

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 551**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/425 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 47/00 (2006.01)

G01N 30/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **98908884 .4**

96 Fecha de presentación: **04.03.1998**

97 Número de publicación de la solicitud: **1014953**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.07.2000**

54 Título: **Formulaciones para agentes farmacéuticos hidrófobos**

30 Prioridad:
05.03.1997 US 39870 P
18.03.1997 US 41251 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.07.2012

73 Titular/es:
SUGEN, INC.
235 EAST 42ND STREET
NEW YORK NY 10017, US

72 Inventor/es:
SHENOY, Narmada y
WAGNER, Gregory S.

74 Agente/Representante:
Isern Jara, Jorge

ES 2 384 551 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulaciones para agentes farmacéuticos hidrófobos

5

SECTOR DE LA INVENCION

La presente invención, proporciona formulaciones farmacéuticas líquidas, semi-sólidas o sólidas, las cuales mejoran la biodisponibilidad de agentes farmacéuticos hidrófobos, tales como los compuestos a base de indolinona, de quinazolina y de nitrotriazol. Se proporcionan, también, formulaciones para el suministro parenteral de tales tipos de agentes de fármacos hidrófobos, así como procedimientos para la fabricación y el uso de ambos tipos de formulaciones.

10

ANTECEDENTES Y TRASFONDO DE LA INVENCION

15

La descripción que se facilita a continuación de los antecedentes y trasfondo de la invención, se proporciona para ayudar en la comprensión de la invención, pero no para entrar en la descripción o constitución del arte de la técnica anterior a la invención.

20

Se encuentran disponibles varios procedimientos, para la administración de agentes terapéuticos a los pacientes. Tales tipos de procedimientos, incluyen a la administración parenteral, oral, ocular, nasal, tópica, y transmucosal. Existen variaciones de estos diferentes tipos de administraciones. Así, por ejemplo, la administración parenteral, incluye a la inyección intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, e intramedular. El modo de administración elegido, debería tener en cuenta la naturaleza del compuesto terapéutico y la enfermedad que se esté tratando.

25

Ciertos productos farmacéuticos potenciales, son hidrófobos y, típicamente, éstos tienen una solubilidad en agua muy baja y, así, de este modo, una reducida biodisponibilidad oral. Diferentes técnicas que tienen que ver con los compuestos hidrófobos solubilizantes, incluyen a aquéllos que se encuentran descritos por parte de Praveen et al., en el documento de patente estadounidense U.S. nº 5.314.685, y por parte de Fernandes et al., en el documento de patente estadounidense U.S. nº 4.992.271.

30

Una medición de la utilidad potencial de una formulación oral de un nuevo agente farmacéutico, es la biodisponibilidad observada después de la administración oral de la formulación. Varios factores, pueden afectar la biodisponibilidad oral del fármaco. Estos factores, incluyen a la solubilidad acuosa, la absorción del fármaco a través del tracto gastrointestinal, intensidad de la dosificación, y el efecto del primer paso. La biodisponibilidad acuosa, es uno de los factores más importantes. La biodisponibilidad oral de una formulación de una solución acuosa de un fármaco, se utiliza, generalmente, como el patrón estándar de la biodisponibilidad ideal con respecto a la cual se miden otras formulaciones orales. Las formulaciones de fármacos que incrementan la biodisponibilidad relativa del fármaco, en comparación con una solución acuosa, son las que se desean, especialmente, con compuestos hidrófobos.

35

40

El documento de patente internacional WO 95 / 024 190, da a conocer compuestos a base de quinazolina, y se refiere, en términos generales, a formulaciones farmacéuticas de estos compuestos. El documento de patente, menciona el hecho de que, estos compuestos, pueden formularse con soportes o portadores y excipientes apropiados, con objeto de facilitar la administración, como por ejemplo, mediante el incremento de la solubilidad de los compuestos.

45

El documento de patente internacional WO 96 / 040 116, da a conocer compuestos a base de indolinona, y especifica el hecho de que, estos, compuestos, pueden formularse con portadores o soportes y excipientes apropiados.

50

El documento de patente internacional WO 96 / 040 648, da a conocer compuestos a base de indolinona, y con respecto a formulaciones farmacéuticas de estos compuestos, menciona portadores o soportes y excipientes ejemplares.

