(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 283 557**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/265 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 47/28 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **02732578 .6**
(86) Fecha de presentación : **08.04.2002**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1385502**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **04.02.2004**

(54) Título: **Medicamento que contiene una formulación anhidra de un xantogenato.**

(30) Prioridad: **09.04.2001 DE 101 17 728**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2007

(73) Titular/es: **Shogoo Pharmaceuticals, K.K.**
1-13-6 Nihonbashimuromachi
Chuo-ku, Tokyo 103-0022, JP

(72) Inventor/es: **Amtmann, Eberhard**

(74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Medicamento que contiene una formulación anhidra de un xantogenato.

El invento se refiere a un medicamento que contiene una formulación farmacéutica de un xantogenato, para el tratamiento de enfermedades víricas, tumorales y autoinmunitarias.

Los xantogenatos, en particular un triciclodecan-9-il-xantogenato (D609), son conocidos como sustancias con una actividad antivírica y antitumoral, p.ej. a partir de las citas "DNA and RNA virus species are inhibited by xanthates, a class of antiviral compounds with unique properties" (Ciertas especies de virus de ADN y ARN son inhibidas por xantatos, una clase de compuestos con una propiedades únicas) Sauer-G; Amtmann-E; Melber-K; Knapp-A; Muller-K; Hummel-K; Scherm-A, en Proc-Natl-Acad-Sci-U-S-A. 1984 junio; 81(11): 3.263-7; "Selective killing of tumor cells by xanthates" (Aniquilamiento selectivo de células de tumores por xantatos) Amtmann-E; Sauer-G, en Cancer-Lett. 1987 junio; 35(3): 237-44; y del documento de patente de los EE.UU. Nº 4.602.037.

Sin embargo, las propiedades antivíricas de los xantogenatos, de acuerdo con la cita "Synergistic antiviral effect of xanthates and ionic detergents" (Efecto antivírico sinérgico de xantatos y detergentes iónicos) Amtmann-E; Muller-Decker-K; Hoss-A; Schalasta-G; Doppler-C; Sauer-G, en Biochem-Pharmacol. 1987 mayo 1; 36(9): 1545-9, se hacen evidentes tan sólo en un medio acidificado o en presencia de detergentes iónicos.

Puesto que los xantogenatos son inestables frente a los ácidos, su utilización farmacéutica en formulaciones acidificadas no es practicable por motivos de estabilidad. Como aditivos especialmente eficaces se han acreditado las sales de potasio de los ácidos decanoico, undecanoico y láurico. Estos aditivos no tienen por sí mismos propiedades antivíricas de ningún tipo.

No obstante, los xantogenatos son fuertemente irritantes. Por lo tanto, la utilización farmacéutica de los xantogenatos no era posible hasta ahora. Para el D609, la concentración máxima tolerable en ungüentos se encontró limitada a un 1%. En experimentos con animales se puso de manifiesto que para una utilización antivírica eficaz debe de estar contenido por lo menos un 2,5% de D609 en un ungüento.

La utilización farmacéutica de xantogenatos eficaces como antivíricos y antitumorales, se tropieza, por consiguiente, con tres problemas:

1. Para la actividad farmacológica son necesarias unas concentraciones relativamente altas de la sustancia activa. En un experimento con animales, para la inhibición eficiente de virus del herpes simple, se requirieron unas concentraciones de por lo menos un 2,5% de la sustancia activa.

2. Los xantogenatos son inestables en un medio acuoso, en particular en el caso de presentarse unas condiciones ligeramente ácidas, tales como las que predominan en la piel.

3. Los xantogenatos tienen unas pronunciadas propiedades irritantes. La aplicación se puede efectuar, por lo tanto, sólo en formulaciones que tienen como máximo un 1% de la sustancia activa.

El documento de solicitud de patente internacional WO 96/14841 describe formulaciones farmacéuticas, que contienen un xantogenato y un coadyuvante que aumenta la actividad del xantogenato, en un vehículo que se basa en esteroides o lípidos. Estas formulaciones se obtienen mediante un tratamiento con ultrasonidos de suspensiones de los componentes en agua. La presencia del coadyuvante se describe como imprescindible para la incorporación del xantogenato.

