+} , Mg^{2+} y Al^{3+} .

20 6. El método de la reivindicación 2, en donde el pH de la segunda solución acuosa alcalina es de 10 a 12; en donde la sal metálica básica es NaOH; en donde la sal metálica neutra es NaCl; en donde el ion metálico es Na^{+} en una concentración de 0,001 M a 0,01 M; y en donde el diámetro hidrodinámico preseleccionado es de 5 nm a 20 nm.

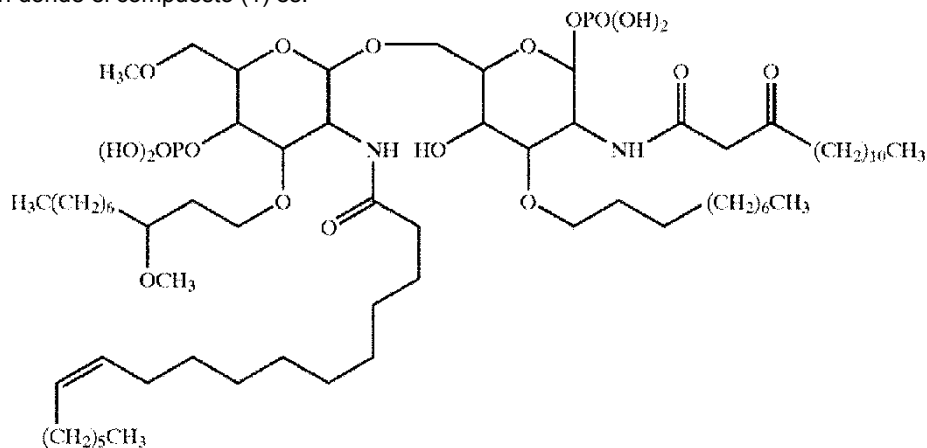
25 7. El método de la reivindicación 3, en donde el pH de la cuarta solución acuosa es de 4 a menos de 9; y en donde el diámetro hidrodinámico preseleccionado es de 5 nm a 20 nm; en particular en donde el pH de la cuarta solución acuosa es de 7 a 8; y en donde el diámetro hidrodinámico preseleccionado es de 7 nm a 9 nm.

30 8. El método de la reivindicación 3, en donde el sistema tampón es un sistema tampón de fosfato, un sistema tampón de acetato, un sistema tampón de citrato, un sistema tampón de maleato, un sistema tampón de carbonato, un sistema tampón de bicarbonato, un sistema tampón de tartrato, un sistema tampón de trometamina, un sistema tampón de trietanolamina o un sistema tampón de meglumina; y en donde el ácido fuerte es uno de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico.

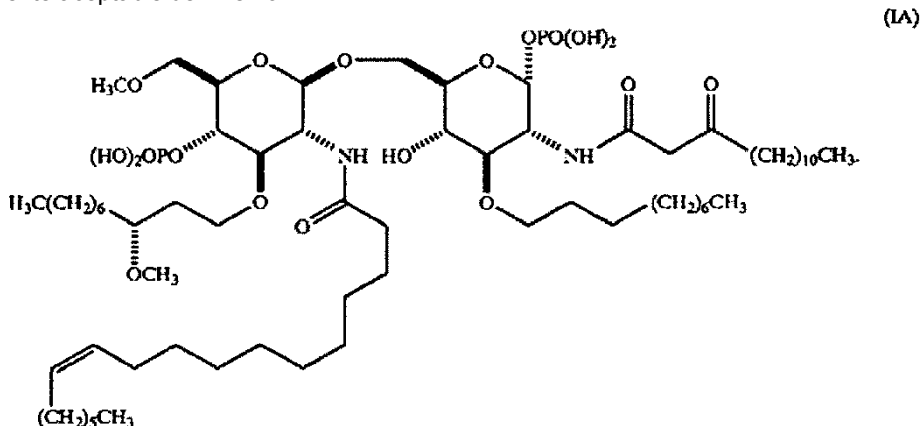
9. El método de la reivindicación 3, que comprende adicionalmente liofilizar la cuarta solución acuosa.

10. El método de la reivindicación 4, en donde ambos átomos de hidrógeno en ambos grupos $-OPO(OH)_2$ en el Compuesto (IA) están reemplazados por sodio.

5 11. Una micela producida por el método de cualquiera de las reivindicaciones 3 ó 7-10, que comprende el Compuesto (1), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o un estereoisómero del mismo, en donde la micela tiene un diámetro hidrodinámico estable después de la liofilización de 7 nm a 9 nm, o de 8 nm a 10 nm o de 9 nm a 11 nm; en donde el compuesto (1) es:



10 12. La micela de la reivindicación 11, en donde el Compuesto (1) es el compuesto (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



15 13. La micela de una cualquiera de las reivindicaciones 11-12, en donde el diámetro hidrodinámico estable no cambia sustancialmente en más de 2 nm, en particular más de 1 nm, y en particular más de 0,5 nm.

