

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 499**

51 Int. Cl.:

A61K 38/03 (2006.01)

A61K 38/13 (2006.01)

A61K 31/355 (2006.01)

A61P 1/02 (2006.01)

A61K 47/34 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.12.2013 PCT/GB2013/053283**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.06.2014 WO14091239**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2013 E 13808188 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.02.2019 EP 2931299**

54 Título: **Novedosas formulaciones farmacéuticas y su uso en el tratamiento de la enfermedad periodontal**

30 Prioridad:

13.12.2012 GB 201222455

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

02.07.2019

73 Titular/es:

**PERIOC LTD (100.0%)
Bridge End Orchard, 35 Bridge Street, Saffron
Walden
Essex CB10 1BT, GB**

72 Inventor/es:

**KISSEL, THOMAS y
MAK, CHING PONG**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 718 499 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

Novedosas formulaciones farmacéuticas y su uso en el tratamiento de la enfermedad periodontal.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo tratamiento de la enfermedad periodontal mediante la administración de una formulación tópica adecuada de un inhibidor de ciclofilina en las bolsas gingivales. El método incluye una nueva formulación in situ y el uso de compuestos. Además, se describe una microformulación o nanoformulación de micro o nanopartículas estabilizadas. Las nuevas nanopartículas pueden usarse, además, en el tratamiento de la enfermedad periodontal. La formulación puede ser un sistema de formación in situ que se aplica como un líquido, pero forma un gel en condiciones fisiológicas.

15 Antecedentes de la invención

Las enfermedades periodontales varían desde una simple inflamación de las encías hasta una enfermedad grave que produce un daño importante en los tejidos blandos y en los huesos que rodean y soportan los dientes, lo que finalmente provoca la pérdida de dientes. Las enfermedades tienen como causa la colonización bacteriana de la superficie del diente, seguida inicialmente por una respuesta del sistema inmunitario innato y se manifiesta como una inflamación de las encías (gingivitis). Esta inflamación de las encías después se convierte en periodontitis, en la cual las encías se separan de los dientes y forman bolsas en las que la infección prospera.

La respuesta inmune innata es seguida por una respuesta inmune adaptativa, en la cual las células presentadoras de antígenos (principalmente células dendríticas) se acumulan en la encía y orquestan una respuesta de células T que a su vez activa las células B para producir anticuerpos específicos. Se demostró que las células T CD4+ son la población predominante en la periodontitis adulta y, a través del reclutamiento y la activación de los osteoclastos funcionan como una fuente importante de pérdida ósea. Así, la enfermedad periodontal, mientras que inicialmente se desencadena por una infección, es esencialmente una inmunopatología, en la cual es la respuesta inmune que sigue a la infección la responsable del daño al tejido y al hueso.

Actualmente, el tratamiento de las enfermedades periodontales consiste principalmente en eliminar la infección, principalmente mediante la eliminación mecánica de la placa mediante escamación, desbridamiento y alisado de la raíz. El tratamiento mecánico puede apoyarse con medidas antimicrobianas, tales como enjuagues bucales o geles aplicados localmente que contengan un antiséptico como la clorhexidina. Los antibióticos de tetraciclina (doxiciclina, minociclina) también se usan para combatir la infección, ya sea en forma de preparaciones aplicadas localmente o en forma de tabletas. Las tetraciclinas actúan no solo como antimicrobianos sino que, además, tienen propiedades antiinflamatorias, que se conocen poco. Se demostró que tanto la minociclina como la doxiciclina inhiben la liberación y la actividad de las metalo proteinasas de la matriz (MMP), un gran grupo de enzimas que pueden liberarse de una variedad de células y son las principales culpables de la degradación de tejidos, cartílagos y huesos en muchas enfermedades inflamatorias crónicas, que incluyen la periodontitis.

Actualmente no hay un tratamiento dirigido a los eventos de la respuesta inflamatoria de manera integral, en particular a sus manifestaciones crónicas, de manera que detenga o revierta el proceso destructivo del tejido y el hueso. Las composiciones de fármacos objeto de esta invención representan un tratamiento de este tipo.

45 Función de la ciclofilina en el proceso inflamatorio

La ciclofilina se descubrió por primera vez como una proteína de unión de la ciclosporina inmunosupresora, que normalmente reside en las células. El redescubrimiento de la ciclofilina como peptidil-proilil cis-trans isomerasa (PPIase) se informó varios años más tarde. La exposición de las células a estímulos inflamatorios tales como los componentes de la pared celular bacteriana (por ejemplo, lipopolisacárido, LPS) provoca que la ciclofilina se secrete de las células al espacio extracelular donde actúa como un quimioatrayente para los leucocitos inflamatorios. La quimiotaxis de los leucocitos se media por una glicoproteína de membrana ampliamente expresada llamada CD147 o EMMPRIN (inductora de metalo proteinasa de la matriz extracelular) debido a su capacidad para inducir la producción y liberación de MMP de estas células. Tanto la liberación de MMP como la quimiotaxis de leucocitos se desencadenan por la interacción entre CD147 y la ciclofilina, que se produce a través del sitio catalítico de la PPIasa que es, además, el sitio de unión a la ciclosporina. La ciclosporina y otros compuestos que inhiben la actividad catalítica PPIasa de la ciclofilina por lo tanto bloquean varios eventos clave implicados en el proceso destructivo de los huesos y tejidos de la enfermedad periodontal:

- (1) Inhiben la infiltración de leucocitos inflamatorios
- (2) inhiben la formación de células plasmáticas secretoras de anticuerpos residentes en la encía
- (3) Evitan la producción y liberación de metaloproteinasa de la matriz.

Los inhibidores de la ciclofilina por lo tanto representan una nueva modalidad para tratar los mecanismos subyacentes que causan la inmunopatología de la enfermedad periodontal.

65 La ciclosporina, cuando se administra por vía subcutánea, tiene un efecto positivo en la formación del nuevo hueso alveolar (Toxicologic Pathology, vol. 34(6), 2006, (Cetinkaya, Burcu Ozkan y otros), "The effect of cyclosporin A on alveolar

bone in rats subjected to experimental periodontal disease", páginas 716-722). La ciclosporina se administra como una inyección subcutánea. El efecto sobre el crecimiento óseo solo puede verse con un tratamiento sistémico. La referencia no describe formulaciones para aplicaciones tópicas en la bolsa gingival inflamada para actuar como un agente antiinflamatorio localizado.

5 Se conoce que la inducción de sobrecrecimiento gingival es un importante efecto no deseado de la ciclosporina sistémica en pacientes trasplantados (Journal of Periodontology, vol. 82(10), 2011, (Becerik, Sema y otros), "Gingival crevicular fluid osteocalcin, N-terminal telopeptides, and calprotectin levels in cyclosporin A-induced gingival overgrowth", páginas 1490-1497). El efecto secundario de sobrecrecimiento gingival no es exclusivo de la ciclosporina, otras clases de compuestos asociados con la hiperplasia gingival son anticonvulsivos y bloqueadores de los canales de calcio, ninguno de los cuales tiene actividad antiinflamatoria. La hiperplasia gingival asociada con todos estos medicamentos consiste en un depósito en exceso de matriz extracelular y es fundamentalmente diferente del tejido fisiológico, que consiste principalmente en células (por ejemplo, Kataoka y otros, "Drug-induced gingival overgrowth--a review", Biol Pharm Bull. 2005 Oct; 28(10):1817-21).

15 El efecto secundario no deseado del tratamiento sistémico puede superarse mediante el uso de formulaciones tópicas localizadas. La inflamación gingival en curso, como se observa en la periodontitis, es un requisito previo para la aparición del sobrecrecimiento gingival. Podría esperarse que los agentes que inhiben los procesos inflamatorios de la periodontitis antagonicen el crecimiento excesivo de la encía (Subramani y otros, "The possible potential therapeutic targets for drug induced gingival overgrowth", Mediators Inflamm. 2013). Se demostró que el sobrecrecimiento gingival inducido por la ciclosporina se correlaciona con un cierto umbral en los niveles en sangre de la ciclosporina (Webb y otros, "Correlation between finger-prick and venous cyclosporin levels: association with gingival overgrowth and hypertrichosis", Pediatr Nephrol. 2007 Dic;22(12):2111; Thomas y otros, "Risk factors in the development of cyclosporine-induced gingival overgrowth", Transplantation. 2000 Feb 27;69(4):522-6). Sin embargo, los tratamientos tópicos descritos en la presente descripción retardarán y/o detendrán la fisiopatología de la inflamación crónica que debe preceder al proceso de curación fisiológica, sin causar los efectos secundarios inducidos por el tratamiento sistémico. Es el inicio del proceso de curación fisiológica, que inicia el recrecimiento del tejido fisiológico, y el tejido que se forma mediante la curación natural es fundamentalmente diferente del sobrecrecimiento inducido por la ciclosporina y otras clases de fármacos.

20 El documento núm. DE 102008062373 describe el uso de compuestos conocidos por inducir la hipertrofia gingival para llenar los vacíos interdetales creados por la erosión tisular en la periodontitis. No hay evidencia de administración tópica de ninguno de los compuestos mencionados en la presente descripción, ni hay evidencia de actividad antiinflamatoria localizada.

25 El documento núm. JPH0597697 describe la provisión de un agente regenerador de hueso alveolar que contiene ciclosporina A. El documento enumera una larga lista de posibles compuestos, incluidos muchos que no tienen ninguna actividad antiinflamatoria. No hay evidencia de administración tópica de ciclosporina A, ni hay evidencia de actividad antiinflamatoria localizada.

30 El documento núm. WO 03/033010 menciona la enfermedad periodontal como una condición en una lista exhaustiva de enfermedades inflamatorias y autoinmunes que pueden tratarse con los compuestos del documento núm. WO 03/033010. Esta referencia no revela ninguna evidencia que respalde la afirmación de que la enfermedad periodontal podría tratarse con ciclosporinas. Se proporciona evidencia de la inhibición del factor nuclear de las células T activadas (NFAT), que es relevante para la inmunosupresión y para el uso de compuestos inhibidores en el trasplante. Además, el documento núm. 35 WO 03/033010 describe la actividad de los compuestos en sistemas de prueba tales como la reacción de linfocitos mixtos, el ensayo de células formadoras de placa (prueba de Mishell-Dutton) o la hipersensibilidad de tipo retardado. Todos estos sistemas de prueba detectan la actividad inhibitoria de los compuestos en las células T (es decir, la actividad inmunosupresora). Como se describió anteriormente, la función de la ciclofilina en el proceso inflamatorio de la periodontitis es fundamentalmente diferente del de la inmunosupresión.

40 La diferencia entre la actividad inmunosupresora y antiinflamatoria se ilustra mejor por el hecho de que el conocido compuesto FK506 (Tacrolimus), es un inmunosupresor que actúa por un mecanismo idéntico al de la ciclosporina pero no se conoce que tenga actividad antiinflamatoria.(ver, por ejemplo, Mattila y otros, "The actions of cyclosporin A and FK506 suggest a novel step in the activation of T lymphocytes", EMBO J. 1990 Dic;9(13):4425-33; Liu J y otros, 45 "Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes", Cell. 1991 Agosto 23;66(4):807-15).

50 el documento núm. WO 03/033010 A enseña que los compuestos pueden administrarse por inyección parenteral en forma de formas de dosificación líquidas, administrarse por vía oral (oralmente) en forma de formas de dosificación sólidas, o administrarse por vía tópica al pulmón, el ojo o la vagina. Sin embargo, el documento no contiene evidencia de administración tópica de ciclosporina A, ni hay evidencia de actividad antiinflamatoria localizada.

El documento núm. WO2009/083155 describe el uso de ciclosporinas para tratar la enfermedad periodontal.

60 El documento núm. DE 19932157A1 (Pharmasol GMBH) describe micropartículas de ciclosporina usadas como formulaciones ingeribles o inyectables.

Der Pharmacia Sinica, 2011, 2 (2): 152- 168 (disponible en Pelagia Research Library) es una revisión sobre la hidroxipropilmetilcelulosa en la administración de fármacos.

5 Arch Pharm Res vo130, núm. 3, 381-386, 2007 describe una película de polímero mucoadhesivo compuesta de carbopol, poloxámero e hidroxipropilmetilcelulosa.

El documento núm. EP0712631 (BIOGAL GYOGYSZERGYAR) enseña una composición en emulsión que contiene TPGS y ciclosporina.

10 Resumen de la invención

De acuerdo con un aspecto de la descripción, los inhibidores de ciclofilina seleccionados de ciclosporinas, sanglifehrinas o cicloundecanopsipéptidos pueden usarse para tratar la periodontitis. De acuerdo con otro aspecto, los inhibidores de ciclofilina pueden aplicarse localmente en la bolsa gingival. De acuerdo con otro aspecto, los inhibidores de la ciclofilina pueden aplicarse como micro o nanoformulaciones. De acuerdo con otro aspecto, la micro o nanoformulación es mucoadhesiva. De acuerdo con otro aspecto, la micro o nanoformulación permite que los inhibidores de ciclofilina muestren actividad durante un período de varios días o semanas. Las nano composiciones pueden formularse con surfactantes no iónicos, por ejemplo TPGS y/o poloxámero 407. La composición puede aplicarse como líquidos, y que forman geles in situ. El sistema de formación in situ puede ser una suspensión de nanopartículas de ciclosporina que se aplica en bolsas gingivales inflamadas como un líquido, donde se forma un gel al exponerse a condiciones fisiológicas. Los sistemas de formación in situ permiten mantener la actividad de la ciclosporina durante un período de varios días o semanas. La naturaleza de acción prolongada de la composición significa que el tratamiento solo debe aplicarse una o dos veces para que sea efectivo.

25 Figuras

La Figura 1 muestra la formulación y la estabilidad de una formulación del ingrediente farmacéutico activo (API) ciclosporina (5 %) con 1 % de TPGS en agua. La formulación es estable después de 8 semanas a 2-8 °C, y muestra solo una cantidad limitada de agregación a 25 °C.

30 La Figura 2 muestra la formulación y estabilidad de una formulación del ingrediente farmacéutico activo (API) ciclosporina (5 %) con 1 % de TPGS y 1 % de Poloxámero 407 en agua. La formulación es estable después de 8 semanas a 2-8 °C. La cantidad de agregación a 25 °C se reduce por la presencia del poloxámero.

La Figura 3 muestra la formulación y la estabilidad de una formulación del ingrediente farmacéutico activo (API) ciclosporina (5 %) con 0,8 % de glicocolato de sodio y 2 % de Poloxámero 407 en agua. La formulación es estable después de 8 semanas a 2-8 °C. La cantidad de agregación a 25 °C es sustancial. El glicocolato de sodio no parece conferir estabilidad a largo plazo al mismo nivel que el TPGS.

La Figura 4 muestra la formulación y estabilidad de una formulación del ingrediente farmacéutico activo (API) ciclosporina (5 %) con 0.02 % de quitosán y 1 % de Poloxámero 407 en agua. La formulación no es estable y se produce una agregación sustancial de las partículas. El quitosano no parece conferir estabilidad a largo plazo al mismo nivel que el TPGS.