En estas formulaciones es desventajosa sobre todo la costosa preparación. También, las formulaciones contienen agua.

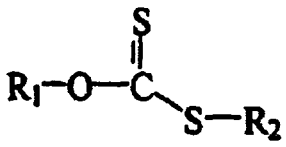
Los autores del invento hemos encontrado ahora, sorprendentemente, que mediante la sencilla adición de determinados emulsionantes a los xantogenatos, se puede superar su efecto irritante. De esta manera, la utilización farmacéutica de los xantogenatos se hace posible en unas concentraciones terapéuticamente eficaces. Puesto que estas formulaciones son anhidras, la estabilidad química de la sustancia activa está garantizada durante unos prolongados períodos de tiempo y, por consiguiente, se posibilita una utilización farmacéutica. Con las formulaciones conformes al invento es posible sorprendentemente, por lo tanto, resolver los tres problemas sin la costosa incorporación de un vehículo. Por una parte, se mejora manifiestamente la compatibilidad. La eficiencia antivírica se aumenta. También se garantiza una estabilidad química suficiente en un medio acuoso.

El presente invento resuelve, por consiguiente, los problemas antes mencionados, mediante el recurso de que se pone a disposición una formulación farmacéutica, que contiene un xantogenato, un coadyuvante que aumenta la actividad de éste y un esteroide o fosfolípido como emulsionante, que reduce el efecto irritante del xantogenato y del coadyuvante que aumenta la actividad de éste.

La preparación se efectúa, conforme al invento, mezclando el xantogenato y el coadyuvante en sustancia con el emulsionante, pudiéndose añadir preferiblemente un agente coadyuvante no acuoso, p.ej. un aceite de parafina.

Sorprendentemente, no se necesitan una suspensión en agua ni/o un tratamiento con ultrasonidos. Las formulaciones obtenidas mediante una sencilla mezcladura, por ejemplo, mediante amasadura o agitación, muestran el deseado efecto irritante disminuido y la necesaria estabilidad.

La formulación contiene un xantogenato de la fórmula general I



I

representando R_1 un radical arilo o alquilo eventualmente sustituido. De manera preferida, R_1 representa un radical adamantilo, norbornilo, triciclodecilo, bencilo, alquilo de C_3-C_{20} lineal o ramificado, cicloalquilo de C_3-C_{20}, furilo, piridilo, antracilo, naftilo, fenantrilo, perinaftilo o quinuclidinilo, y el radical alquilo de C_3-C_{20} lineal o ramificado, antes mencionado, puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, alcoxi de C_1-C_4 o alquilo de C_1-C_4, un átomo de halógeno o un grupo amino, y el radical cicloalquilo de C_3-C_{20} antes mencionado puede estar sustituido asimismo con un grupo hidroxilo, alcoxi de C_1-C_4 o alquilo de C_1-C_4, un átomo de halógeno o un grupo amino. Son especialmente ventajosos para R_1 los radicales ciclododecilo, dodecilo, undecilo, decilo, triciclo[5,2,1,$0^{2,6}$]-decilo, nonilo, octilo, biciclo[2,2,1]-heptilo, ciclohexilo, hexilo y toluoílo. Es muy especialmente ventajoso un radical triciclo[5,2,1,$0^{2,6}$]-decilo.

R_2 representa un átomo de un metal, un grupo alquilo, alcoxi, amino o amonio eventualmente sustituido, o un halógeno. De manera preferida, R_2 representa un átomo de un metal uni- o plurivalente, un radical alquilo de C_1-C_6 lineal, un radical alquilo de C_1-C_6 sustituido con hidroxi, un radical alcoxi de C_1-C_6, un grupo amino, un radical (alquil de C_1-C_6)-amino, un radical (alquil de C_1-C_6)$_2$-amino, un radical (alquil de C_1-C_6)$_3$-amonio, un halógeno, 2,3-dihidroxipropilo o hidroxi-(alcoxi de C_1-C_6)-metilo. Son especialmente ventajosas/os las sales de sodio y potasio así como los ésteres dimetilglicílicos y metílicos.