55

El documento de patente internacional WO 96 / 033 745, se refiere a formulaciones para compuestos lipofílicos. Las formulaciones, consisten en etanol y un tensioactivo, y pueden entonces mezclarse con dextrosa, en soluciones acuosas, las cuales, de una forma opcional, contienen adicionalmente sales.

60

El documento de patente internacional WO 96 / 039 143, está orientado a formulaciones para derivados de la camptotecina, altamente lipofílicos (HLCD), los cuales, debido a su reducida solubilidad en agua, requieren sistemas de disolventes específicos, para facilitar la administración. Los sistemas de disolventes descritos, se basan en la N-metilpirrolidin-2-ona (NMP), y pueden contener adicionalmente PEGs, ácidos, tensioactivos, aceites y alcoholes.

65

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención, proporciona formulaciones (incluyendo formulaciones para la administración oral, así como para la administración parenteral), para agentes farmacéuticos hidrófobos, tales como los compuestos a base de indolinona ó quinazolina. Tales tipos de formulaciones, tienen unas características ventajosas de solubilidad, las cuales permiten la administración de agentes farmacéuticos hidrófobos, tales como los compuestos a base de indolinona o quinazolina, para ensayos y terapia farmacéuticos. Estas formulaciones, no únicamente solucionan los problemas de solubilidad que han acosado previamente al arte de la técnica especializada, sino que, además, han mostrado producir un efecto terapéutico en los animales de ensayo.

Así, por lo tanto, un primer aspecto de la presente invención, representa una formulación, en concordancia con la reivindicación 1.

Se anticipa el hecho de que, uno o más agentes farmacéuticos hidrófobos, pueden incluir una combinación de compuestos a base de quinazolina, con compuestos a base de indolinona. Adicionalmente, además, el uno o más agentes farmacéuticos hidrófobos, pueden incluir una combinación de compuestos a base de indolinona, como por ejemplo, 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-(5-amino)-2-indolinona, 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-(5-cloro)-2-indolinona, 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-2-indolinona, y 3-[(3-metiltiofenil-5-il)metilen]-(4-metil)-2-indolinona. Otra posibilidad, es la de que, uno o más agentes farmacéuticos hidrófobos, pueden incluir una combinación de compuestos a base de quinazolina, como por ejemplo, 4-(3-bromofenil)-6,7-dimetoxiquinazolina y 4-(3-clorofenil)-6,7-dimetoxiquinazolina.

El término "agente farmacéutico hidrófobo", tal y como se utiliza aquí, en este documento, se refiere a compuestos que tienen una mayor solubilidad en disolventes orgánicos de baja polaridad, tales como los alcoholes de cadena larga, que en solución acuosa. "Hidrófobo", significa "horror al agua", y se utiliza aquí, en este documento, para indicar débilmente soluble en agua y soluble en disolventes no polares. Las formulaciones descritas por mediación de la presente invención, facilitan la solubilización de los compuestos hidrófobos, los cuales se disuelven fácilmente en alcoholes. De una forma preferible, el compuesto hidrófobo, es insoluble en solución acuosa. De una forma más preferible, el compuesto, tiene características similares de solubilidad en alcoholes y en solución acuosa, para compuestos a base de quinazolina e indolinona.

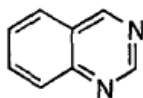
El término "compuesto", se refiere a un compuesto o a una sal, éster, imida, profármaco, isómero, o metabolito de éste, farmacéuticamente aceptable.

El término "sal farmacéuticamente aceptable", se refiere a una formulación de un compuesto que no abroga la actividad y propiedades biológicas del compuesto. Las sales farmacéuticas, pueden obtenerse mediante la reacción de un compuesto de la invención, con ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido salicílico, y por el estilo, o con bases orgánicas o inorgánicas, tales como el hidróxido sódico, el hidróxido potásico, el hidróxido amónico, el hidróxido cálcico, la colina, la n-metilglucamina, la dietilamina, la procaína y por el estilo.

El término "profármaco", se refiere a un agente que se convierte en el fármaco progenitor, in vivo. Los profármacos, deben ser más fáciles de administrar, que el fármaco progenitor, en algunas situaciones. Así, por ejemplo, el profármaco, puede ser biodisponible, mediante administración oral, pero el progenitor, no lo es, o el profármaco, puede mejorar la solubilidad, para permitir la administración intravenosa.