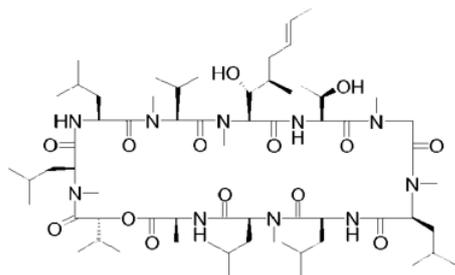
40 La Figura 5 muestra la formulación y la estabilidad de una formulación del ingrediente farmacéutico activo (API) ciclosporina (5 %) con 1 % de TPGS en agua. La ciclosporina cristalina se microniza antes de la formulación. La comparación con la Figura 1 muestra una estabilidad a largo plazo mejorada a 25 °C.

45 Descripción detallada

La presente invención se define por las reivindicaciones.

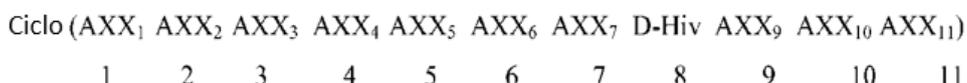
50 En la presente descripción se describe el uso de inhibidores de ciclofilina seleccionados de ciclosporinas, sanglifehrinas o cicloundecanopsipéptidos en el tratamiento de la enfermedad periodontal. Cualquier compuesto como se describe en la presente descripción puede usarse en el tratamiento de la enfermedad periodontal y puede formularse en una micro o nanoformulación. Cualquier compuesto como se describe en la presente descripción puede formularse con un mucoadhesivo. Cualquier compuesto como se describe en la presente descripción puede formularse en una micro o nanoformulación para usar como un gel de formación in situ. La micro o nanoformulación permite que los inhibidores de la ciclofilina muestren actividad durante un período de varios días o semanas. Las nano composiciones pueden formularse con surfactantes no iónicos, por ejemplo TPGS y/o poloxámero 407. La composición puede aplicarse como líquidos, y que forman geles in situ. El sistema de formación in situ puede ser una suspensión de nanopartículas de ciclosporina que se aplica en bolsas gingivales inflamadas como un líquido, donde se forma un gel al exponerse a condiciones fisiológicas. Los sistemas de formación in situ permiten mantener la actividad de la ciclosporina durante un período de varios días o semanas. La naturaleza de acción prolongada de la composición significa que el tratamiento solo debe aplicarse una o dos veces para que sea efectivo.

65 El primer ciclodecadopsipéptido identificado como potente inhibidor de las ciclofilinas tiene la estructura mostrada en la fórmula A.



Fórmula A

De acuerdo con el documento núm. WO 2011/141891, este compuesto puede describirse, además, como Ciclo-(MeBmt-Thre-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal). Los compuestos de esta familia generalmente pueden designarse como



En los cuales AXX₁ es N-metil-(4R)-4-but-2E-en-1-il-4-metil-(L)-treonina, y D-Hiv es ácido (D)-2-hidroxiisovaleriánico. El compuesto de fórmula A puede usarse en el tratamiento de la enfermedad periodontal o puede formularse en una micro o nanoformulación como se describe en la presente descripción.

Más recientemente, se describieron nuevos cicloundecanopsipéptidos que conservan su capacidad para unirse a ciclofilinas pero con propiedades inmunosupresoras significativamente reducidas (documento núm. WO2010/052559 A1). Esta solicitud reivindica el uso de ciertos cicloundecanopsipéptidos como compuestos para el tratamiento de infecciones virales, especialmente por la Hepatitis C. La solicitud no describe el uso en el tratamiento de la enfermedad periodontal o la formulación de micro o nanopartículas. Cualquier compuesto descrito en el documento núm. WO2010052559 se encuentra dentro del alcance de la presente invención. Por lo tanto los compuestos para usar en el tratamiento de la enfermedad periodontal incluyen compuestos que generalmente pueden designarse como

Ciclo	(AXX ₁)	AXX ₂	AXX ₃	AXX ₄	AXX ₅	AXX ₆	AXX ₇	D-Hiv	AXX ₉	AXX ₁₀	AXX ₁₁)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11

En los cuales AXX₁ es MeBmt, 4-fluoro-MeBmt, dihidro-MeBmt, 8-hidroxi-MeBmt, O-acetil-MeBmt; AXX₂ es Abu, Val, Thr, Thr(OMe), Thr(OAc), Thr(OCOCH₂CH₂CH₂OH), Nva, 5-hidroxi-Nva (Hnv); AXX₃ es D-MeAla, D-3-fluoro-MeAla, D-MeSer, D-MeSer(OAc), D-MeSer(OCH₂CH₂OH), D-MeSer(OCH₂CH₂NEt₂), D-MeAsp(OMe); AXX₄ es MeLeu, Melle, MeMet, MeVal, MeThr, MeThr(OAc), MeAla, EtVal, Etlle, EtPhe, EtTyr, EtThr(OAc), MeThr(OAc), MeTyr, MeTyr(OAc), MeTyr(OMe), MePhe, MeMet(Ox) en donde el átomo de azufre de la metionina es sulfóxido o sulfona; AXX₅ es Leu, Val, Ile, Gly, Abu; AXX₆ es MeAla, Sar, MeLeu; AXX₇ es Gly, Ala; D-Hiv es ácido (D)-2-hidroxiisovaleriánico; AXX₉ es MeLeu; AXX₁₀ es Leu; y AXX₁₁ es MeVal.

Un inhibidor de ciclofilina de acuerdo con la presente invención en donde el inhibidor es un cicloundecanopsipéptidos puede designarse como

Ciclo	(AXX ₁)	AXX ₂	AXX ₃	AXX ₄	AXX ₅	AXX ₆	AXX ₇	D-Hiv	AXX ₉	AXX ₁₀	AXX ₁₁)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11

En el cual AXX₁ es MeBmt, 4-fluoro-MeBmt, dihidro-MeBmt, 8-hidroxi-MeBmt, O-acetil-MeBmt o AXX₁ contiene un átomo de nitrógeno en la cadena lateral; AXX₂ es Abu, Val, Thr, Thr(OMe), Thr(OAc), Thr(OCOCH₂CH₂CH₂OH) o un éster de treonina alternativo o treonina-O-alquilo o resto O-alquilo sustituido, Nva, 5-hidroxi-Nva (Hnv) o un resto de tipo C(=O)CH₃ o C(=N-Y)CH₃ donde Y es OH, NH₂ u O- o versiones N-alquilo o alquilo sustituido de este; AXX₃ es alquileo opcionalmente sustituido, D-MeAla, D-3-fluoro-MeAla, D-MeSer, D-MeSer(OAc), D-MeSer(OCH₂CH₂OH), D-MeSer(OCH₂CH₂NEt₂), D-MeAsp(OMe) o un D-aminoácido con una cadena lateral seleccionada entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquiltio o alquiltio sustituido;

AXX₄ es MeLeu, MeIle, MeMet, MeVal, MeThr, MeThr(OAc), MeAla, EtVal, EtIle, EtPhe, EtTyr, EtThr(OAc), MeThr(OAc), MeTyr, MeTyr(OAc), MeTyr(OMe), MePhe, MeMet(Ox) en donde el átomo de azufre de la metionina es sulfóxido o sulfona;

AXX₅ es Leu, Val, Ile, Gly, Abu;

AXX₆ es MeAla, Sar, MeLeu;

AXX₇ es Gly, Ala;

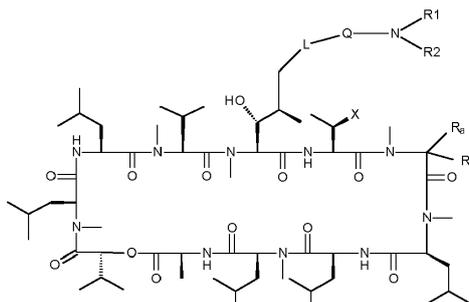
D-Hiv es ácido (D)-2-hidroxiisovaleriánico;

AXX₉ es MeLeu;

AXX₁₀ es Leu; y

AXX₁₁ es MeVal.

Donde AXX₁ contiene un átomo de nitrógeno, el inhibidor de la ciclofilina puede ser un cicloundecanopsipéptidos que tiene la fórmula (1);



o una sal, tautómero o N-óxido farmacéuticamente aceptable de este, en donde

L representa una cadena opcionalmente sustituida, opcionalmente parcialmente insaturada de 1-6 átomos de carbono con átomos de heteroátomos adicionales opcionales en la cadena, y puede ramificarse opcionalmente y opcionalmente unirse a R₁ para formar una estructura de anillo que contiene uno o más átomos de nitrógeno,

Q representa un enlace covalente primario, secundario o terciario, un grupo carbonilo y, opcionalmente, un grupo de enlace a R₁,

R₁ y R₂ pueden estar ausentes o representan independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, -COR₃, -CO₂R₃, -OR₄, -NR₄R₅, CONR₄R₅, -C(=NR₆)NR₄R₅, -C(=NR₆)OR₃ y, opcionalmente, R₁ y R₂ pueden, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, formar un anillo arilo, cicloalquilo o heterocíclico de 4-7 miembros que puede fusionarse adicionalmente o sustituirse opcionalmente,

R₃ representa alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, R₄ y R₅ representan independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido y opcionalmente R₄ y R₅ pueden unirse junto con el átomo de nitrógeno al que se unen para formar un anillo arilo, cicloalquilo o heterocíclico de 4-7 miembros que puede fusionarse adicionalmente u sustituirse opcionalmente,

R₆ representa H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido,

X representa OH, OC(=O)-alquilo, OC(=O) alquilo sustituido, O-alquilo, alquilo O-sustituido, carbonilo (=O) o imina (=N-Y) donde Y es -OR₄ o -NR₄R₅,

R_a representa hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquiltio, alquiltio sustituido o alquileno opcionalmente sustituido, y

R_b representa el hidrógeno o está ausente.

El grupo L-Q-NR₁R₂ puede comprender un grupo amino primario, secundario o terciario unido a través de un enlazador alquilo opcionalmente sustituido.

El grupo L-Q-NR₁R₂ puede comprender un grupo amida primaria o secundaria, urea, amidina, guanidina o carbamato unido a través de un enlazador alquilo opcionalmente sustituido. Q puede ser un grupo carbonilo tal que la amida puede ser de orientación -C(=O)N así como -NC(=O).

El grupo L-Q-NR₁R₂ puede comprender un resto de doble enlace C=N, por ejemplo C=N-OH, C=N-OR, C=N-NH₂, C=N-NHR o C=N-NRR.

El grupo L-Q-NR₁R₂ puede comprender un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno. El anillo heterocíclico puede ser un anillo arilo, cicloalquilo o heterocíclico de 4-7 miembros que puede adicionalmente fusionarse o sustituirse opcionalmente.

El resto de enlace L puede ser 1-6 átomos de carbono. L puede contener uno o más heteroátomos en la cadena. L puede contener átomos O, N o S intercalados entre los átomos de carbono. L puede contener un punto de ramificación. L puede contener uno o más enlaces dobles o triples, de modo que L puede insaturarse parcialmente. L puede enlazar con R₁ o R₂ para formar un anillo que contiene uno o más átomos de nitrógeno.

El resto Q puede ser un enlace covalente. Q puede ser un enlace covalente primario (único), donde tanto R1 como R2 están presentes. Q puede ser un enlace covalente secundario (doble), donde solo está presente un único grupo R1. Q puede ser un enlace covalente terciario (triple) para formar un grupo ciano (CN) donde R1 y R2 están ausentes. Q puede ser un grupo carbonilo tal que Q-N es un grupo amida C(=O)-N. Q puede vincularse con R1 o R2 para formar un anillo que contiene uno o más átomos de nitrógeno.

Los compuestos ilustrativos pueden ser donde R1 y R2 están junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, para formar un anillo arilo, cicloalquilo o heterocíclico de 4-7 miembros que puede fusionarse adicionalmente o sustituirse opcionalmente u opcionalmente saturarse parcialmente. Los anillos ilustrativos incluyen morfolinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, oxazepinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo fusionado opcionalmente sustituido, tiomorfolinilo opcionalmente sustituido o los óxidos de S de estos. El anillo puede fusionarse para formar un sistema bicíclico.

R1 y R2 pueden estar ausentes o representan independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, $-\text{COR}_3$, $-\text{CO}_2\text{R}_3$, $-\text{OR}_4$, $-\text{NR}_4\text{R}_5$, CONR_4R_5 , $-\text{C}(=\text{NR}_6)\text{NR}_4\text{R}_5$, $-\text{C}(=\text{NR}_6)\text{OR}_3$ y, opcionalmente, R1 y R2 pueden, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, formar un anillo arilo, cicloalquilo o heterocíclico de 4-7 miembros que puede fusionarse adicionalmente o sustituirse opcionalmente.

R1 y/o R2 pueden ser H. R1 y/o R2 pueden ser alquilo o alquilo sustituido. R1 y/o R2 pueden ser metilo o etilo. R1 o R2 pueden representar una amida COR_3 donde R3 representa alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. R1 o R2 pueden representar un carbamato CO_2R_3 donde R3 representa alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. R1 o R2 pueden representar una oxima o hidroxilamina OR_4 donde R4 representa H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. R1 o R2 pueden representar una hidrazona NR_4R_5 donde R4 y R5 representan independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido y opcionalmente R4 y R5 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo arilo, cicloalquilo o heterocíclico de 4-7 miembros que puede adicionalmente fusionarse o sustituirse opcionalmente. R1 o R2 pueden representar $-\text{C}(=\text{NR}_6)\text{NR}_4\text{R}_5$ o $-\text{C}(=\text{NR}_6)\text{OR}_3$ donde R3 representa alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido y R4 y R5 representan independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido y opcionalmente R4 y R5 pueden junto con el átomo de nitrógeno al que se unen formar un anillo arilo, cicloalquilo o heterocíclico de 4-7 miembros que puede adicionalmente fusionarse o sustituirse opcionalmente y R6 representa H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

X representa OH, $\text{OC}(=\text{O})$ -alquilo, $\text{OC}(=\text{O})$ -alquilo sustituido, O-alquilo, O-alquilo sustituido, carbonilo ($=\text{O}$) o imina ($=\text{N}-\text{Y}$) donde Y es $-\text{OR}_4$ o $-\text{NR}_4\text{R}_5$. Donde X es OH, el aminoácido es treonina. El resto hidroxilo de la treonina puede estar en forma de un grupo éster u O-alquilo donde el grupo éster o alquilo se sustituye opcionalmente. Por ejemplo, el aminoácido puede ser Thr(OMe), Thr(OAc), Thr($\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) o un resto de éster de treonina alternativo o treonina-O-alquilo u O-alquilo sustituido. El éster puede estar en la forma $\text{OC}(=\text{O})$ -alquilo u $\text{OC}(=\text{O})$ -alquilo sustituido. X puede representar un grupo de tipo $-\text{OCOR}_3$ u $-\text{OCO}_2\text{R}_3$, donde R3 representa alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. X puede representar un grupo de tipo $-\text{OR}_4$ donde R4 representa H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. X puede estar presente como un grupo carbonilo ($=\text{O}$). X puede estar presente como una imina ($=\text{NY}$) donde Y es $-\text{OR}_4$ o $-\text{NR}_4\text{R}_5$ donde R4 y R5 representan independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido y opcionalmente R4 y R5 pueden, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, formar un anillo arilo, cicloalquilo o heterocíclico de 4-7 miembros que puede fusionarse adicionalmente o sustituirse opcionalmente.