14. La micela de una cualquiera de las reivindicaciones 11-12, en donde el diámetro hidrodinámico micelar se encuentra en forma líquida o liofilizada.

20 15. La micela de una cualquiera de las reivindicaciones 11-12, que tiene un diámetro hidrodinámico de 7 nm a 9 nm.

16. Una solución acuosa que comprende la micela de una cualquiera de las reivindicaciones 11-15.

25 17. Una micela según una cualquiera de las reivindicaciones 11-15 o una solución acuosa según la reivindicación 16 para utilización en un método de suministro de una micela o una solución acuosa que comprende una micela a un paciente, que comprende administrar por vía intravenosa dicha micela o dicha solución acuosa al paciente.

30 18. Una micela según una cualquiera de las reivindicaciones 11-15 o una solución acuosa según la reivindicación 16 para utilización en un método para tratamiento de la sepsis en un paciente que se encuentra en necesidad de ello, que comprende administrar por vía intravenosa una cantidad eficaz de dicha micela o de dicha solución acuosa al paciente

35

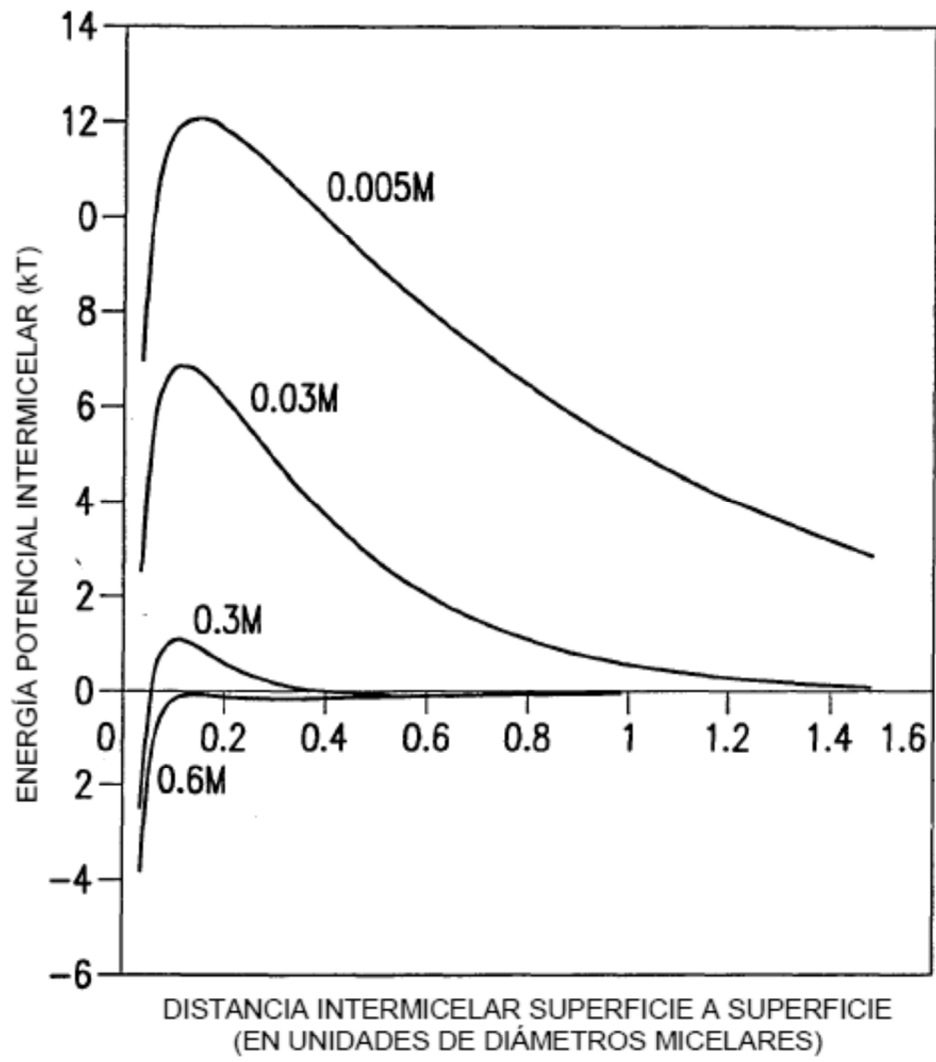


FIG.1

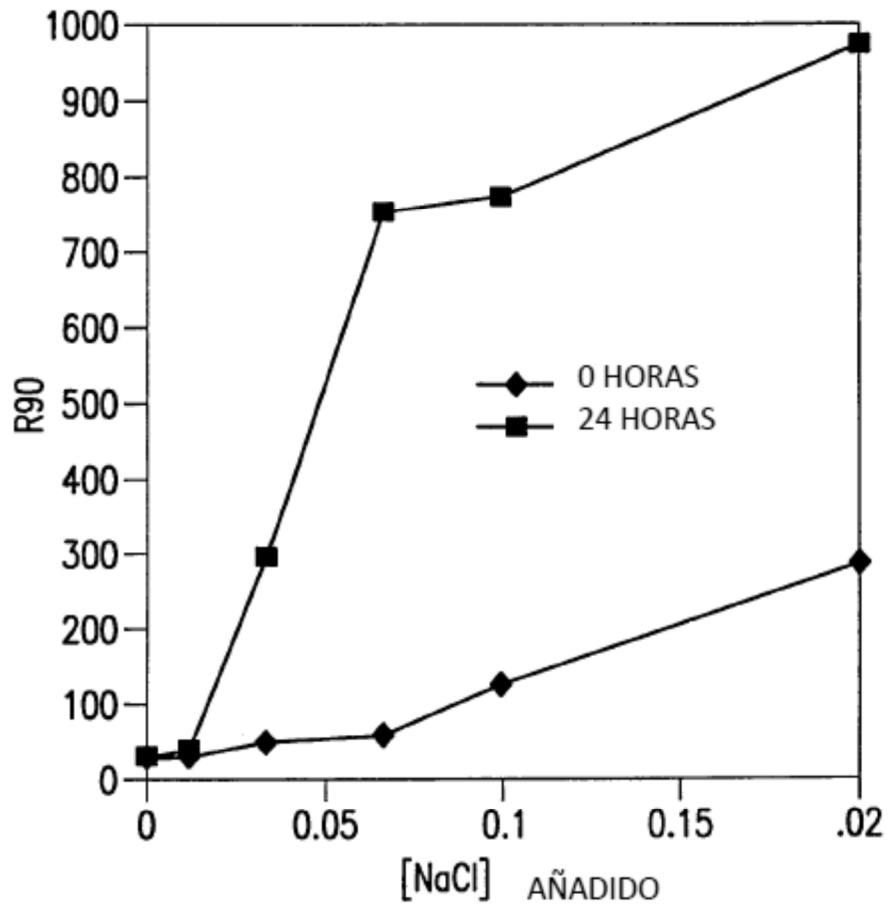


FIG.2

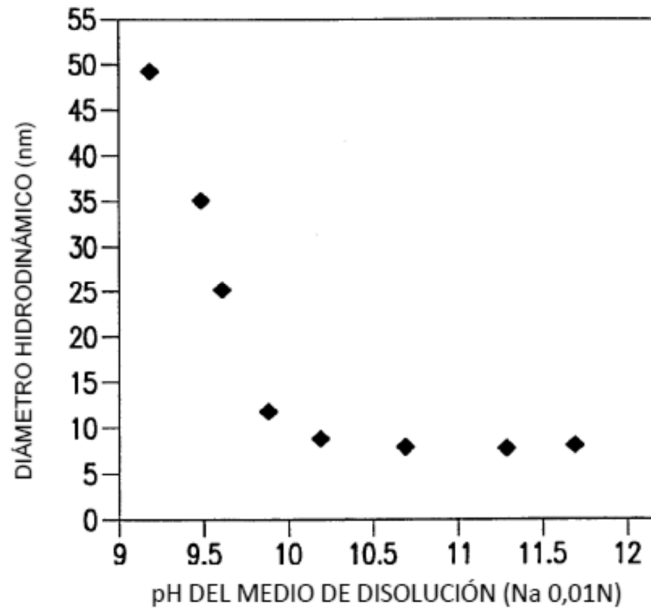


FIG.3

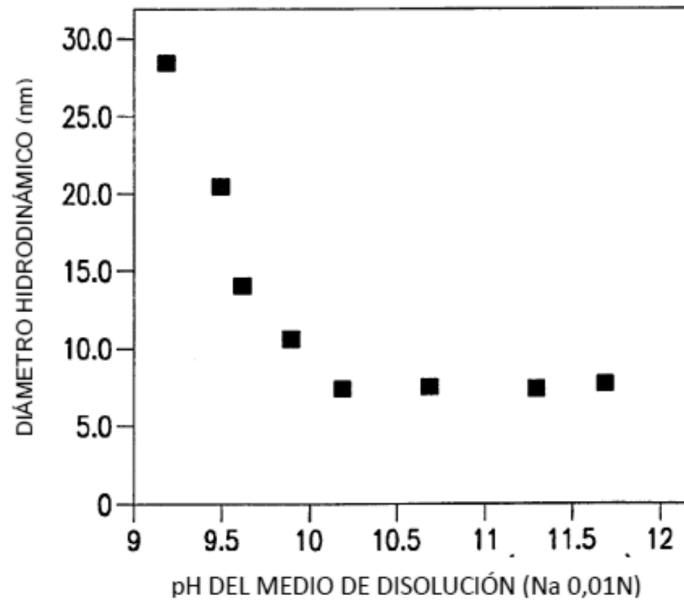


FIG.4