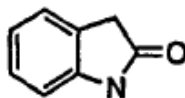
El término "polaridad", tal y como se utiliza aquí, en este documento, se refiere al dipolo de una molécula. Un "dipolo", es cargas iguales y opuestas, separadas en el espacio. Una molécula, es polar si ésta tiene un dipolo, es decir, si el centro de la carga negativa, no coincide con el centro de la carga positiva. El momento bipolo de una molécula, es igual a la magnitud de la carga, multiplicada por la distancia entre los centros de carga. Es posible el medir los momentos bipolo de moléculas, mediante procedimientos que son bien conocidos en el arte de la técnica especializada. Un bajo momento bipolo, indica una baja polaridad.

El término "compuestos a base de quinazolina", se refiere a un compuesto orgánico de quinazolina, sustituido con sustituyentes químicos. Los compuestos de quinazolina, son de la siguiente estructura general:



El término "sustituido", se refiere a compuestos de la invención, los cuales se derivatizan con cualquier número de sustituyentes químicos, reemplazando, típicamente, a uno o más de los átomos de hidrógeno presentes en la estructura general del compuesto.

El término “compuesto a base de indolinona”, se refiere a un compuesto orgánico de indolinona, sustituido por sustituyentes químicos. Los compuestos de indolinona, son de la estructura general:



El término “compuesto de polioxihidrocarbilo”, tal y como se utiliza aquí, en este documento, se refiere a un hidrato de carbono soluble en agua, tal como la glucosa, la sucrosa, la maltotriosa, y por el estilo; los derivados de los hidratos de carbono solubles en agua, tales como el ácido glucónico y el manitol, y los oligosacáridos; y los polímeros solubles en agua, tales como la polivinilpirrolidona, el poli(alcohol vinílico), y de una forma particular, los poliéteres, tales como otros polioxicalquilenos, incluyendo a poli(etilenglicol), u otros polímeros de mezclas de oxialquileno, y la forma polimérica del etilenglicol. Si bien los compuestos de polihidroxicarbilos, de una forma preferible, contienen más de un átomo de carbono, de oxígeno y de hidrógeno, se incluyen, también, algunas moléculas tales como la poli(etilenimina).

Una clase particularmente preferida de porciones solubilizantes de polioxihidrocarbilo, comprenden al poli(etilenglicol) (PEG) y a los derivados del PEG, tal como el éter monoetílico de PEG. Otros derivados apropiados del PEG, incluyen a los éteres derivados de PEG-silicio. Muchos de estos polímeros, se encuentran comercialmente disponibles, en una variedad de pesos moleculares. Otros, pueden prepararse convenientemente, a partir de materiales comercialmente disponibles, tal como mediante el acoplamiento de una porción de amino-PEG a una porción de hidroalquilsililo, o silano .

Los PEGs apropiados, pueden variar, en cuanto a lo referente a su peso molecular, dentro de unos márgenes correspondientes a un valor que va desde aproximadamente 200 g/mol hasta aproximadamente 20.000 g/mol, o más, de una forma preferible, dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 200 g/mol hasta aproximadamente 5.000 g/mol, de una forma todavía más preferible, dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 250 g/mol hasta aproximadamente 1.000 g/mol, y de una forma mayormente preferible, desde aproximadamente 250 g/mol hasta aproximadamente 500 g/mol. La elección de un peso molecular particular, puede depender del agente farmacéutico hidrófobo particular elegido, y de su peso molecular, y el grado de hidrofobicidad, así como de la aplicación particular para la cual debe utilizarse la formulación.

El término “tensioactivo farmacéuticamente aceptable”, tal y como se utiliza aquí, en este documento, se refiere a un compuesto que puede solubilizar compuestos hidrófobos en soluciones acuosas. De una forma preferible, para las formulaciones parenterales, el tensioactivo, es un tensioactivo no iónico. Los ejemplos de tensioactivos farmacéuticamente aceptables, incluyen al POLYOSORBATE 80® y a otros ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán, monooleato de glicerilo, poli(alcohol vinílico), copolímeros de óxidos de etileno, tal como el PLURONIC® (un poliéter) y el TETRONIC® (de la firma BASF), porciones de polioles, y éteres de sorbitán. De una forma preferible, los aceites de ricino etoxilados, tales como el CREMOPHOR EL®, se utilizan para la formulación de agentes farmacéuticos hidrófobos, tales como los compuestos a base de indolinona, de quinazolina, y de nitrotiazol.