R_a representa hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquiltio, alquiltio sustituido o alquileo opcionalmente sustituido. R_a incluye grupos alquilo sustituidos de tipo $-\text{S}-\text{R}_7$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{R}_7$ y los análogos sulfóxido y sulfona de estos donde R7 representa H, alquilo o alquilo sustituido.

Los grupos ilustrativos para R_a incluyen: $=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{SH}$, $-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{N}-\text{R}_4\text{R}_5$, donde R4 y R5 representan independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido y opcionalmente R4 y R5 pueden junto con el átomo de nitrógeno al que se unen formar un anillo arilo, cicloalquilo o heterocíclico de 4-7 miembros el cual puede fusionarse adicionalmente o sustituirse opcionalmente y n es 1-4, $-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_n$ -arilo donde n es 1-4, $-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_n$ -heteroarilo donde n es 1-4, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}$ -cicloalquilo, CH_2-S -heterocicloalquilo, $-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_4$ donde R4 representa H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido y n es 1-4, $-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}=\text{CH}_2$ donde n es 1-4, $-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ donde n es 1-4. En cada ejemplo dado anteriormente, el azufre puede oxidarse a sulfóxido o sulfona, y las fórmulas pueden representarse como $-\text{CH}_2-\text{S}(=\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-$ donde m es 0-2.

Otros grupos ilustrativos para R_a pueden encontrarse en la publicación núm. US2012/0088734.

R_b representa hidrógeno o está ausente donde R_a es alquileo.

65

Los compuestos ilustrativos pueden incluir un compuesto de fórmula 1 en donde L es una cadena de 1-6 átomos de carbono, Q es un enlace covalente primario o un grupo carbonilo y R1 y R2 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo de 4-7 miembros arilo, cicloalquilo o heterocíclico que puede fusionarse adicionalmente o sustituirse opcionalmente.

5

Los compuestos ilustrativos pueden incluir un compuesto de fórmula 1 en donde L es una cadena de 1-6 átomos de carbono, Q es un enlace covalente primario o un grupo carbonilo y R1 y R2 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo de 5-7 miembros cicloalquilo o heterocíclico que puede fusionarse adicionalmente o sustituirse opcionalmente.

10

Los compuestos ilustrativos pueden incluir un compuesto de fórmula 1 en donde el grupo LQ-NR1-R2 se selecciona de $-(CH_2)_n-NR_1R_2$ donde n es 1-4 y R1 y R2 pueden representar independientemente H, alquilo, alquilo sustituido o pueden junto con el átomo de nitrógeno al que se unen formar un anillo arilo, cicloalquilo o heterocíclico de 4-7 miembros que puede fusionarse o sustituirse opcionalmente.

15

Los compuestos ilustrativos pueden incluir un compuesto de fórmula 1 en donde el grupo LQ-NR1-R2 se selecciona de $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_m-NR_1R_2$ donde n es 1-4, m es 1-4 y R1 y R2 pueden representar independientemente H, alquilo, alquilo sustituido o pueden junto con el átomo de nitrógeno al que se unen formar un anillo arilo, cicloalquilo o heterocíclico de 4-7 miembros que puede fusionarse adicionalmente o sustituirse opcionalmente.

20

Los compuestos ilustrativos pueden incluir un compuesto de fórmula 1 en donde el grupo LQ-NR1-R2 se selecciona de $-(CH_2)_n-CO-NR_1R_2$ donde n es 1-4 y R1 y R2 puede representar independientemente H, alquilo, alquilo sustituido o puede, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen formar un anillo arilo, cicloalquilo o heterocíclico de 4-7 miembros que puede adicionalmente fusionarse o sustituirse opcionalmente.

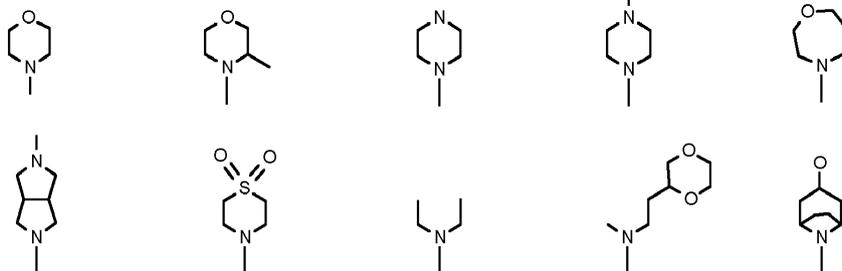
25

Los compuestos ilustrativos pueden incluir un compuesto de fórmula 1 en donde el grupo L-Q-NR1-R2 se selecciona de $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_m-CO-NR_1R_2$ donde n es 1-4, m es 1-4 y R1 y R2 pueden representar independientemente H, alquilo, alquilo sustituido o, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen formar un anillo arilo, cicloalquilo o heterocíclico de 4-7 miembros que puede adicionalmente fusionarse o sustituirse opcionalmente.

30

Las estructuras ilustrativas para -NR1R2 incluyen

35



40

Los compuestos ilustrativos incluyen un compuesto de fórmula 1 en donde L es un grupo alquilo C1-6 con 0-1 heteroátomos sustituyentes, Q es un enlace covalente primario y R1 y R2 son independientemente H, grupos alquilo o alquilo sustituido.

45

Los compuestos ilustrativos incluyen un compuesto de fórmula 1 en donde L o Q se une a R1 para formar una estructura de anillo que contiene uno o más átomos de nitrógeno.

50

Los compuestos ilustrativos pueden incluir un compuesto de fórmula 1 en donde el grupo L-Q-NR1-R2 se selecciona de $(CH_2)_n-NR_1R_2$ donde n es 1-4, R1 es H o alquilo, y R2 representa $-COR_3$, $-CO_2R_3$, $-CONR_4R_5$, $-C(=NR_6)NR_4R_5$ o $-C(=NR_6)OR_3$ donde R3 representa alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, R4 y R5 representan independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido y opcionalmente R4 y R5 pueden junto con el átomo de nitrógeno al que se unen formar un anillo arilo, cicloalquilo o heterocíclico de 4-7 miembros que puede adicionalmente fusionarse o sustituirse opcionalmente, y R6 representa H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

55

60

Los compuestos ilustrativos pueden incluir un compuesto de fórmula 1 en donde el grupo L-Q-NR1-R2 se selecciona de $(CH_2)_n-S-(CH_2)_m-NR_1R_2$ donde n es 1-4, m es 1-4, R1 es H o alquilo, y R2 representa $-COR_3$, $-CO_2R_3$, $-CONR_4R_5$, $-C(=NR_6)NR_4R_5$, o $-C(=NR_6)OR_3$ donde R3 representa alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, R4 y R5 representan independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido y opcionalmente R4 y R5 pueden junto con el nitrógeno el átomo al que se unen formar un anillo arilo, cicloalquilo o heterocíclico de 4-7 miembros que puede

65

adicionalmente fusionarse o sustituirse opcionalmente, y R6 representa H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

Las estructuras ilustrativas para N-COR₃, -CO₂R₃, -CONR₄R₅, -C(=NR₆)NR₄R₅ o -C(=NR₆)OR₃ incluyen:

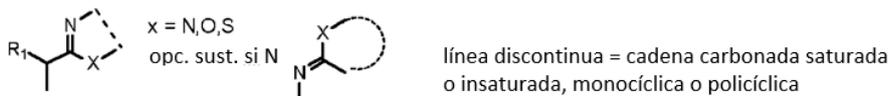
5



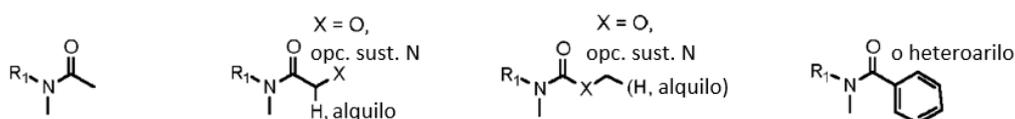
10

donde las flechas indican posiciones que pueden sustituirse adicionalmente. Los grupos pueden incluir

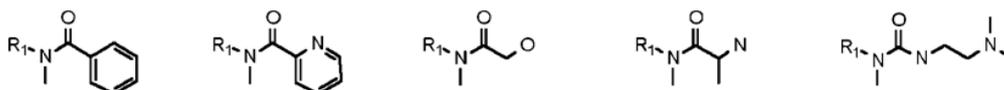
15



20

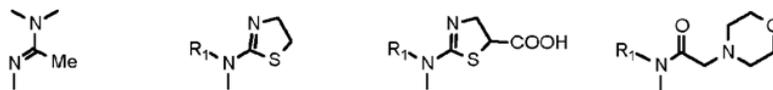


25



30

35



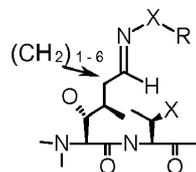
40

Los compuestos ilustrativos incluyen un compuesto de fórmula 1 en donde Q es un enlace covalente secundario, R1 está ausente y R2 es -OR₄ o -NR₄R₅, donde R4 y R5 representan independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido y opcionalmente R4 y R5 pueden junto con el átomo de nitrógeno al que se unen formar un anillo arilo, cicloalquilo o heterocíclico de 4-7 miembros el cual puede adicionalmente fusionarse o sustituirse opcionalmente.

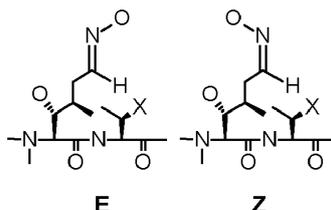
45

Los compuestos ilustrativos incluyen los que se muestran a continuación. En el diagrama a continuación, el grupo L-Q-NR₁-R₂ se representa a partir del anillo peptídico cíclico.

50



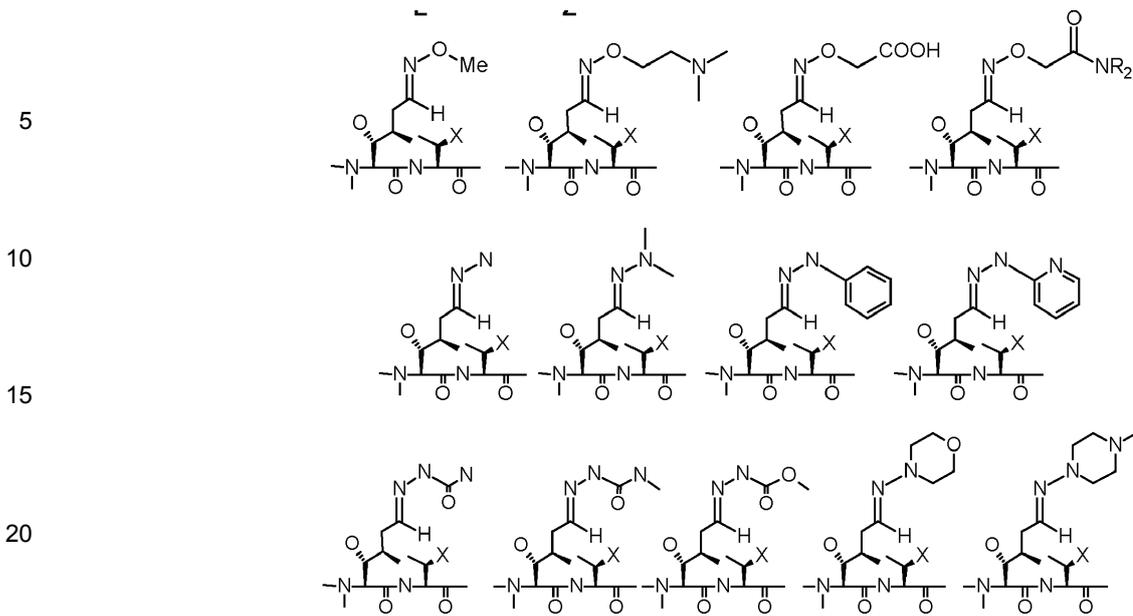
55



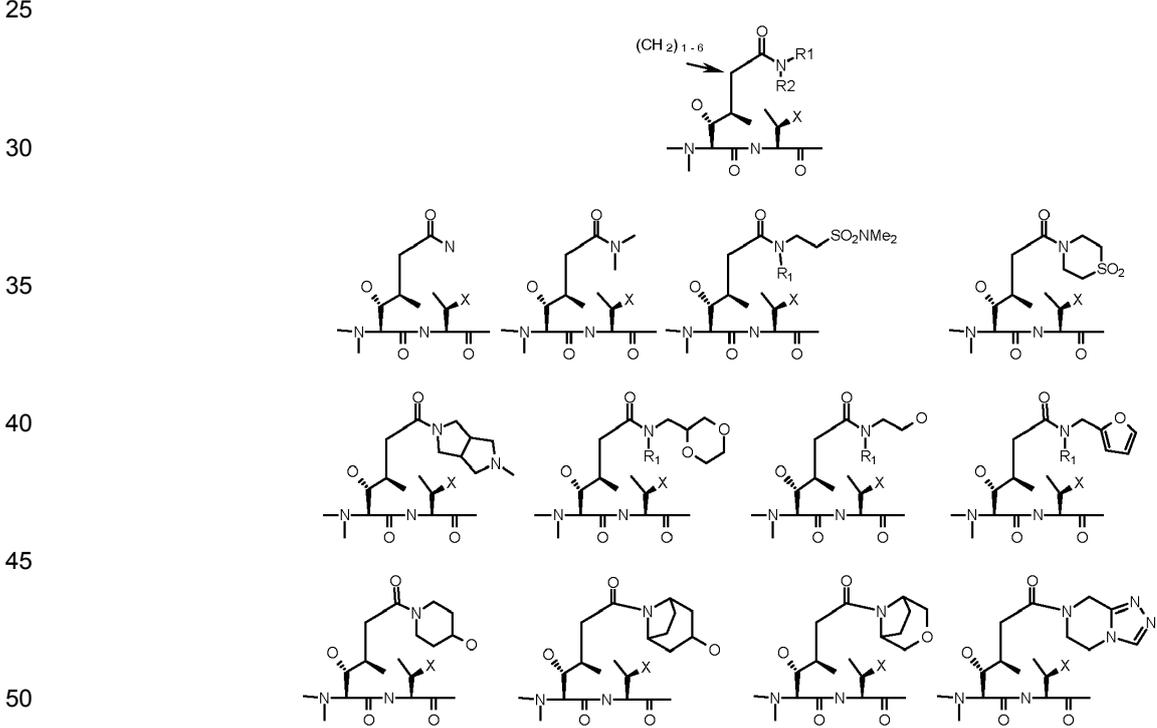
60

todos los derivados de esta serie pueden tener configuración Z y E; a continuación se muestra solamente una (E)