El coadyuante que aumenta la actividad es preferiblemente un detergente iónico. Éste puede ser un ácido graso con 6 - 19 átomos de C o una de sus sales. Son especialmente ventajosas las sales de potasio del ácido decanoico, undecanoico o láurico.

El coadyuvante que aumenta la actividad puede ser también un sulfato con un radical alifático de 8 - 18 átomos de C. Se prefiere en particular el laurilsulfato de Na.

Además, para el coadyuvante entra en consideración el ácido desoxicólico o una sal farmacéuticamente compatible de éste o un ácido fosfónico.

Se han acreditado como bien adecuadas unas formulaciones, en las cuales por cada parte del xantogenato están contenidas de 0,1 a 10 partes del coadyuvante que aumenta la actividad. Es especialmente ventajosa una relación del xantogenato al coadyuvante que aumenta la actividad de 1:1.

El emulsionante que reduce el efecto irritante es preferiblemente un esteroide. Se adecuan, por ejemplo, estearilamina, colesterol, colestanol, ácido colánico, condrilasterol y α, β, γ sisterol. Es especialmente ventajoso el colesterol.

Como emulsionante, que reduce el efecto irritante, se adecuan también fosfolípidos, tales como lecitina, fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol; glicolípidos, tales como p.ej. un gangliósido, o esfingolípidos, tales como p.ej. esfingomielina. Son especialmente ventajosas lecitina, esfingomielina y fosfatidilserina.

De manera preferida, se emplean de 0,5 a 10 partes del emulsionante por cada parte en peso del xantogenato, en particular de 2 a 6 partes.

Se prefiere especialmente una formulación, en la que el emulsionante que reduce el efecto irritante es colesterol, el coadyuvante que aumenta la actividad es la sal de Na o K del ácido decanoico y el xantogenato es un xantogenato de triciclo[5,2,1,$0^{2,6}$]-decan-9-ilo. En particular, por cada parte del xantogenato se presentan una parte de la sal de potasio del ácido decanoico y 4 partes de colesterol.

Otra formulación especialmente preferida contiene, como el emulsionante que reduce el efecto irritante, fosfatidilcolina, como el coadyuvante que aumenta la actividad, la sal de Na o K del ácido decanoico, y como xantogenato, un xantogenato de triciclo[5,2,1,$0^{2,6}$]-decan-9-ilo. En particular, por cada parte del xantogenato se presentan una parte del ácido decanoico y 4 partes de fosfatidilcolina.

Además, los agentes contienen sustancias auxiliares usuales. También pueden estar contenidas otras sustancias activas, siempre y cuando que éstas no perjudiquen ni al efecto ni a la estabilidad de los xantogenatos.

Se prefieren en particular agentes en forma de ungüentos, utilizándose como base del ungüento una sustancia lipófila. De manera preferida, como base del ungüento se utiliza una vaselina. Unas concentraciones del xantogenato de 3% en peso se han acreditato como un compromiso entre el efecto y la irritación indeseada.

Una forma de realización adicional preferida la constituyen formulaciones anhidras para soluciones inyectables. Éstas contienen preferiblemente, junto a la formulación farmacéutica conforme al invento, por cada parte de un xantogenato, 0,1 - 5 partes de un hidróxido de metal alcalino, en particular KOH. El hidróxido de metal alcalino mejora la solubilidad del coadyuvante y estabiliza adicionalmente al xantogenato en la solución inyectable.

La solución inyectable se obtiene para su aplicación mediante disolución o respectivamente emulsionamiento en un medio fisiológicamente compatible, tal como p.ej. una solución salina isotónica. En una forma de realización especialmente preferida, la mezcla de un xantogenato y un emulsionante se pone a disposición en un estuche con el medio fisiológicamente compatible, presentándose el hidróxido de metal alcalino facultativamente como una sustancia seca separada, en la mezcla de un xantogenato y un emulsionante, o disuelta en el medio fisiológicamente compatible.