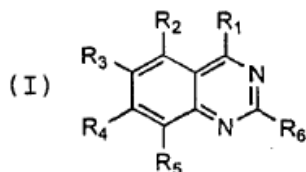
El término “aceite de ricino etoxilado”, tal y como se utiliza aquí, en este documento, se refiere a aceite de ricino, el cual se encuentra modificado con por lo menos una porción que contiene oxígeno. De una forma particular, el término, se refiere a aceite de ricino que comprende, por lo menos, una porción etoxilo.

Adicionalmente, además, el término “tensioactivo farmacéuticamente aceptable”, tal y como se utiliza aquí, en este documento, en referencia a formulaciones orales, incluye a tensioactivos no iónicos farmacéuticamente aceptables (como por ejemplo, polioxietileno-polipropilenglicol, tal como el POLOXAMER® 68 (de la firma Basf Corp.), o un monoéster de ácido graso monooleato de polioxietileno (20)-sorbitán (TWEEN® 80), monoestearato de polioxietileno (20)-sorbitán (TWEEN® 60), monopamitato de polioxietileno (20)-sorbitán (TWEEN® 40) monolaurato polioxietileno (20)-sorbitán (TWEEN® 20), y por el estilo), los derivados de polioxietileno-aceite de ricino (como por ejemplo, el tri-ricinooleato de polioxietilenglicerol ó polioxil 35-aceite de ricino (CREMOPHOR® EL, de la firma Basf. Corp.), el oxiestearato de polioxietilenglicerol (CREMOPHOR® RH 40, (aceite de ricino hidrogenado – polietilenglicol 40) ó (CREMOPHOR® RH60 (aceite de ricino hidrogenado – polietilenglicol 60), de la firma Basf. Corp.), y por el estilo, o un tensioactivo aniónico farmacéuticamente aceptable.

El término “farmacéuticamente aceptable”, o “farmacéutico” (o “farmacéutica”), tal y como se utiliza aquí, en este documento, se refiere a soluciones o componentes de la formulación, los cuales no evitan que el componente farmacéutico ejerza un efecto terapéutico, y no provocan efectos secundarios inaceptables. Los ejemplos de reactivos farmacéuticamente aceptables, se proporcionan en The United States Pharmacopeia The National Formulary (Farmacopea de los Estados Unidos de América, Formulario general), United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD 1990 (Convención Farmacopéica de los Estados Unidos de América, Inc., celebrada en Rockville, MD, 1990), y en la FDA Inactive Ingredient Guide 1990, 1996, (Guía de los ingredientes inactivos según la Administración para alimentos y fármacos (FDA), 1990, 1996), publicado por Division of Drug Information Resources (División de Recursos de información sobre fármacos), (los cuales se incorporan, ambos aquí, en este documento, a título de referencia, incluyendo los dibujos). Los efectos secundarios o laterales inaceptables, varían,

para diferentes enfermedades. Generalmente, cuanto más tóxica sea la enfermedad, más tóxicos serán los efectos que se tolerarán. Los efectos laterales o secundarios inaceptables, para diferentes enfermedades, son conocidos, en el arte especializado de la técnica.

- 5 En formas preferidas de presentación de la invención, el agente farmacéutico hidrófobo, es un compuesto a base de quinazolina de la fórmula I,



- 15 en donde, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 , se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en: (i) hidrógeno; (ii) alquilo saturado o insaturado; (iii) un arilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, trihalometilo, carboxilato, nitro y porciones ésteres; (iv) una amina de la fórmula $-NX_2X_3$, en donde, X_2 y X_3 , se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo saturado o insaturado, y porciones de anillos homocíclicos o heterocíclicos; (v) halógeno o trihalometilo; (vi) una cetona de la fórmula $-CO-X_4$, en donde, X_4 , se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo ó porciones homocíclicas o heterocíclicas; (vii), un ácido carboxílico, de la fórmula $(X_5)_n-COOH$ ó un éster de la fórmula $-(X_6)_n-COO-X_7$, en donde, X_5 , X_6 y X_7 , se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en alquilo ó porciones de anillos homocíclicos o heterocíclicos, y en donde, n , es 0 ó 1; (viii), un alcohol de la fórmula $(X_8)_n-OH$, ó un porción alcoxi de la fórmula $(X_8)_n-O-X_9$, en donde, X_8 , y X_9 , se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en alquilo saturado o insaturado, o porciones de anillos homocíclicos o heterocíclicos, y en donde, el citado anillo, se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, trihalometilo, carboxilato, nitro y éster, y en donde, n , es 0 ó 1; (ix) una amida de la fórmula $-NHXOX_{10}$, en donde, X_{10} , se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo, hidroxilo, y porciones de anillos homocíclicos o heterocíclicos, y en donde, el citado anillo, se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, trihalometilo, carboxilato, nitro y éster; (x) $-SO_2NX_{11}X_{12}$, en donde, X_{11} y X_{12} , se seleccionan de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo, o porciones de anillos homocíclicos o heterocíclicos; (xi) una porción de anillo homocíclico o heterocíclico, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, trihalometilo, carboxilato, nitro, y porciones éster; (xii) un aldehído de la fórmula $-CO-H$; (xiii) una sulfona de la fórmula $-SO_2-X_{13}$, en donde, X_{13} , se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo saturado o insaturado, y porciones de anillos homocíclicos o heterocíclicos; y (xiv), un nitro de la fórmula $-NO_2$.