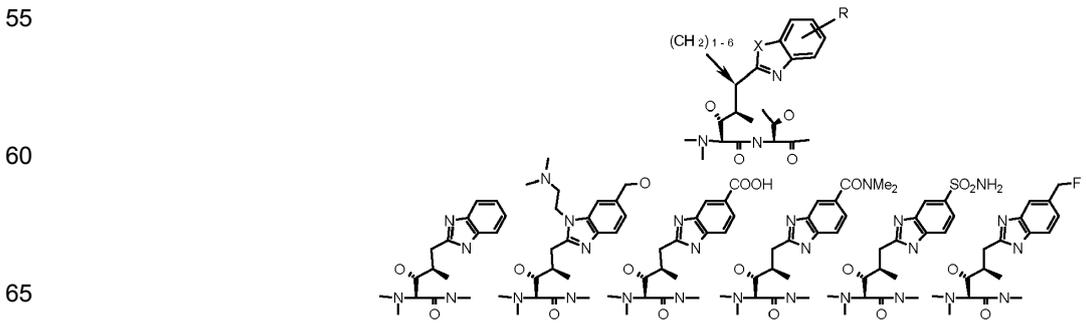
65



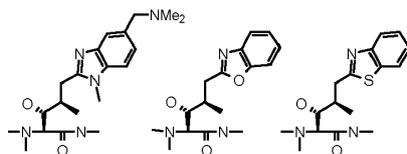
Las estructuras de amida ilustrativas de tipo CONR1R2 incluyen



Los ejemplos de estructuras donde L o Q se enlazan a R1 incluyen:

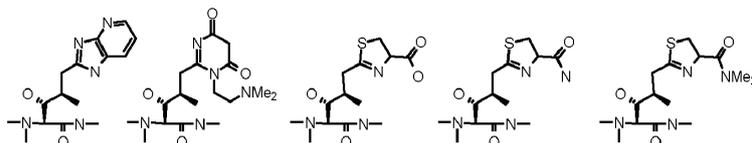


5



sustituciones como las anteriores

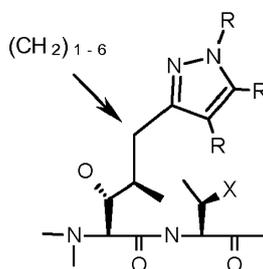
10



15

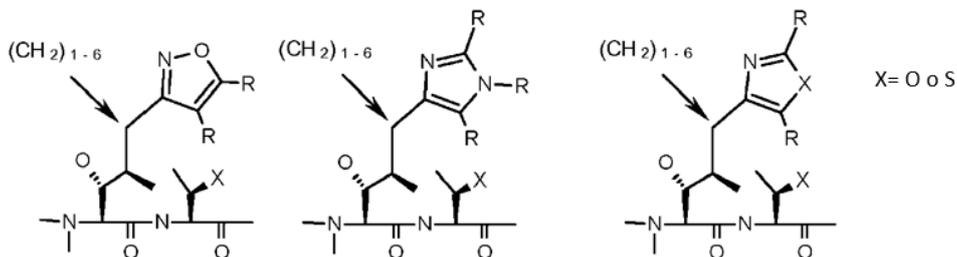
Donde R es uno o más sustituyentes opcionales en el anillo aromático.
Estructuras alternativas son

20



25

30



35

40

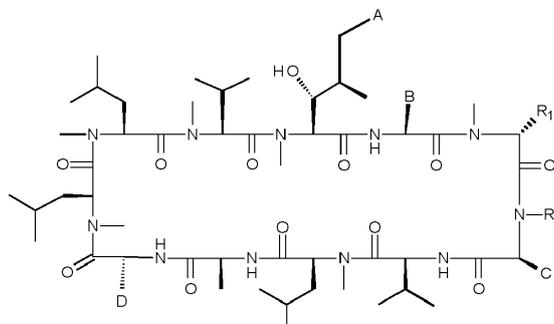
Donde R es independientemente H, alquilo o alquilo sustituido.

Alternativamente, el inhibidor de la ciclofilina puede ser una sanglifehrina, o un análogo de esta.

45

Alternativamente, el inhibidor de la ciclofilina puede ser una ciclosporina o un análogo de la ciclosporina que puede designarse como un compuesto que tiene la fórmula (2);

50



55

60

o una sal farmacéuticamente aceptable de este en donde A es $-\text{CH}=\text{CHR}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CHR}$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}$, en donde R es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SH}$, $-\text{CH}_2\text{S}-\text{C}_n$ en donde n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6, $-(\text{CH}_2)_m\text{COOR}_a$ en donde m es 0 o 1 y R_a es H o C_1-C_6 alquilo; B es metilo, etilo, 1-hidroxietilo, isopropilo o n-propilo; C es isobutilo, 2-hidroxiisobutilo, isopropilo o 1-metilpropilo; D es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$ o $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;

65

R_1 es H o un grupo $\text{X}-\text{R}_d$ o $\text{CR}_b\text{R}_c-\text{X}-\text{R}_d$ donde R_b y R_c , que son idénticos o diferentes, cada uno representa hidrógeno o C_1-C_4 alquilo o juntos representan C_3-C_7 cicloalquilo;

R₂ es metilo o etilo;

X es enlace, azufre o -S(O)_n, en donde n es 1 o 2;

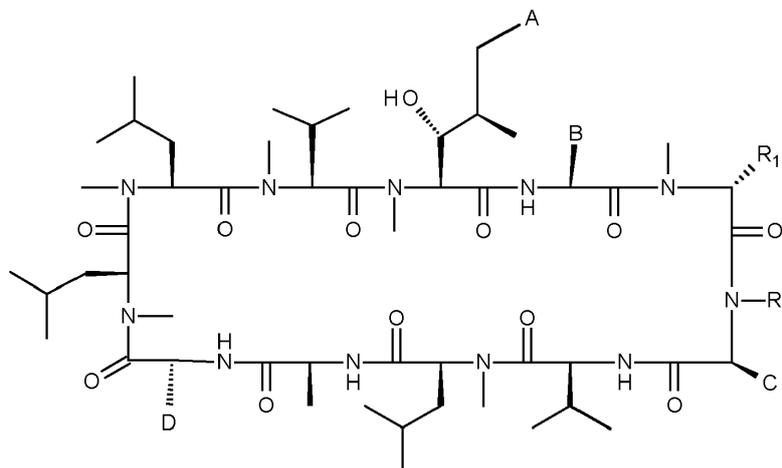
R_d X es hidrógeno, C₁-C₆ alquilo lineal o ramificado, C₂-C₆ alqueno lineal o ramificado, C₂-C₆ alquino lineal o ramificado, C₃-C₇ cicloalquilo, C₄-C₇ heterociclilo que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, arilo, heteroarilo o R_d contiene un grupo carboxilo, amino, amido y en donde R_d puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos, idénticos o diferentes, de C₁-C₆ alquilo, halógeno, hidroxilo, alcóxicarbonilo, carboxilo, cicloalquilo, heterociclilo de 5-6 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, cuyo heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos de C₁-C₆ alquilo, arilo, heteroarilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, amidino, guanidina o urea.

Ciertos análogos de la ciclosporina se describen en la solicitud núm. US20120088734. El nuevo uso, o nueva formulación de cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción está dentro del alcance de esta descripción.

Las descripciones en la presente descripción incluyen cualquier sal farmacéuticamente aceptable. Cuando los compuestos son isómeros, se incluyen todas las formas quirales y racematos. Las descripciones incluyen todos los solvatos, hidratos y formas cristalinas.

La ciclosporina puede ser ciclosporina A, ciclosporina B, ciclosporina C, ciclosporina D, ciclosporina G, (D)-serina-8-ciclosporina, (D)-[O-hidroxiethylserina]-ciclosporina (IMM-125), Melle-(4)-ciclosporina (NIM-811), Aliosporivir (Debio-025), SCY-635 o SCY-641.

La ciclosporina puede ser ciclosporina A. La ciclosporina A puede representarse por la fórmula:



o una de las sales farmacéuticamente aceptables de esta en donde A es -CH=CHR, en donde R es -CH₃; B es etilo;

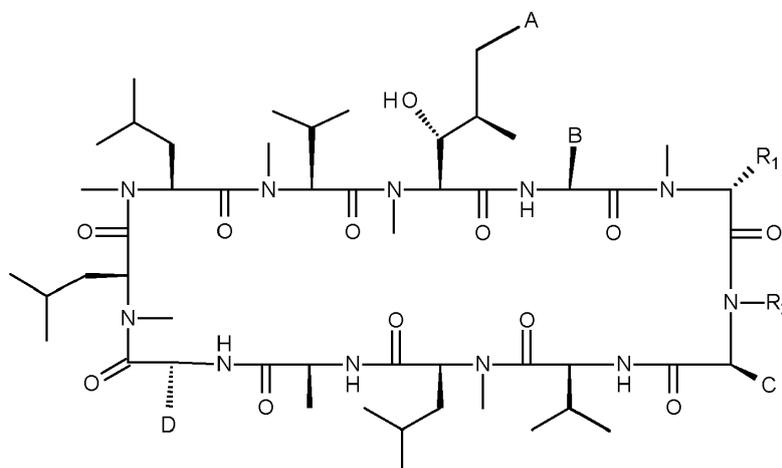
C es isobutilo;

D es -CH₃;

R₁ es H; y

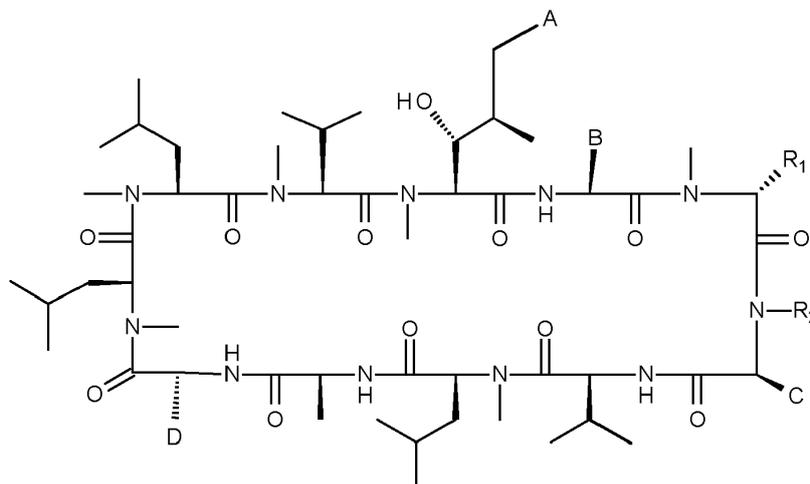
R₂ es metilo.

La ciclosporina puede ser ciclosporina B. La ciclosporina B puede representarse por la fórmula:



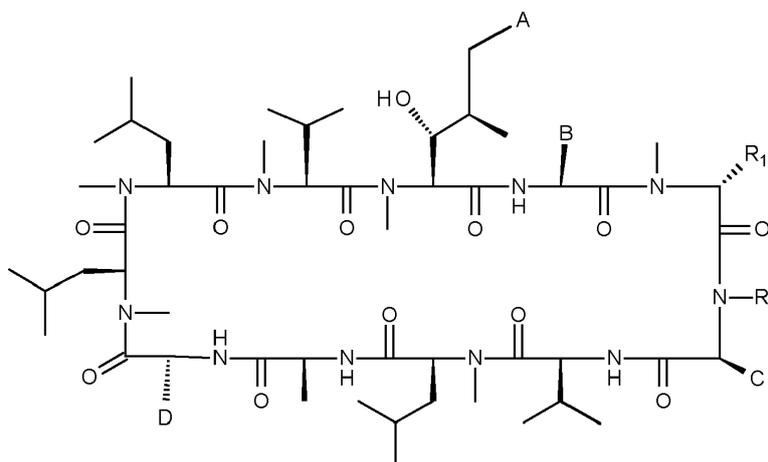
o una de las sales farmacéuticamente aceptables de esta en donde A es $-\text{CH}=\text{CHR}$, en donde R es $-\text{CH}_3$; B es metilo;
 C es isobutilo;
 D es $-\text{CH}_3$;
 R_1 es H; y
 R_2 es metilo.

La ciclosporina puede ser ciclosporina C. La ciclosporina C puede representarse por la fórmula:



o una de las sales farmacéuticamente aceptables de esta en donde A es $-\text{CH}=\text{CHR}$, en donde R es $-\text{CH}_3$; B es 1-hidroxietilo;
 C es isobutilo;
 D es $-\text{CH}_3$;
 R_1 es H; y
 R_2 es metilo.

La ciclosporina puede ser ciclosporina D. La ciclosporina D puede representarse por la fórmula:



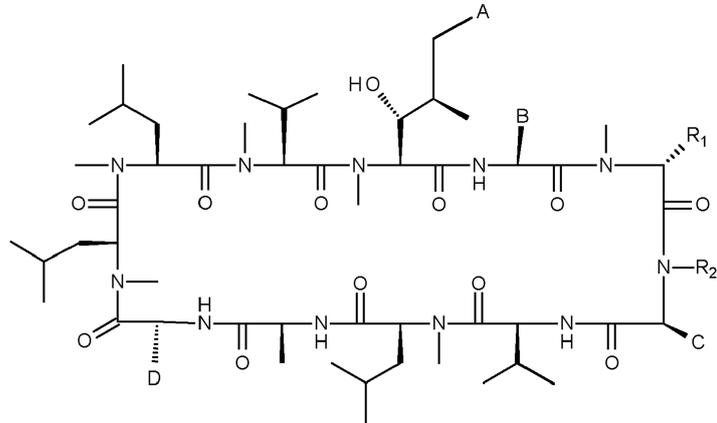
o una de las sales farmacéuticamente aceptables de esta en donde A es $-\text{CH}=\text{CHR}$, en donde R es $-\text{CH}_3$; B es isopropilo;
 C es isobutilo;
 D es $-\text{CH}_3$;
 R_1 es H; y
 R_2 es metilo.

La ciclosporina puede ser ciclosporina G. La ciclosporina G puede representarse por la fórmula:

5

10

15



20

o una de las sales farmacéuticamente aceptables de esta en donde A es $-\text{CH}=\text{CHR}$, en donde R es $-\text{CH}_3$; B es n-propilo; C es isobutilo; D es $-\text{CH}_3$; R₁ es H; y R₂ es metilo.