Las formulaciones farmacéuticas conformes al invento y los agentes, que ellas contienen, se adecuan para el tratamiento de enfermedades víricas, tumorales y autoinmunitarias, tales como p.ej. infecciones causadas por virus del herpes simple y del papiloma. Los ungüentos conformes al invento son especialmente adecuados para el tratamiento de enfermedades de la piel.

Los siguientes Ejemplos ilustran adicionalmente el invento, pero sin limitarlo.

Ejemplo 1

Preparación de un ungüento

Para obtener 100 g de un ungüento se mezclan 3 g del D609 con 12 g de colesterol. En este caso, con el fin de facilitar la mezcladura a fondo de los componentes pulverulentos, se añaden 20 - 25 g de un aceite de parafina. La mezcla se reúne con una vaselina para dar un peso total de 100 g y el conjunto total se mezcla a fondo uniformemente con una mano de almirez en un mortero. Cuando se prescinde del empleo de un aceite de parafina, se ha de aumentar correspondientemente la proporción de una vaselina.

De igual manera, se preparó un ungüento a partir de 3 g del D609 y de 12 g de una lecitina natural.

De igual manera, se preparó un ungüento a partir de 3 g del D609 y de 12 g de una lecitina sintética.

De igual manera, se preparó un ungüento a partir de 3 g del D609 y 12 g de una fosfatidilserina natural.

Unas cantidades mayores del ungüento se pueden preparar análogamente por medio de procedimientos técnicos conocidos.

Ejemplo 2

Preparación de soluciones inyectables

3 g del D609 y 3 g de undecanoato de potasio se mezclan con 12 g de colesterol natural o sintético. Después de esto, se añaden 3 g de KOH anhidro. La mezcla seca se disuelve o respectivamente emulsiona directamente antes de la inyección por medio de soluciones salinas isotónicas. El KOH se puede poner a disposición también por separado en una forma seca o como una solución, o puede constituir contenido de un estuche.

De igual manera, se preparó una mezcla para una solución inyectable, siendo reemplazado el colesterol por la misma cantidad de una lecitina natural o sintética.

De igual manera, se preparó una mezcla para una solución inyectable, siendo reemplazado el colesterol por la misma cantidad de una esfingomielina natural o sintética.

De igual manera, se preparó una mezcla para una solución inyectable, siendo reemplazado el colesterol por la misma cantidad de una fosfatidilserina natural o sintética.

Ejemplo 3

Efecto irritante del D609 en ungüentos que contienen fosfatidilcolina o colesterol

El D609 se mezcló en un mortero en común con la misma proporción en peso de la sal de potasio del ácido decanoico y dos partes en peso de fosfatidilcolina o respectivamente dos o cuatro partes en peso de colesterol. Después de esto, se añadieron tantas cantidades de un aceite de parafina muy fluido y de una vaselina (1 parte en peso del aceite

de parafina, 4 partes de la vaselina), que se alcanzase en cada caso una concentración de 1,25; 2,5; 5,0; ó 10% de D609. De igual modo, se prepararon ungüentos que contenían elD609 sin fosfatidilcolina ni respectivamente colesterol.

En cada caso a 10 ratones depilados (de la raza Swiss CD3, Nu/Nu) se les aplicaron dos veces en cada caso 100 mg de un ungüento en la región de la nuca, en un intervalo de cuatro horas. 12 horas después de la última aplicación se leyó el grado de la irritación. La irritación se valoró según el siguiente esquema: ligero enrojecimiento 0,5; fuerte enrojecimiento 1,0; ulceración 2,0. Las valoraciones de todos los animales de un grupo se sumaron y se introdujeron en el gráfico (véase la Figura 1). Tal como se puede ver, en el caso de una concentración de 2,5% de D609 en vaselina pura ya se establece una manifiesta irritación. Con un 5%, ésta es fuertemente pronunciada. Los ungüentos, que contenían dos partes en peso de colesterol, mostraron una disminución manifiesta de los síntomas. Una irritación significativa apareció tan sólo con un 10% de D609. Los ungüentos, que contenían cuatro partes en peso de colesterol, estaban casi libres de efecto irritante incluso en una concentración de un 10% de D609. Sólo en el caso de uno de los animales se observó un ligero enrojecimiento. Los ungüentos con cuatro partes en peso de fosfatidilcolina presentaron asimismo un manifiesto mejoramiento de la compatibilidad. Con un 5% de D609, uno de los animales mostró un ligero enrojecimiento y, con un 10% de D609, lo mostraron cinco animales.