- 40 El término "alquilo saturado", se refiere a una porción alquilo, la cual no contiene ninguna porción alqueno ó alquino. La porción alquilo, puede encontrarse ramificada o no ramificada.

El término "alquilo insaturado", se refiere a una porción alquilo, la cual contiene, por lo menos, una porción alqueno ó alquino. La porción alquilo, puede encontrarse ramificada o no ramificada.

- 45 El término "arilo", se refiere a un grupo aromático, el cual tiene, por lo menos, un anillo que tiene un sistema de electrón pi conjugado, e incluye a ambos grupos, grupos arilo carbocíclico (como por ejemplo, fenilo) y grupos arilo heterocíclicos (como por ejemplo, piridina). El término "carbocíclico", se refiere a un compuesto, el cual contiene una o más estructuras de anillo, covalentemente cerradas, y en donde, los átomos que forman el esqueleto de la estructura del anillo, son todos ellos átomos de carbono. Así, de este modo, el término distingue los anillos carbocíclicos de los anillos "heterocíclicos", en los cuales, el esqueleto de la estructura del anillo, contiene por lo menos un átomo, el cual es diferente de carbono. El término "heteroarilo", se refiere a un grupo arilo, el cual contiene por lo menos un anillo heterocíclico.

- 50 El término "amina", se refiere a una porción química, de la fórmula NR_1R_2 , en donde, R_1 y R_2 , se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo saturado o insaturado, y porciones de anillos homocíclicos o heterocíclicos, en donde, el anillo, se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de alquilo, halógeno, trihalometilo, carboxilato, nitro y porciones éster.

- 60 El término "halógeno", se refiere a un átomo seleccionado de entre el grupo constituido por flúor, cloro, bromo, y yodo.

El término "cetona", se refiere a una porción química de la fórmula $-(R)_n-C-R'$, en donde, R y R' , se seleccionan de entre el grupo consistente en alquilo saturado o insaturado, y porciones de anillos homocíclicos o heterocíclicos, y en donde, n , es 0 ó 1.

65

El término "ácido carboxílico", se refiere a una porción química de la fórmula $-(R)_n\text{-COOH}$, en donde, R, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo saturado o insaturado, y porciones de anillos homocíclicos o heterocíclicos, y en donde, n, es 0 ó 1.

5 El término "alcohol", se refiere a sustituyente químico, de la fórmula $-\text{ROH}$, en donde, R, se selecciona de entre el grupo consistente alquilo saturado o insaturado, y porciones de anillos homocíclicos o heterocíclicos, en donde, la porción anillo, se encuentra opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo, halógeno, trihalometilo, carboxilato, nitro y porciones éster.

10 El término "éster", se refiere a una porción química con la fórmula $-(R)_n\text{-COOR}'$, en donde, R y R', se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en alquilo saturado o insaturado, y porciones de anillos homocíclicos o heterocíclicos, y en donde, n, es 0 ó 1.

15 El término "alcoxi", se refiere a un sustituyente químico de la fórmula $-\text{OR}$, en donde, R, es hidrógeno, o una porción alquilo, saturada o insaturada.