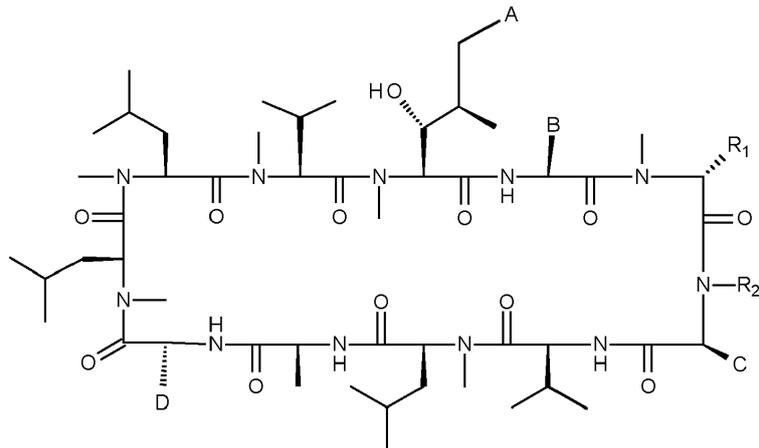
25

La ciclosporina puede ser (D)-serina-8-ciclosporina. La (D)-serina-8-ciclosporina puede representarse por la fórmula:

30

35

40



45

o una de las sales farmacéuticamente aceptables de esta en donde A es $-\text{CH}=\text{CHR}$, en donde R es $-\text{CH}_3$; B es etilo; C es isobutilo; D es $-\text{CH}_2\text{OH}$; R₁ es H; y R₂ es metilo.

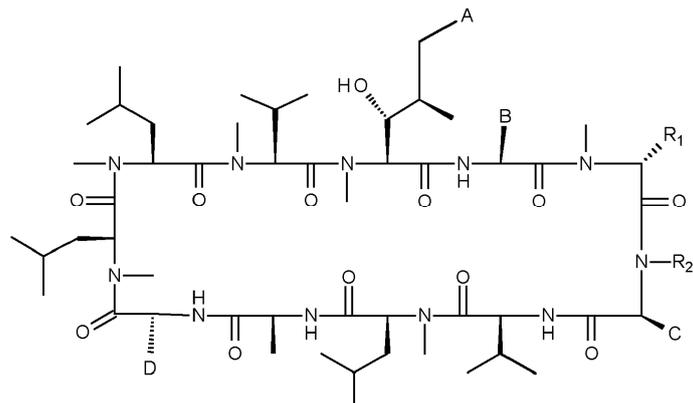
50

La ciclosporina puede ser (D)-[O-hidroxietilserina]-ciclosporina (IMM-125). La (D)-[O-hidroxietilserina]-ciclosporina (IMM-125) puede representarse mediante la fórmula:

55

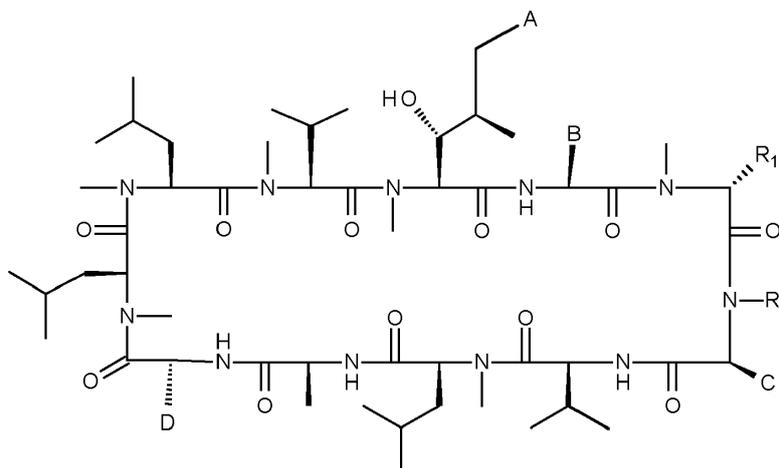
60

65



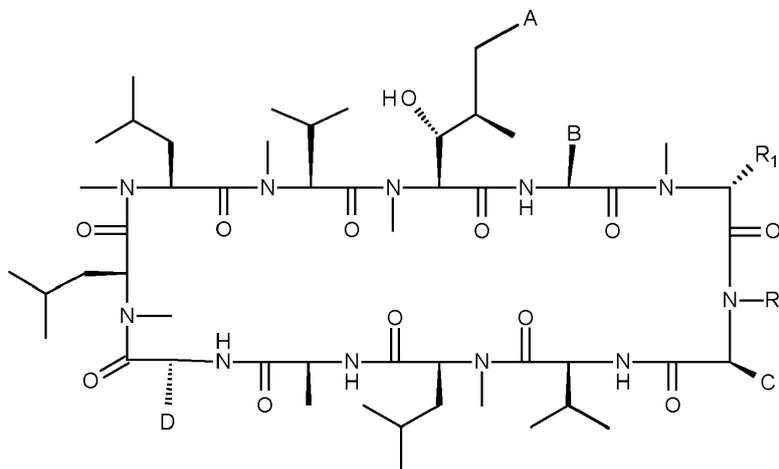
o una de las sales farmacéuticamente aceptables de esta en donde A es $-\text{CH}=\text{CHR}$, en donde R es $-\text{CH}_3$;
 B es etilo;
 C es isobutilo;
 D es $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;
 R₁ es H; y
 R₂ es metilo.

La ciclosporina puede ser Melle-(4)-ciclosporina (NIM-811). La Melle-(4)-ciclosporina (NIM-811) puede representarse mediante la fórmula:



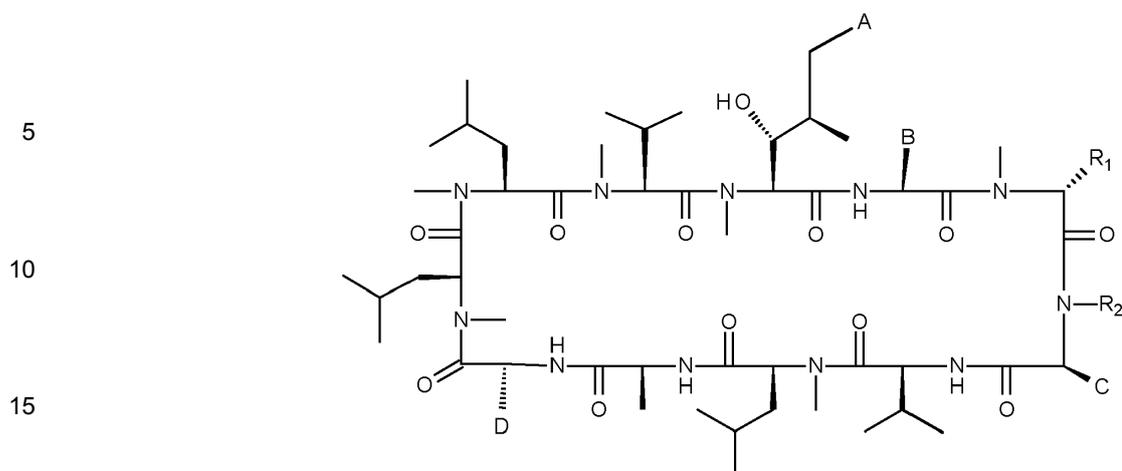
o una de las sales farmacéuticamente aceptables de esta en donde A es $-\text{CH}=\text{CHR}$, en donde R es $-\text{CH}_3$; B es etilo;
 C es 1-metilpropilo;
 D es $-\text{CH}_3$;
 R₁ es H; y
 R₂ es metilo.

La ciclosporina puede ser Aliosporivir (Debio-025). El Aliosporivir (Debio-025) puede representarse mediante una fórmula:



o una de las sales farmacéuticamente aceptables de esta en donde A es $-\text{CH}=\text{CHR}$, en donde R es $-\text{CH}_3$; B es etilo;
 C es isopropilo;
 D es $-\text{CH}_3$;
 R₁ es CR_bR_c-X-R_d donde R_b y R_c cada uno representa hidrógeno; X es enlace, y R_d es hidrógeno (es decir, R₁ es metilo);
 y
 R₂ es etilo.

La ciclosporina puede ser SCY-635 o SCY-641. SCY-635 puede representarse mediante una fórmula:



20 o una de las sales farmacéuticamente aceptables de esta en donde A es $-\text{CH}=\text{CHR}$, en donde R es $-\text{CH}_3$;
 B es etilo;
 C es 2-hidroxiisobutilo;
 D es $-\text{CH}_3$;
 R₁ es X-R_d donde X es azufre y R_d es $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$
 R₂ es metilo.

25 En la medida en que cualquiera de los compuestos descritos tenga centros quirales, la presente invención se extiende a todos los isómeros de tales compuestos, ya sea en forma de mezclas diastereoméricas o diastereómeros separados. La invención descrita en la presente descripción se refiere a todas las formas cristalinas, solvatos e hidratos de cualquiera de los compuestos descritos sin embargo así preparados. En la medida en que cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción tenga centros ácidos o básicos, tales como carboxilatos o grupos amino, entonces todas las formas salinas de dichos compuestos se incluyen en la presente descripción. En el caso de los usos farmacéuticos, la sal debe considerarse como una sal farmacéuticamente aceptable.

35 Las sales farmacéuticamente aceptables que pueden mencionarse incluyen sales de adición de ácido y sales de adición de base. Tales sales pueden formarse por medios convencionales, por ejemplo, por reacción de un ácido libre o una forma de base libre de un compuesto con uno o más equivalentes de un ácido o base apropiado, opcionalmente en un solvente, o en un medio en el que la sal es insoluble, seguido de la eliminación de dicho solvente, o dicho medio, mediante el uso de técnicas estándares (por ejemplo, al vacío, por liofilización o por filtración). Las sales pueden prepararse, además, mediante el intercambio de un contraión de un compuesto en forma de una sal por otro contraión, por ejemplo, mediante el uso de una resina de intercambio iónico adecuada.

45 Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido derivadas de ácidos minerales y ácidos orgánicos, y sales derivadas de metales tales como sodio, magnesio o, preferentemente, potasio y calcio o bases orgánicas tales como etanolamina, N,N-dialquiletanolaminas, morfina, etc.

50 Ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos acético, 2,2-dicloroacético, cítrico, láctico, mandélico, glicólico, adípico, algínico, aril sulfónico (por ejemplo, bencenosulfónico, naftaleno-2-sulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico y p-toluensulfónico), ascórbico (por ejemplo, L-ascórbico), L-aspártico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+) alcanforado, alcanforsulfónico, (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxiitanosulfónico, fórmico, fumárico, galactárico, gentsísico, glucoheptónico, glucónico (por ejemplo, D-gluconico), glucurónico (por ejemplo, D-glucurónico), glutámico (por ejemplo, L-glutámico), α -oxoglutámico, glicólico, hipúrico, hidrobromico, clorhídrico, hidróxico, isetiónico, láctico (por ejemplo, (+)-L-láctico y (\pm)-DL-láctico), lactobiónico, maleico, málico (por ejemplo (-)-L-málico), (\pm) DL-mandélico, metafosfórico, metanosulfónico, 1-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, L-piroglutámico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebáxico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, tartárico (por ejemplo, (+)-L-tartárico), tiocianico, undecilénico y valérico.

60 Ejemplos particulares de sales son sales derivadas de ácidos minerales tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico; de ácidos orgánicos, tales como ácidos tartárico, acético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, glicólico, glucónico, succínico, arilsulfónico; y de metales tales como sodio, magnesio o, preferentemente, potasio y calcio.

65 Se incluyen, además, los solvatos de los compuestos y sus sales. Solvatos preferidos son solvatos formados por la incorporación en la estructura de estado sólido (por ejemplo, la estructura cristalina) de los compuestos de la invención de las moléculas de un solvente farmacéuticamente aceptable no tóxico (que se menciona más abajo como el solvente de solvatación). Los ejemplos de tales solventes incluyen agua, alcoholes (tales como etanol, isopropanol y butanol) y

5 dimetilsulfóxido. Los solvatos pueden ser preparados mediante recristalización de los compuestos de la invención con un solvente o mezcla de solventes que contiene el solvente de solvatación. Si un solvato se forma o no en cualquier caso dado puede determinarse mediante el sometimiento de cristales del compuesto para análisis mediante el uso de técnicas bien conocidas y estándares tales como el análisis termogravimétrico (TGE), calorimetría de barrido diferencial (DSC) y cristalografía de rayos X. Los solvatos pueden ser solvatos estequiométricos o no estequiométricos. Los solvatos particulares pueden ser hidratos, y los ejemplos de hidratos incluyen hemihidratos, monohidratos y dihidratos.

10 Para una discusión más detallada de los solvatos y los métodos utilizados para hacerlos y caracterizarlos, ver Bryn y otros, *Solid-State Chemistry of Drugs*, segunda edición, publicado por SSCI, Inc of West Lafayette, IN, EE.UU., 1999, ISBN 0-967-06710-3.

Preparación de suspensiones.

15 En la presente descripción se incluyen nuevas formulaciones de los inhibidores de ciclofilina. La preparación de ciertas microformulaciones de ciclosporina se describe en la solicitud núm. US8202540. La solicitud núm. US8202540 no describe la coformulación de mucoadhesivos e inhibidores de ciclofilina. Además, el documento núm. US8202540 no describe la preparación de sistemas de formación de gel in situ de ciclosporina. El uso de estas formulaciones de inhibidores de ciclofilina en el tratamiento de la enfermedad periodontal se describe en la presente descripción. Para prolongar la biodisponibilidad en la cavidad oral, el inhibidor de la ciclofilina puede formularse en una suspensión de micropartículas o nanopartículas. Las micropartículas tienen un intervalo de tamaño en la escala micrométrica y las nanopartículas tienen un intervalo de tamaño en la escala nanométrica. Las formulaciones adecuadas pueden tener un tamaño de partícula de aproximadamente 1 μm . Por ejemplo, al menos el 50 % de las partículas en la formulación pueden tener un tamaño inferior a 1 μm . Al menos el 50 % de las partículas pueden tener un tamaño de 200 nm a 1 μm .

25 El inhibidor de ciclofilina puede dispersarse como un polvo mediante la agitación en un medio de dispersión agitado mecánicamente para preparar una presuspensión. Para la agitación mecánica puede usarse una variedad de dispositivos, tales como, por ejemplo, un mezclador de hélice, discos de disolución o mezcladores de rotor-estator. El medio de dispersión puede ser agua que contiene un surfactante adecuado o un líquido no acuoso para actuar como una sustancia estabilizadora. Alternativamente, el medio de dispersión puede ser un líquido no acuoso. Todos los líquidos, excepto el agua, pueden usarse como medios de dispersión, como los polioles (por ejemplo, etilenglicol, propilenglicol, glicerol), polietilenglicoles, triglicéridos de cadena media, aceites vegetales, hidrocarburos líquidos o alcoholes. El agua puede mezclarse con los medios de dispersión hasta cantidades de 1-20 %, preferentemente, 1-10 %.

35 El inhibidor de ciclofilina, en forma amorfa o cristalina, puede dispersarse como un polvo mediante la agitación en un medio de dispersión agitado mecánicamente para preparar una presuspensión sin espuma. Para la agitación mecánica puede usarse una variedad de dispositivos, tales como, por ejemplo, un mezclador de hélice, discos de disolución o mezcladores de rotor-estator. Como medio de dispersión puede usarse agua que contenga estabilizantes.