Ejemplo 4

Actividad antivírica de D609 en presencia de colesterol

Células de riñón de mono (del linaje Rita) se infectaron en placas Linbro con 20 unidades formadoras de calvas del virus del herpes simple 1 (HSV 1), cepa Angelotti. Después de 15 min se añadió un medio de cultivo celular recientemente preparado (ajustado a un pH de 6,8 mediante reducción de la cantidad de bicarbonato de sodio a 0,85 g/l y adición de 1 ml de HCl 1 N), que contenía ya sea 0, 5, 10, 15, 20, 25 o 30 μg/ml de D609. Todas las tandas se realizaron cuatro veces. Simultáneamente, se trataron ciertos cultivos con D609 y con una concentración cuatro veces mayor de colesterol o con colesterol a solas. Después de 5 días, en todos los cultivos sin tratar, las células de riñón de mono habían sido lisadas por el efecto citopatógeno (cpe). Después de otros tres días, se determinó el número de cultivos con cpe para cada una de las concentraciones de D609. Como se puede deducir de la Figura 2, el número de los cultivos con cpe disminuye con una dosis creciente de D609. El efecto antivírico del D609 fue aumentado mediante colesterol. Mientras que sin colesterol eran necesarios 25 μg/ml de D609 a fin de reducir en un 50% el número de los cultivos infectados, en presencia de colesterol sólo eran necesarios 10 μg/ml de D609. El colesterol a solas no tenía ningún efecto sobre la reproducción de los HSV. Exceptuando la concentración más alta (120 μg/ml), todos los cultivos fueron lisados por el HSV 1. El efecto antivírico del D609, en unas condiciones, como las que predominan en la piel (pH 6,8), se mejoró, por consiguiente, en un factor de más de 2,5.

Ejemplo 5

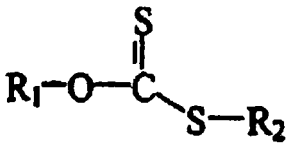
Estabilidad del D609 en una solución acuosa en presencia de colesterol

El D609 se disolvió en agua destilada en una concentración de 1 mg/ml. En cada caso 100 ml de esta solución se cargaron en un matraz Erlenmeyer con una capacidad de 200 ml. Una de dos soluciones se mezcló con 1 g de colesterol. Ambas soluciones se incubaron a 37ºC. A intervalos regulares se determinó el valor del pH de las soluciones. El D609 se descompone en presencia de agua para dar triciclodecanol, sulfuro de carbono y KOH. Con la formación de KOH aumenta el valor del pH de la solución. El aumento del pH es, por lo tanto, una medida de la descomposición del D609. A partir de la Figura 3 se puede observar que el D609 en una solución acuosa ya muestra una descomposición manifiesta en el transcurso de 6 horas. En presencia de colesterol, incluso después de 72 horas, se puede observar un aumento solamente pequeño del pH y, por consiguiente, una descomposición.

Este Ejemplo muestra, que incluso en solución acuosa, mediante una sencilla mezcladura del xantogenato con el emulsionante se consigue una estabilización. No es necesario ningún tratamiento con ultrasonidos.

REIVINDICACIONES

1. Medicamento para el tratamiento de enfermedades víricas, tumorales y autoinmunitarias, que comprende una formulación farmacéutica anhidra, que contiene un xantogenato de la fórmula I



I

representando R_1 un radical arilo o alquilo eventualmente sustituido y R_2 representa un átomo de un metal, un grupo alquilo, alcoxi, amino o amonio eventualmente sustituido, o un halógeno,

y un emulsionante, escogido entre el conjunto que consiste en colesterol, lecitina, fosfatidilserina, esfingomielina y fosfatidilcolina,

así como un coadyuvante que aumenta la actividad del xantogenato, escogido entre el conjunto que consiste en detergentes iónicos, ácido desoxicólico o sus sales farmacéuticamente compatibles y ácido fosfórico, **caracterizado** porque se puede preparar mezclando el xantogenato y el coadyuvante en sustancia con el emulsionante.

2. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque R_1 es un radical ciclododecilo, dodecilo, undecilo, decilo, triciclo[5,2,1,$0^{2,6}$]-decilo, nonilo, octilo, biciclo[2,2,1]-heptilo, ciclohexilo, hexilo o toluilo.

3. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque R_1 es un radical exo/exo-triciclo [5,2,1,$0^{2,6}$]-decilo.

4. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque R_2 es un átomo de sodio o potasio o un grupo de éster dimetilglicílico o de éster metílico.

5. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque por cada parte del xantogenato están contenidas de 1 a 10, de manera preferida de 2 a 6, y en particular 4 partes de un emulsionante.

6. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque contiene un triciclo[5,2,1,$0^{2,6}$]-decan-9-il-xantogenato como xantogenato, colesterol o fosfatidilcoina como emulsionante y la sal de sodio o potasio del ácido decanoico como coadyuvante.

7. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque es una pomada, que contiene la formulación farmacéutica en una sustancia lipófila, de manera preferida una vaselina.

8. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque porque se pone a disposición en forma de un estuche, que contiene la formulación como una formulación anhidra y un medio fisiológicamente compatible para la preparación de una solución inyectable.

9. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado** porque la formulación farmacéutica o el medio fisiológicamente compatible contiene un hidróxido de un metal alcalino, en particular KOH.