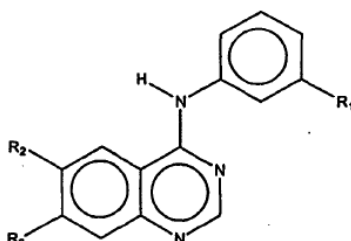
20 El término "amida", se refiere a sustituyente químico, de la fórmula $-\text{NHCOR}$, en donde, R, se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo, hidroxilo, y porciones de anillos homocíclicos o heterocíclicos, en el anillo, se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo, halógeno, trihalometilo, carboxilato, nitro y porciones éster.

25 El término "aldehído", se refiere a una porción química con la fórmula $-(R)_n\text{-CHO}$, en donde, R, se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en alquilo saturado o insaturado, y porciones de anillos homocíclicos o heterocíclicos, y en donde, n, es 0 ó 1.

30 El término "sulfona", se refiere a una porción química con la fórmula $-\text{SO}_2\text{-R}$, en donde, R, se selecciona, de entre el grupo consistente en alquilo saturado o insaturado, y porciones de anillos homocíclicos o heterocíclicos.

35 En formas preferidas de presentación, el agente farmacéutico hidrófobo, es un compuesto a base de quinazolina de la fórmula II:

(II)



40 en donde, R₁, R₂ y R₃, se seleccionan de entre el grupo consistente en halógeno, trihalometilo, ciano, metoxi e hidrógeno. De una forma mayormente preferible, el compuesto a base de quinazolina, es 4-(3-bromofenil)-6,7-dimetoxiquinazolina.

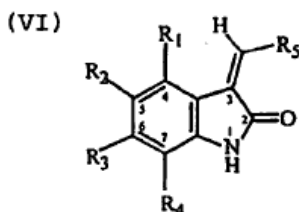
45 Los anillos heterocíclicos definidos anteriormente, arriba, pueden ser saturados o no saturados. Los anillos insaturados o grupo heteroaromático, en caso deseado, pueden portar uno o más sustituyentes, los cuales no afectan de una forma desfavorable a la actividad del compuesto de la fórmula II. Las ejemplificaciones de tales tipos de constituyentes son, alquilo, alcoxi, fenoxi, alquenoilo, alquinoilo, fenilalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, alquiloxi, alquiltio, alquenoiltio, fenilalquiltio, hidroxialquiltio, alquiltiocarbamiltio, fenilo, ciclohexilo, piridilo, piperidinilo, alquilamino, amino, nitro, mercapto, ciano, hidroxilo, un átomo de halógeno, un átomo de oxígeno (que forma una cetona u óxido de N), o un átomo de azufre (que forma una tiona).

50 Los términos "alquenoilo" y "alquinoilo", tal y como se utilizan aquí, en este documento, se refieren a grupos hidrocarburos, de cadena lineal o de cadena ramificada, que tienen de 2 a 10 átomos de carbono, y que se encuentran insaturados mediante un enlace doble o triple, respectivamente, tal como vinilo, alilo, propargilo, 1-metilvinilo, but-1-enilo, but-2-enilo, but-2-inilo, 1-metilbut-2-enilo, pent-1-enilo, pent-3-enilo, 3-metilbut-1-inilo, 1,1-dimetilalilo, hex-2-enilo y 1-metil-1-etilalilo.

55 El término "fenilalquilo", se refiere a los grupos alquilo anteriormente mencionados, arriba, sustituidos por un grupo fenilo. Los ejemplos de grupos fenilalquilo, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a bencilo, fenetilo, fenopropilo, 1-bencilotilo, fenobutilo y 2-bencilpropilo. El término "hidroxi-alquilo", se refiere a los grupos anteriormente mencionados, arriba, sustituidos por un grupo hidroxilo individual. Los ejemplos de grupos hidroxialquilo, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 1-hidroxibutilo y 6-hidroxihexilo.

Los términos "alquiltio, alqueniltio, alquinitio, alquiltio, hidroxi-alquiltio y fenil-alquiltio", tal y como se utilizan aquí, en este documento, se refieren a los anteriormente mencionados grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxi-alquilo y fenil-alquilo, enlazados mediante un átomo de azufre, a los compuestos de la presente invención.

5 En todavía otras formas preferidas de presentación de la invención, el agente farmacéutico hidrófobo, es un compuesto a base de indolinona de la fórmula VI:



10 en donde, R₁, R₂, R₃, y R₄, se seleccionan de entre el grupo consistente en hidrógeno, trihalometilo, hidroxilo, amina, tioéter, ciano, alcoxi, alquilo, amino, bromo, fluoro, cloro, yodo, mercapto, tio, cianoamido, alquiltio, arilo, heteroarilo, carboxilo, éster, oxo, alcocarbonilo, alquenilo, alcoxi, nitro, alcoxilo, y porciones amido; y R₅, es una porción cíclica de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituida.