40 Para estabilizar la suspensión, pueden adicionarse una o más sustancias estabilizantes. Ejemplos de sustancias estabilizantes son poloxámeros y poloxaminas (copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno), polisorbatos, alcoholes grasos etoxilados o ácidos grasos. Una sustancia estabilizadora particularmente preferida es la vitamina E TPGS (succinato de d-alfa tocoferil polietilenglicol 1000). Las sustancias estabilizantes, además, pueden cargarse, tales como el fosfatidilglicerol, lecitinas de diversos orígenes, fosfolípidos, esfingolípidos, colatos o aminoácidos; surfactantes iónicos anfóteros tales como CHAPSO (3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-2-hidroxi-1-propanosulfonato), CHAPS (3-[(3-cholamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato); o surfactantes catiónicos, en particular sustancias usadas como conservantes tales como cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, clorhexidina o cloruro de metilbencetonio.

50 Para lograr las propiedades mucoadhesivas de la formulación, pueden usarse varios polímeros bioadhesivos. Los polímeros bioadhesivos tienen numerosos grupos hidrofílicos tales como grupos hidroxilo, carboxilo, amida, fosfato o sulfato. Estos grupos hidrofílicos hacen que el polímero se hinche en agua y se adhiera a las superficies de la mucosa mediante una combinación de enlaces de hidrógeno, interacciones electrostáticas e hidrofóbicas. Ejemplos de tales polímeros son lectinas, carbopol (ácido poliacrílico), quitosán, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o carboximetilcelulosa sódica.

55 La presuspensión puede dispersarse adicionalmente en un homogeneizador de alta presión tal como una prensa francesa, un homogeneizador de espacio de pistón, un homogeneizador de chorro, molinos de bolas, sistemas de rotor-estator o sistemas basados en ultrasonidos. La homogeneización puede realizarse a presiones de entre 100 y 2.000 bar mediante el uso de uno, varios o muchos ciclos.

60 Las micro o nanopartículas pueden caracterizarse en términos de tamaño de partícula mediante difracción láser y espectroscopia de correlación de fotones (PCS). Un tamaño de partícula indicado como D50 % de 1 μM significa que el 50 % de las partículas tienen un diámetro de 1 μM .

65 Cualquiera de los compuestos inhibidores de ciclofilina descritos en la presente descripción puede suspenderse como formulaciones de micropartículas o nanopartículas. En la presente descripción se describen formulaciones de ciclosporina y mucoadhesivos como micropartículas o nanopartículas. Los compuestos ilustrativos pueden incluir ciclosporina A,

ciclosporina B, ciclosporina C, ciclosporina D, ciclosporina G, (D)-serina-8-ciclosporina, (D)-[O-hidroxietilserina]-ciclosporina (IMM-125), Melle-(4)-ciclosporina (NIM-811), Aliosporivir (Debio-025), SCY-635 o SCY-641.

5 Los agentes activos preferidos incluyen la ciclosporina A (CyA). Las formulaciones adecuadas de CyA incluyen aquellas con un surfactante neutro TPGS (succinato de tocoferil polietilenglicol). Otros surfactantes pueden incluir poloxámeros, por ejemplo Poloxámero 407 (Pluronic F127). La composición puede incluir poloxámero 407 y TPGS. Las composiciones adecuadas pueden incluir CyA (5 %), TPGS (1 %) y Poloxámero 407 (1 %). La ciclosporina usada puede ser amorfa o cristalina, y puede micronizarse antes de la suspensión. El uso de agentes micronizados evita la necesidad de precipitación del fármaco a partir de solventes orgánicos, y evita así residuos de solventes orgánicos en la composición final. El uso de CyA cristalina evita cualquier problema con los polimorfos insolubles y conduce a tasas de liberación de fármaco controladas.

15 Las micro o nanosuspensiones pueden formularse aún más. La viscosidad de la formulación puede aumentarse para formar un gel. Por ejemplo, puede usarse una alta concentración (15-20 %) de poloxámero. El gel puede ser termosensible de manera tal que sea líquido a temperatura ambiente, pero puede solidificarse a 37 °C o condiciones fisiológicas similares. Los geles adecuados pueden contener 15-20 % de poloxámero 407. Los geles adecuados pueden contener un 17 % de poloxámero 407. Alternativamente los geles adecuados pueden contener hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

20 La formulación puede contener un conservante tal como una formulación antimicrobiana. El conservante puede ser gluconato de clorhexidina.

Definiciones químicas

Amino

25 Amino significa NH_2 y amino sustituido. Amino sustituido significa NHR o NR^2R^3 donde R^2 y R^3 son sustituyentes independientes o donde NR^2R^3 forma un anillo heterocíclico no aromático de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un segundo miembro de anillo de heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de estos.

30 Los grupos amino sustituidos ilustrativos incluyen NMe_2 , NEt_2 , piperidinilo, piperazinilo, morfolino, N-ciclohexilo, donde los anillos pueden sustituirse adicionalmente.

Alquilo

35 Alquilo significa un grupo hidrocarburo alifático. El grupo alquilo puede ser lineal o ramificado o cíclico. "Ramificado" significa que al menos un punto de ramificación de carbono está presente en el grupo. Así, por ejemplo, *tert*-butilo e isopropilo son ambos grupos ramificados. El grupo alquilo puede ser un grupo alquilo inferior. "Alquilo inferior" significa un grupo alquilo, lineal o ramificado, que tiene de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

40 Los grupos alquilo ilustrativos incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, *s*-butilo, *n*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, *n*-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, *n*-heptilo, 2-heptilo, 3-heptilo, 4-heptilo, 2-metil-but-1-ilo, 2-metil-but-3-ilo, 2-metil-pent-1-ilo, 2-metil-pent-3-ilo.

45 El grupo alquilo puede sustituirse opcionalmente, por ejemplo, como se ejemplifica a continuación.

50 El término alquilo incluye, además, grupos hidrocarbonados alifáticos tales como alquenilo, y grupos alquilideno y cicloalquilo, cicloalquilideno, heterocicloalquilo y heterocicloalquilideno, que pueden, además, sustituirse.

Alquenilo significa un grupo hidrocarburo alifático insaturado. La insaturación puede incluir uno o más enlaces dobles, uno o más enlaces triples o cualquier combinación de estos. El grupo alquenilo puede ser lineal o ramificado. "Ramificado" significa que al menos un punto de ramificación de carbono está presente en el grupo. Cualquier doble enlace puede, independientemente de cualquier otro doble enlace en el grupo, estar en la configuración (*E*) o (*Z*).

55 El grupo alquenilo puede ser un grupo alquenilo inferior. "Alquenilo inferior" significa un grupo alquenilo, lineal o ramificado, que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

60 Los grupos alquenilo ilustrativos incluyen etenilo, *n*-propenilo, *i*-propenilo, but-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-3-en-1-ilo, pent-1-en-1-ilo, pent-2-en-1-ilo, pent-3-en-1-ilo, pent-4-en-1-ilo, pent-1-en-2-ilo, pent-2-en-2-ilo, pent-3-en-2-ilo, pent-4-en-2-ilo, pent-1-en-3-ilo, pent-2-en-3-ilo, pentadien-1-ilo, pentadien-2-ilo, pentadien-3-ilo. Cuando sean posibles las formas alternativas (*E*) y (*Z*), cada una debe considerarse como identificada individualmente.

65 El grupo alquenilo puede sustituirse opcionalmente, por ejemplo, como se ejemplifica a continuación. Alqueno incluye ciano.

Alquilideno

Alquilideno significa cualquier grupo alquilo o alqueno unido al resto de la molécula a través de un doble enlace. Las definiciones e ilustraciones proporcionadas en la presente descripción para grupos alquilo y alqueno se aplican con modificación apropiada también a grupos alquilideno.

Alquiltio

Alquiltio significa cualquier grupo alquilo que contiene un átomo de azufre en la cadena de carbono. El átomo de azufre puede estar en forma de un tioéter (C-S-C), un sulfóxido (C-S(=O)-C) o una sulfona (C-S(=O)₂-C). Los grupos alquiltio pueden, además, sustituirse. Los grupos alquiltio incluyen CH₂-S-R donde R es un grupo alquilo, cicloalquilo o alquilo sustituido adicional.

Cicloalquilo

Cicloalquilo significa un grupo hidrocarburo no aromático cíclico. El grupo cicloalquilo puede incluir insaturación no aromática. El grupo cicloalquilo puede tener de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo.

El grupo cicloalquilo puede sustituirse opcionalmente, como se define a continuación, por ejemplo, como se ejemplifica a continuación. Los grupos cicloalquilo sustituidos ilustrativos incluyen grupos cicloalquilo mono- o poli-alquilo-sustituidos tales como 1-metilciclopropilo, 1-metilciclobutilo, 1-metilciclopentilo, 1-metilciclohexilo, 2-metilciclopropilo, 2-metilcicloputilo, 2-metilciclopentilo, 2-metilciclopropilo, 1,2-dimetilciclohexilo o 1,3-dimetilciclohexilo.

Grupo cicloalquilideno

Cicloalquilideno significa cualquier grupo cicloalquilo unido al resto de la molécula a través de un doble enlace. Las definiciones e ilustraciones proporcionadas en la presente descripción para los grupos cicloalquilo se aplican con la modificación apropiada también a los grupos cicloalquilideno.

Heterocicloalquilo

Grupo heterocicloalquilo significa un grupo cíclico no aromático que contiene uno o más heteroátomos en el anillo. El grupo heterocicloalquilo puede contener átomos de O, N o S. El grupo heterocicloalquilo puede saturarse completamente o insaturarse parcialmente. El grupo heterocicloalquilo es típicamente monocíclico o bicíclico, y más usualmente es monocíclico.

Los grupos heterocicloalquilo ilustrativos incluyen azetidino, pirrolidino, piperidino, azepino, diazepino, dihidrofurano (por ejemplo, 2,3-dihidrofurano, 2,5-dihidrofurano), 4,5-dihidro-1H-maleimido, dioxolano, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, piperazino, pirrolidinono, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, sulfolanilo, 3-sulfolenilo, tetrahydrofurano, tiomorfolinilo, dihidropirano (por ejemplo, 3,4-dihidropirano, 3,6-dihidropirano), dioxano, hexahidropirimidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piridazinilo, 4H-quinolizino, quinuclino, tetrahydropirano, 3,4,5,6-tetrahidropiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidinilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, tetrahydrotiofenilo, tetrametilenosulfóxido, tiazolidinilo, 1,3,5-triazinano, 1,2,4-triazinano, hidantoinilo y lo similar. El punto de unión puede ser a través de cualquier átomo del sistema de anillo.

Grupo heterocicloalquilideno

Heterocicloalquilideno significa cualquier grupo heterocicloalquilo unido al resto de la molécula a través de un doble enlace. Las definiciones e ilustraciones proporcionadas en la presente descripción para grupos heterocicloalquilo se aplican con modificación apropiada también a grupos heterocicloalquilideno.

Opcionalmente sustituido

"Opcionalmente sustituido" como se aplica a cualquier grupo significa que dicho grupo puede si se desea sustituirse con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes. 'Alquilo opcionalmente sustituido' incluye tanto 'alquilo' como 'alquilo sustituido'.

Ejemplos de sustituyentes adecuados para restos "sustituidos" y "opcionalmente sustituidos" incluyen halo (flúor, cloro, bromo o yodo), C₁₋₆alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, hidroxilo, C₁₋₆ alcoxi, ciano, amino, nitro, C₁₋₆alquilamino, C₂₋₆ alquenoilamino, di-C₁₋₆ alquilamino, C₁₋₆ acilamino, di-C₁₋₆ acilamino, C₁₋₆ arilo, C₁₋₆ arilamino, C₁₋₆ aroilamino, bencilamino, C₁₋₆ arilamido, carboxilo, C₁₋₆ alcocarbonilo o (C₁₋₆ arilo)(C₁₋₁₀alcoxi)carbonilo, carbamoilo, mono-C₁₋₆ carbamoilo, di-C₁₋₆ carbamoilo o cualquiera de los anteriores en el que un resto hidrocarbilo se sustituye a su vez por halo, ciano, hidroxilo, C₁₋₂ alcoxi, amino, nitro, carbamoilo, carboxilo o C₁₋₂ alcocarbonilo. En grupos que contienen un átomo de oxígeno como hidroxilo y alcoxi, el átomo de oxígeno puede reemplazarse con azufre para formar grupos tales como tio (SH) y tio-alquilo (S-alquilo). Por lo tanto los sustituyentes opcionales incluyen grupos tales como S-metilo. En los grupos tioalquilo, el átomo de azufre puede oxidarse adicionalmente para producir un sulfóxido o una sulfona, y por lo tanto los sustituyentes opcionales incluyen grupos tales como S(O)-alquilo y S(O)₂-alquilo.

La sustitución puede tomar la forma de dobles enlaces y puede incluir heteroátomos. Así un grupo alquilo con un carbonilo (C=O) en lugar de un CH₂ puede considerarse un grupo alquilo sustituido.

5 Los grupos sustituidos incluyen así, por ejemplo, CFH₂, CF₂H, CF₃, CH₂NH₂, CH₂OH, CH₂CN, CH₂SCH₃, CH₂OCH₃, OMe, OEt, Me, Et, -OCH₂O-, CO₂Me, C(O)Me, *i*-Pr, SCF₃, SO₂Me, NMe₂, CONH₂, CONMe₂ etc. En el caso de grupos arilo, las sustituciones pueden estar en forma de anillos de átomos de carbono adyacentes en el anillo arilo, por ejemplo, acetales cíclicos tales como O-CH₂-O.

10 El término "composición farmacéutica" en el contexto de esta invención significa una composición que comprende un agente activo y que comprende adicionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. La composición puede contener, además, ingredientes seleccionados de, por ejemplo, diluyentes, adyuvantes, excipientes, vehículos, agentes conservantes, rellenos, agentes desintegrantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes suspensores, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispersantes, en dependencia de la naturaleza del modo de administración y las formas de dosificación. Las composiciones pueden tomar la forma, por ejemplo, de tabletas, grageas, polvos, elixires, jarabes, preparaciones líquidas que incluyen suspensiones, pulverizadores, inhalantes, tabletas, pastillas, emulsiones, soluciones, sellos, gránulos, cápsulas y supositorios, así como preparaciones líquidas para inyección, incluidas preparaciones de liposomas.

20 Las dosis pueden variar en dependencia de los requisitos del paciente, la gravedad de la afección que se trata y el compuesto que se emplea. La determinación de la dosificación adecuada para una situación particular está dentro de la experiencia del especialista en la técnica. Generalmente, el tratamiento se inicia con las dosis más pequeñas que son menores que la dosis óptima del compuesto. Posteriormente la dosis se aumenta en pequeños aumentos hasta que se alcanza el efecto óptimo en esas circunstancias. Por conveniencia, la dosis total diaria puede dividirse y administrarse en porciones durante el día si se desea.

30 La magnitud de una dosis efectiva de un compuesto variará, por supuesto, con la naturaleza de la gravedad de la condición a tratar y con el compuesto particular y su vía de administración. La selección de las dosis apropiadas está dentro de la capacidad de un experto en esta técnica, sin una carga indebida. En general, el intervalo de dosis diarias puede ser de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un animal no humano y humano, preferentemente, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal de un animal no humano y humano, y con la máxima preferencia de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 30 mg por kg de peso corporal de un animal no humano y humano.