Figura 1

○: D609 por sí solo; □: D609/colesterol 1:2,

Δ: D609/colesterol 1:4, x: D609/fosfatidilcolina 1:4

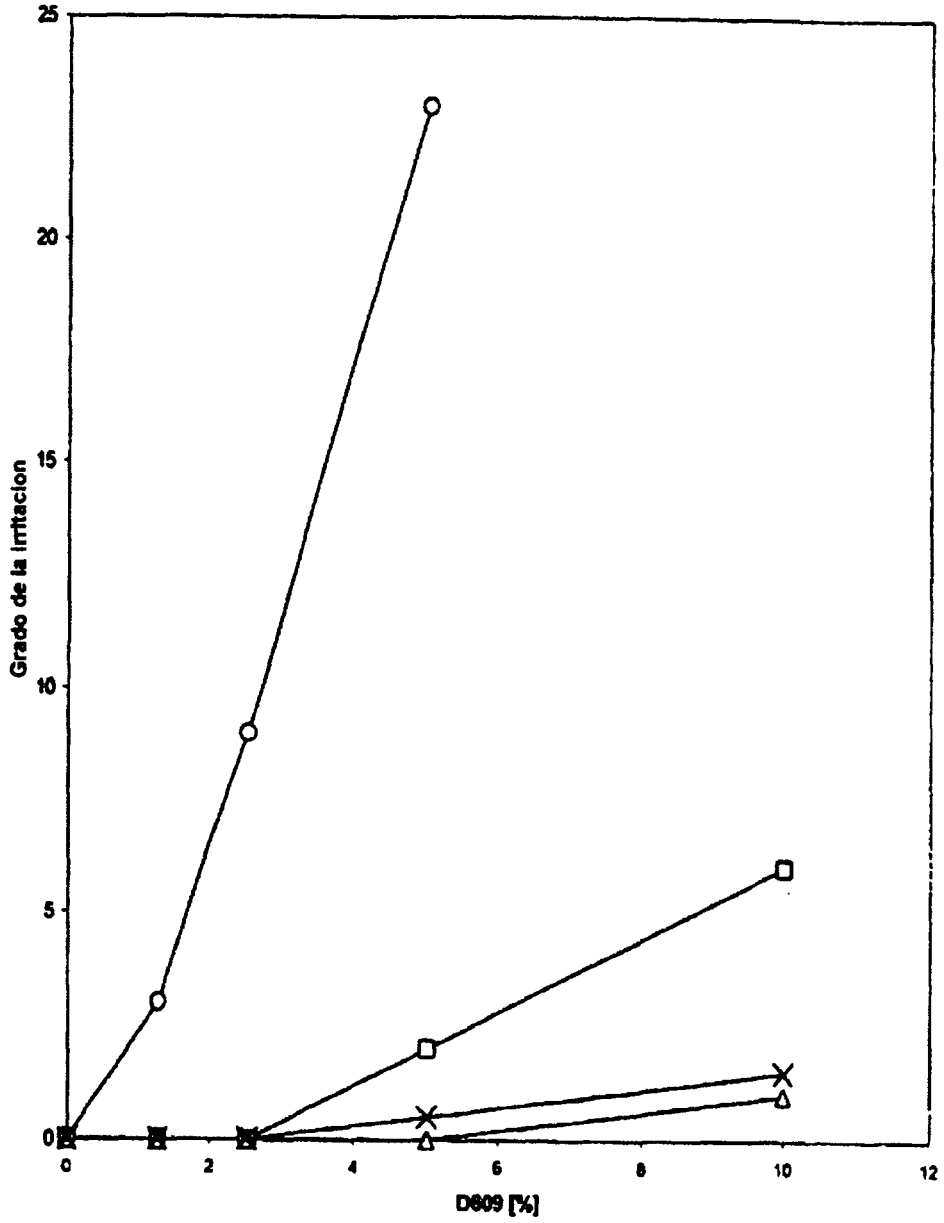


Figura 2

○: D609/colesterol 1:4; □ D609 por sí solo,

Δ: colesterol por sí solo

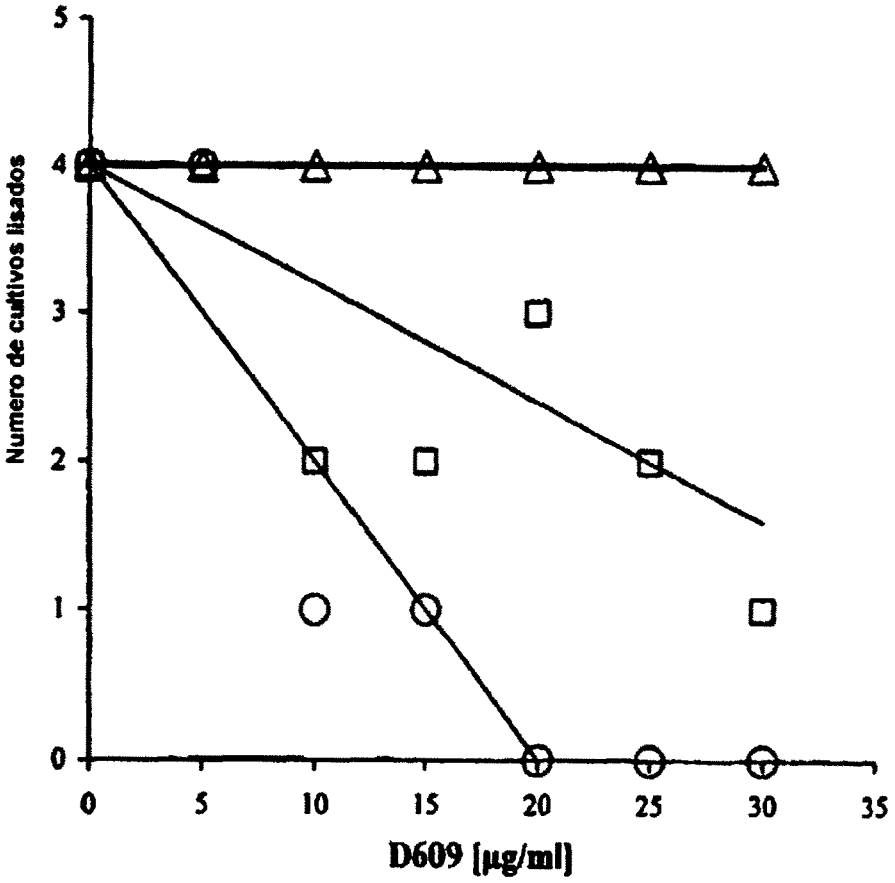


Figura 3

□: D609 por sí solo; ○: D609/colesterol