35 Aplicaciones biológicas

40 Los inhibidores de ciclofilina de la invención pueden usarse para tratar la periodontitis. Como se describe en la presente descripción, la invención incluye el uso de ciclosporinas, sanglifehrinas o cicoundecanopsipéptidos para el tratamiento, o la fabricación de medicamentos para usar en el tratamiento de periodontitis o enfermedad periodontal. Los inhibidores de la ciclofilina pueden prepararse como composiciones con mucoadhesivos. En la presente descripción se describen formulaciones farmacéuticas que contienen un mucoadhesivo y uno o más agentes seleccionados de ciclosporinas, sanglifehrinas o cicoundecanopsipéptidos.

45 Los inhibidores de la ciclofilina o las formulaciones farmacéuticas pueden aplicarse localmente en la bolsa gingival. Los inhibidores o formulaciones de ciclofilina pueden aplicarse como micro o nanoformulaciones. Según otro aspecto, la micro o nanoformulación es o contiene un mucoadhesivo. La micro o nanoformulación puede optimizarse para liberar el inhibidor de la ciclofilina durante un período de varios días o semanas. Los inhibidores de la ciclofilina pueden usarse en combinación con otros agentes. Pueden usarse dos o más inhibidores de ciclofilina juntos, o la composición puede consistir en un inhibidor de ciclofilina y un agente adicional, que puede ser antibacteriano o inmunosupresor.

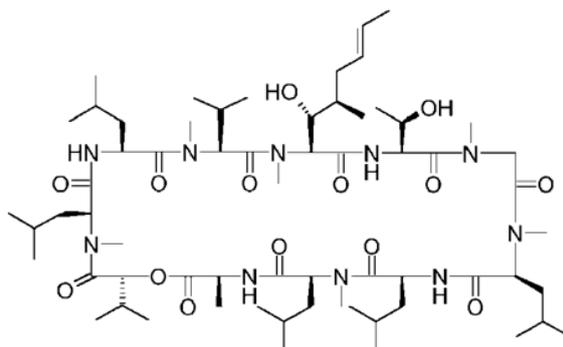
50 Los inhibidores de la ciclofilina o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral o por inyección en las encías. Los inhibidores de la ciclofilina o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse a través de un enjuague bucal que contiene los ingredientes activos. Los inhibidores de la ciclofilina o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse como formulaciones líquidas que se convierten en geles in situ.

55 Los inhibidores de la ciclofilina o las formulaciones farmacéuticas pueden usarse en humanos o en productos veterinarios. Los inhibidores de la ciclofilina o las formulaciones farmacéuticas pueden usarse en caninos para tratar la periodontitis canina.

60 Métodos para la preparación de los compuestos de la invención

Etapa 1: Producción de compuesto 1; Ciclo-(MeBmt-Thre-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal). por fermentación de la cepa NRRL-18230.

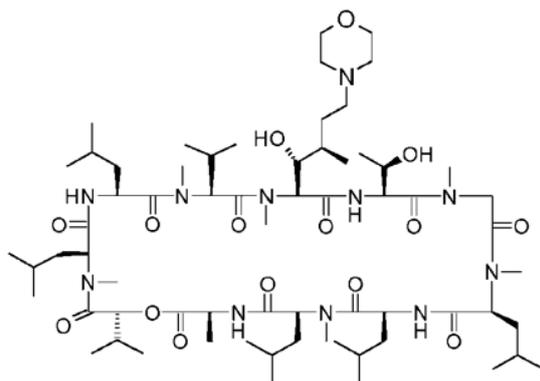
65



compuesto 1

Cylindrotrichum sp. NRRL-18230 se obtuvo de la colección de cultivos en el Servicio de Investigación Agrícola, Departamento de Agricultura de EE. UU., EE.UU., y se cultivó en agar de levadura de malta (MYA: 2 % de extracto de malta, 0.4 % de extracto de levadura, 2 % de agar en agua desionizada) a 22 °C. El material de partida se generó mediante la suspensión de diez tapones de 0.5 cm² tomados de los bordes de crecimiento de un cultivo en placa de agar maduro en agua destilada estéril (10 ml) que contenía perlas de vidrio (2,5-3.5 mm de diámetro, 5 ml) y mediante la agitación vigorosa para provocar la homogeneización. Se generó un cultivo semilla mediante la inoculación aséptica de cada uno de tres matraces cónicos de 250 ml que contenían 100 ml de caldo de levadura de malta (MYB: 2 % de extracto de malta y 0.4 % de extracto de levadura en agua desionizada a pH nativo) con 2 ml del material de partida y el cultivo a 22 °C y 150 rpm en un agitador rotativo. Después de 11 días los sedimentos miceliales de la primera etapa de siembra se maceraron con perlas de vidrio en agua destilada y se generó una segunda etapa de siembra mediante la inoculación de cada uno de quince matraces cónicos de 250 ml que contenían 100 ml de medio MYB con 10 % v/v del material macerado y mediante su cultivo a 22 °C y 150 rpm. Después de otros 14 días, se inició una etapa de producción mediante la inoculación de cada uno de seis matraces Erlenmeyer de 5 L que contenían 2,5 L de medio MYB con 250 ml de material macerado a partir de gránulos de micelios producidos a partir de la segunda etapa de siembra. Los cultivos se crecieron a 100 rpm y 22 °C y se recolectaron después de 14 días cuando los títulos de ciclo- (MeBmt-Thre-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal) habían alcanzado una meseta, según se determinó por muestreo y análisis por HPLC de fase inversa. La biomasa cosechada se recolectó mediante centrifugación a 3000 rpm durante 15 minutos mediante el uso de una centrifuga Beckman J6B. El sedimento resultante se extrajo mediante la homogeneización de la biomasa con porciones de acetato de etilo (3 x 2.5 L) seguido de agitación intermitente durante varias horas para permitir que se produjera la extracción. Este proceso se repitió de manera similar con metanol (2 x 1.5 L). Los extractos de acetato de etilo y metanol se concentraron por separado mediante evaporación rotatoria. El extracto de acetato de etilo se desgrasó mediante la disolución en acetonitrilo (300 ml) y la extracción con n-hexano (2 x 300 ml). Las capas de hexano combinadas se volvieron a extraer con acetonitrilo (300 ml) y después las capas de acetonitrilo se combinaron y se secaron para producir 1.2 g de material soluble en acetonitrilo. El extracto de metanol se desgrasó de manera similar para dar 2.7 g de material soluble en acetonitrilo. Las muestras solubles en acetonitrilo a partir del acetato de etilo y los extractos de metanol se disolvieron y se combinaron en 1:1 n-hexano:acetato de etilo (10 ml) y se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (35-70 µm, columna: ø 8 cm x 16 cm) al eluir inicialmente con n-hexano:acetato de etilo (1:1) seguido de acetato de etilo y después acetato de etilo-metanol (98:2 seguido de 96:4), con todas las fases móviles que contienen 0.1 % de ácido fórmico. Las fracciones que se encontraron que contenían solo el compuesto de interés, según se determinó mediante análisis mediante el uso de HPLC de fase inversa con detección por dispersión de luz por evaporación, se combinaron y se concentraron al vacío para producir Ciclo-(MeBmt-Thre-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal) puro. (1.248 g).

Etapa 2: Preparación del compuesto 2; ácido ciclo-[(3R,4R,5S)-4-(hidroxi)-3-metil-5-(metilamino)-1-N-morfolino-hexanoico-Thre-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]



compuesto 2

Etapa 2a: Preparación del ácido ciclo-[[[(3R,4R,5S)-4-(hidroxi)-3-metil-5-(metilamino)-1-oxo-hexanoico-Thre-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]]

5 El producto obtenido en la etapa 1 (0.124 g, 0.1 mmol) se disolvió en diclorometano seco (16 ml) y se adicionó a un matraz de 3 bocas equipado con un tubo de entrada de vidrio (para la adición de nitrógeno/ozono) con una salida conectada a un frasco Dreschler que contiene una solución de yoduro de potasio 2M. La mezcla de reacción se enfrió hasta -78 °C mediante el uso de un baño de CO₂/acetona sólido bajo una atmósfera de nitrógeno. Cuando la temperatura del recipiente de reacción se estabilizó, se burbujeó ozono a través de la mezcla de reacción hasta que se volvió de un color azul pálido (aproximadamente 3-5 minutos). Se eliminó el suministro de ozono y después se burbujeó gas nitrógeno seco a través de la mezcla de reacción hasta que desapareció el color azul. Después se adicionó sulfuro de dimetilo (0.038 ml), y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se lavó con salmuera y después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título crudo que se usó en la próxima etapa sin aislamiento.

15 ESMS MNa+1257.1, MK+1273.3

Etapa 2b: Preparación del Compuesto 2; ácido ciclo-[[[(3R,4R,5S)-4-(hidroxi)-3-metil-5-(metilamino)-1-N-morfolino-hexanoico-Thre-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]]

20 A una solución agitada del compuesto obtenido en el paso 2a (0.123 g, 0.1 mmol) en diclorometano seco (10 ml) se le adicionó morfolina (0.044 ml, 0.5 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (0.089 g, 0.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de este tiempo, se adicionaron cantidades adicionales de morfolina (0.044 ml, 0.5 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0.089 g, 0.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 4,5 h. Después de este tiempo, se adicionaron cantidades adicionales de morfolina (0.025 ml, 0.28 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0.089 g, 0.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 h más. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, después la fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía SCX mediante el uso de un gradiente de solvente de etanol al 100 % a trimetilamina 0.21 M en etanol, seguido por cromatografía MPLC mediante el uso de un gradiente de solvente de diclorometano al 100 % a diclorometano al 92 % / etanol al 8 % para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

30 ESMS MH+1306.6

El compuesto 2 puede usarse en el tratamiento de la enfermedad periodontal o puede formularse en una suspensión como se describe a continuación.

35 Métodos para la preparación de suspensiones de ciclosporina.

Ejemplo 1

40 A una suspensión al 5 % de ciclosporina en glicerol se adicionaron con agitación mecánica (mezclador rotor-estator, Ultra Turrax T25) 1 % de TPGS, clorhexidina al 0.01 %, gelatina al 7 % e hidroxipropilcelulosa al 10 %. La predispersión resultante se homogeneizó después mediante el uso de 3 ciclos a 500 bar y 10 ciclos a 1,500 bar en un homogeneizador de alta presión Gaulin Micron Lab40 a temperatura ambiente. El análisis del tamaño de partícula mostró una D50 % de 1.8 µM, una D75 % de 4,6 µM y una D95 % de 5.6 µM.

45 Ejemplo 2

El mismo protocolo experimental que en el ejemplo 1 pero con 20 ciclos de homogeneización a alta presión, dio nanopartículas de ciclosporina con una D95 % de 960 nM.

50 Ejemplo 3

El protocolo experimental del ejemplo 2 pero mediante la sustitución del polioxámero 407 por TPGS y 20 ciclos de homogeneización a alta presión dio nanopartículas de ciclosporina con una D50 % de 890 nM y una D95 % de 1.7 µM.

55 Procedimiento general de nanomolienda (escala piloto)

60 La cantidad indicada de agua purificada se pesó en un vaso de precipitado de vidrio de tamaño adecuado. Posteriormente se adicionaron las cantidades indicadas de surfactante y polímero estabilizante con agitación magnética hasta que los componentes se disolvieron completamente. La cantidad descrita de ciclosporina se adicionó lentamente con agitación para dar una suspensión casi homogénea. La suspensión se transfirió al sistema de molienda (por ejemplo, Netzsch, DeltaVita). El sistema de molienda se cargó previamente con bolas de molienda con aprox. 0.2 mm de diámetro. La molienda se realiza bajo condiciones de temperatura controlada (<40 °C) durante un tiempo adecuado (2-5 h) mediante el uso de una velocidad de molienda adecuada (2000 - 3000 rpm).

65 Caracterización

Las nanosuspensiones aisladas se midieron en la distribución del tamaño de partícula (PSD) mediante difracción láser estática (por ejemplo, Malvern Mastersizer). En adición la estabilidad de las nanosuspensiones se midieron después del almacenamiento a 2-8 °C y 25 °C/60 % de humedad.

Aditivos para la nanosuspensión

5

Los surfactantes seleccionados de los surfactantes neutros TPGS, sistema catiónico (quitosano) o sistema aniónico (glicocolato de sodio). Los datos que utilizan los diferentes surfactantes se muestran en las figuras 1-4. La Figura 5 muestra los beneficios de la ciclosporina micronizada para la estabilidad de las partículas.

10

En adición, los polímeros como el Poloxámero 407 también pueden adicionarse a la nanosuspensión final para aumentar la formación del gel a temperaturas más altas sin ningún impacto en la distribución del tamaño de las partículas, como se muestra en la figura 6. La estabilidad de la formulación se muestra a continuación:

G0637N016 con Poloxámero 407 adicionado a una concentración final de 15 % de Poloxámero:

15

Núm. de lote	PSD [nm]	PSD Origen NS	PSD inicial	PSD 2 semanas 2-8 °C	PSD 2 semanas 25 °C	PSD 4 semanas 2-8 °C	PSD 4 semanas 25 °C
G0637N016_Ga	d(10)	83	85	81	81	81	81
	d(50)	135	136	135	136	135	136
	d(90)	556	526	602	634	609	641

20

25

Pueden adicionarse conservantes como el gluconato de clorhexidina sin ningún impacto sobre las nanopartículas en la nanosuspensión. Los datos para esto se muestran a continuación:

Impacto de la adición de gluconato de clorhexidina (0.2 % CHG) en la nanosuspensión neutra G0637N016:

30

Núm. de lote	Código de lote conservante	Cantidad	Cantidad adicionada de 0.2 % CHG	PSD [nm]	PSD inicial	PSD 4 semanas 2-8 °C	PSD 4 semanas 25 °C
G0637N016	G0637N016_Pa	15 g	0.075 g	d(10)	84	85	64
				d(50)	135	136	127
				d(90)	516	579	637

35

Reivindicaciones

- 5 1. Una formulación farmacéutica tópica que comprende micro o nanopartículas de un inhibidor de ciclofilina para usar en el tratamiento de la enfermedad periodontal en donde el inhibidor de ciclofilina se selecciona de entre ciclosporinas, sanglifehrinas o cicloundecanopsipéptidos y en donde la formulación contiene TPGS (succinato de tocoferil polietileno glicol).
- 10 2. La formulación para usar de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto inhibidor se aplica en la bolsa gingival.
3. La formulación para usar de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el inhibidor es ciclosporina A, ciclosporina B, ciclosporina C, ciclosporina D, ciclosporina G, (D)-serina-8-ciclosporina, (D)-[O-hidroxiethylserina]-ciclosporina (IMM-125), Melle-(4)-ciclosporina (NIM-811), Aliosporivir (Debio-025), SCY-635 o SCY-641.
- 15 4. La formulación para usar de acuerdo con las reivindicaciones 1-3 en donde la composición comprende, además, un poloxámero.
- 20 5. La formulación para usar de acuerdo con las reivindicaciones 1-4 en donde la composición comprende 1 % de TPGS y 1 % de Poloxámero 407.
- 25 6. Una composición farmacéutica tópica que comprende TPGS (succinato de tocoferil polietilén glicol) y ciclosporina A en donde la formulación es una suspensión de micropartículas o nanopartículas.
7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6 que comprende, además, un poloxámero.
- 30 8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7 en donde la composición comprende 1 % de TPGS y 1 % de Poloxámero 407.
9. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 6-8 en donde la ciclosporina A es cristalina.
- 35 10. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 6-8 en donde la ciclosporina A se microniza antes de la formulación.
11. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 6-10 en donde la formulación consiste en partículas en las que más del 50 % de las partículas tienen menos de 1 micrómetro de diámetro.
- 40 12. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 6-11 que comprende, además, un mucoadhesivo, en donde el mucoadhesivo se selecciona entre lectinas, carbopol (ácido poliacrílico), quitosán, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o carboximetilcelulosa sódica.
- 45 13. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 7-12 que comprende, además, un conservante antimicrobiano, en donde el conservante antimicrobiano es clorhexidina.
14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 en donde la composición se formula con un 15-20 % de poloxámero 407.
15. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 7-14 para usar en el tratamiento de la enfermedad periodontal, en donde la enfermedad periodontal afecta a seres humanos o caninos.

Lote núm.	G0637N015
API [%]	5.00
TPGS [%]	1.00
H ₂ O [%]	94.00

PSD G0637N015	Medio	d (0.1) [nm]	d (0.5) [nm]	d (0.9) [nm]	Ensayo [%]
antes	agua	1,324	2,590	7,230	-
Antes de moler	agua	80	133	263	67.4
2 semanas (2-8°C)	agua	81	134	261	-
2 semanas (25°C)	agua	75	133	503	-
4 semanas (2-8°C)	agua	80	133	265	-
4 semanas (25°C)	agua	64	124	303	-
8 semanas (2-8°C)	agua	81	134	264	66.1
8 semanas (25°C)	agua	64	126	376	67.4

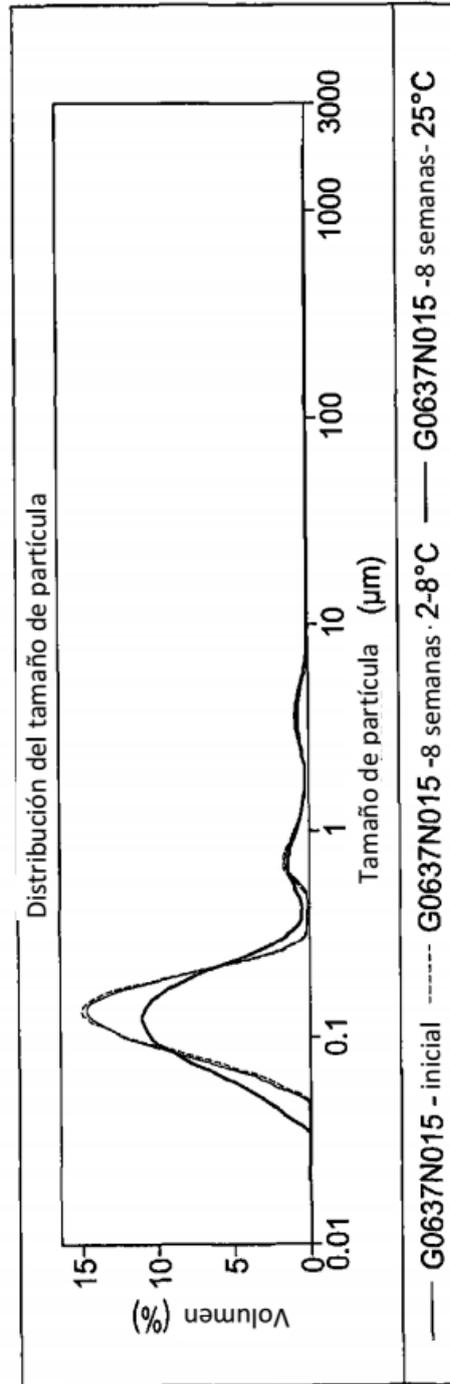


Fig. 1

Lote núm.	G0637N016	PSD G0637N016						Ensayo [%]
API [%]	5.00	lantes	Medio	d (0.1) [nm]	d (0.5) [nm]	d (0.9) [nm]	-	
TPGS [%]	1.00	inicial	agua	1,192	2,047	3,810	-	
Poloxámero 407 [%]	1.00	2 semanas (2-8°C)	agua	84	135	523	88.7	
H ₂ O [%]	93.00	2 semanas (25°C)	agua	83	135	556	-	
		4 semanas (2-8°C)	agua	81	135	615	-	
		4 semanas (25°C)	agua	85	136	526	-	
		8 semanas (2-8°C)	agua	80	133	615	-	
		8 semanas (25°C)	agua	80	133	514	87.8	
		8 semanas (2-8°C)	agua	75	129	639	88.8	
		8 semanas (25°C)	agua	80	134	524	-	

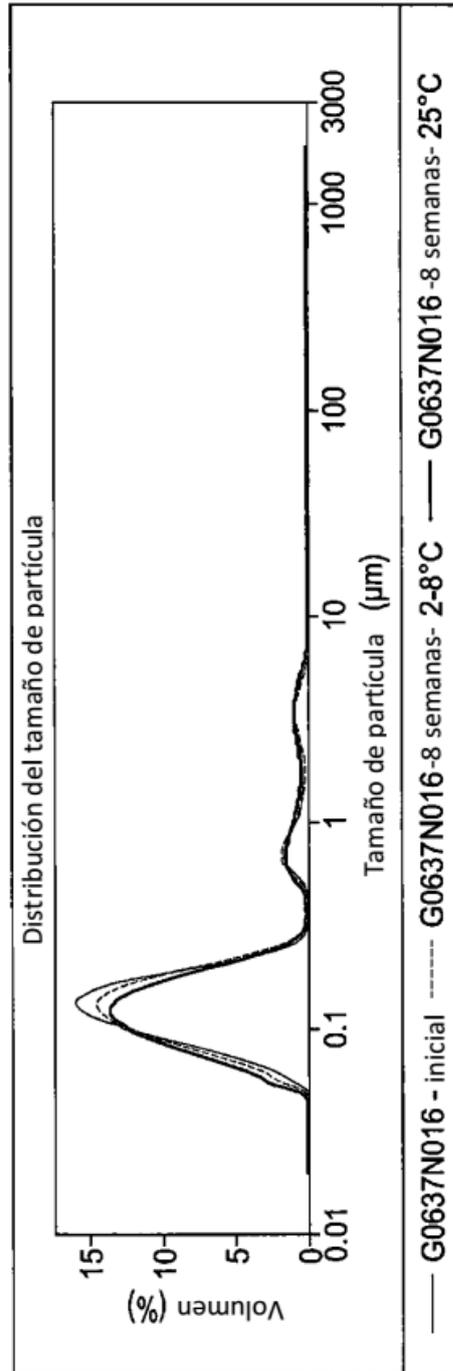


Fig. 2

Lote núm.	G0637N017
API [%]	5.00
Glicolato de sodio [%]	0.80
Poloxámero 407 [%]	2.00
H ₂ O [%]	92.50

PSD G0637N017	Medio	d (0.1) [nm]	d (0.5) [nm]	d (0.9) [nm]	Ensayo [%]
antes	agua	1,361	2,766	19,344	-
inicial	agua	86	138	506	94.3
2 semanas (2-8°C)	agua	86	137	272	-
2 semanas (25°C)	agua	85	136	617	-
4 semanas (2-8°C)	agua	85	136	276	-
4 semanas (25°C)	agua	85	136	613	-
8 semanas (2-8°C)	agua	83	133	548	95.2
8 semanas (25°C)	agua	100	568	23,652	92.2

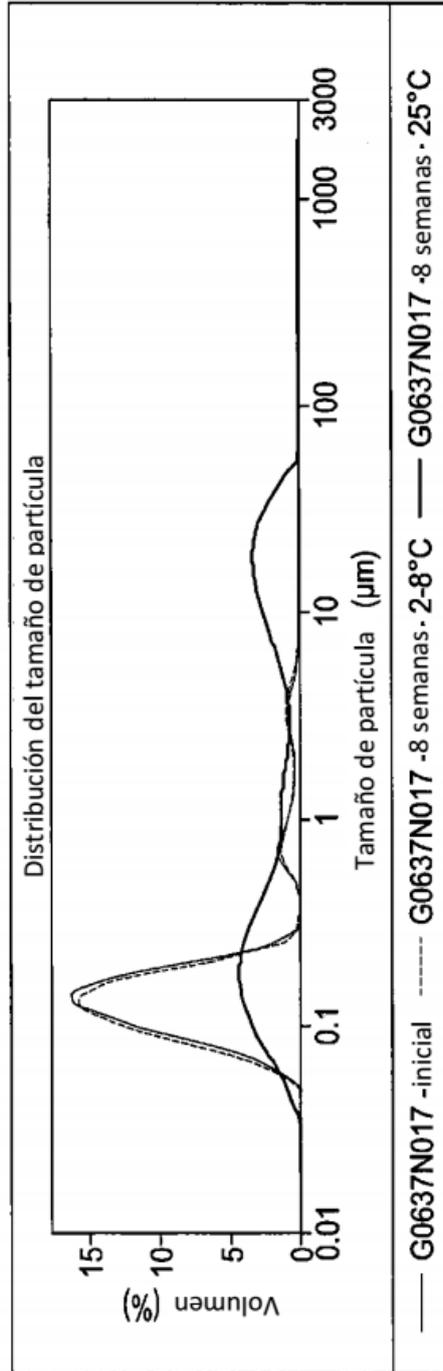


Fig. 3

Lote núm.	G0637N019
API [%]	5.00
Quitosán UP CL 213 [%]	0.02
Poloxámero 407 [%]	1.00
H ₂ O [%]	93.98

PSD G0637N019	Medio	d (0.1) [nm]	d (0.5) [nm]	d (0.9) [nm]	Ensayo [%]
antes	agua	1,293	2,490	15,350	-
inicial	agua	82	136	663	105.2
2 semanas (2-8°C)	agua	90	2,047	6,861	-
2 semanas (25°C)	agua	2,307	3,575	5,490	-
4 semanas (2-8°C)	agua	No medido			-
4 semanas (25°C)	agua	No medido			-
8 semanas (2-8°C)	agua	1,899	3,766	7,222	108.8
8 semanas (25°C)	agua	No medido			-

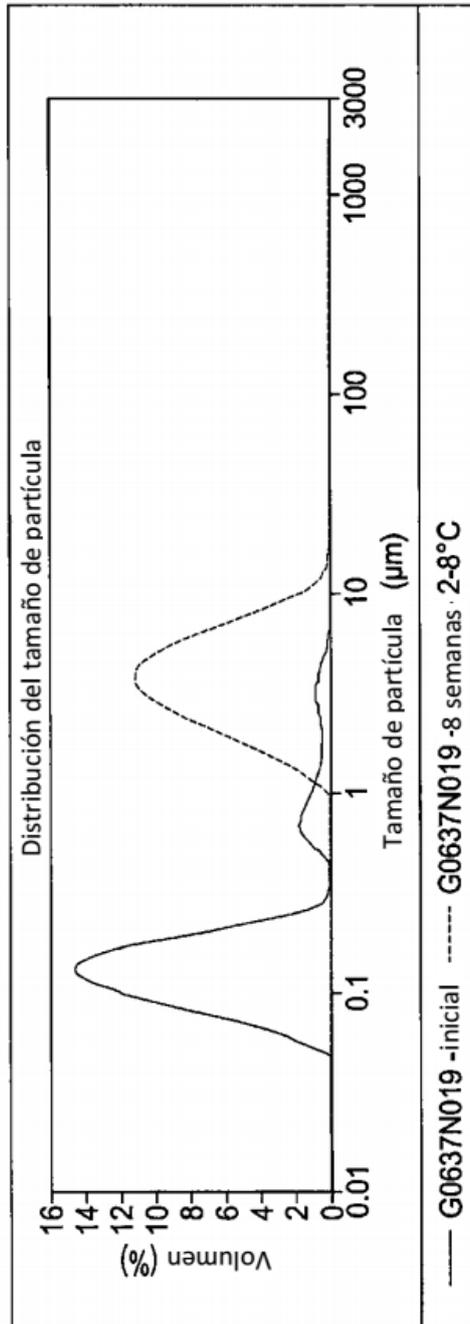


Fig. 4

Lote núm.	G0637N020
API [%]	5.00
TPGS [%]	1.00
H ₂ O [%]	94.00
Ensayo [%]	98.0

PSD G0637N020	Medio	d (0.1) [nm]	d (0.5) [nm]	d (0.9) [nm]	Ensayo [%]
antes	agua	1,285	2,417	9,349	-
inicial	agua	86	137	254	98.0
2 semanas (2-8°C)	agua	84	135	256	-
2 semanas (25°C)	agua	80	134	565	-
4 semanas (2-8°C)	agua	84	136	276	-
4 semanas (25°C)	agua	81	136	602	-
8 semanas (2-8°C)	agua	80	133	273	98.3
8 semanas (25°C)	agua	81	136	605	99.6

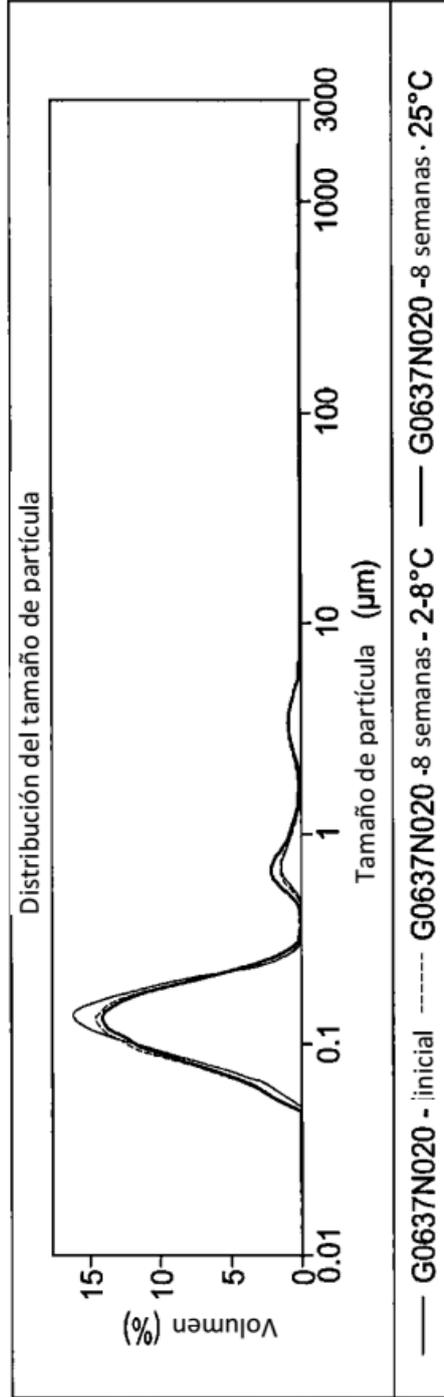


Fig. 5