15 De una forma preferible, el compuesto a base de indolinona, tiene la estructura de la fórmula VI, en donde, R₁, R₂, R₃, y R₄, se seleccionan de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo, y alcoxi, en donde, R₅, es una porción pirrolilo o tiofenilo, opcionalmente sustituida con porciones seleccionadas de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo, y alcoxi.

20 De una forma más preferible, el compuesto a base de indolinona, se selecciona de entre el grupo consistente en 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-(5-amino)-2-indolinona, 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-(5-cloro)-2-indolinona, 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-2-indolinona, y 3-[(3-metiltiofenil-5-il)metilen]-(4-metil)-2-indolinona. De una forma mayormente preferible, el compuesto a base de indolinona, es 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-2-indolinona.

25 En las formas de presentación de la invención, el uno o más compuestos de polihidroxicarboxilo, se seleccionan de entre el grupo consistente en poli(etilenenglicol) (PEG) ó derivados de PEG. De una forma más preferible, el PEG, puede variar dentro de unos márgenes correspondientes a un valor que va desde los aproximadamente 200 dalton hasta los aproximadamente 20.000 dalton.

30 En otras formas de presentación de la invención, el uno o más tensioactivos, son uno o más aceites de ricino. De una forma más preferible, el aceite de ricino etoxilado, es CREMOPHOR EL® (triricinoleato de polioxietilenglicerol 35 (DAC)).

35 En formas preferidas de presentación de la invención, la formulación, incluye, también, uno o más alcoholes, farmacéuticamente aceptables. De una forma preferible, el uno o más alcoholes, se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en etanol, alcohol bencílico, propilenglicol, 2-(2-etoxietoxi)etanol, y glicerol. De una forma mayormente preferible, los alcoholes, son etanol y alcohol bencílico.

40 El término "alcohol farmacéuticamente aceptable", tal y como se utiliza aquí, en este documento, se refiere a alcoholes que son líquidos a aproximadamente la temperatura ambiente (aproximadamente, 20°C). Éstos incluyen al propilenglicol, etanol, 2-(2-etoxietoxi)etanol (TRANSCUTOL®, Gattefosse, Westwood, NJ 07675), alcohol bencílico y glicerol.

45 La formulación, debería disolverse en una cantidad suficiente de una solución acuosa farmacéuticamente aceptable, previamente a la administración al paciente, con objeto de evitar los efectos tóxicos debido al contenido de alcohol. La cantidad añadida de una solución acuosa farmacéuticamente aceptable, debería ser suficiente para evitar la hemólisis. Los ejemplos de soluciones acuosas farmacéuticamente aceptables, tales como la WFI (agua para inyección, [WFI, del inglés, water for injection) y soluciones que contienen suero salino isotónico, son conocidos, en el arte especializado de la técnica. Las soluciones acuosas farmacéuticamente aceptables, incluyen suero salino 0,45 N, WFI (agua para inyección), DSW (dextrosa en agua, al 5%) y DSW en suero salino 0,45% N.

50 En otras formas de presentación de la invención, cuando el agente farmacéutico hidrófobo es un compuesto a base de indolinona, sustituido con una o más porciones carboxilo, la formulación, comprende, adicionalmente, agua.

55 En formas preferidas de presentación de la invención, la formulación, comprende (a) de 0,1 a 100 mg/ml de un compuesto a base de indolinona, de la fórmula VI, en donde, R₁, R₂, R₃, y R₄, se seleccionan de entre el grupo consistente en porciones hidrógeno, trihalometilo, hidroxilo, amina, tioéter, ciano, alcoxi, alquilo, amino, bromo, fluoro, cloro, yodo, mercapto, tio, cianoamido, alquiltio, arilo, heteroarilo, carboxilo, éster, oxo, alcocarbonilo, alquenilo, alcoxi, nitro, alcoxilo y amido; y R₅, es una porción cíclica de arilo o de heteroarilo; (b) de 0,01 a 10 g/ml de

PEG-400; (c) de 0,01 a 1 g/ml de etanol; (d) de 0,001 a 1 g/ml de alcohol bencílico; y (e) de 0,01 a 10 g/ml de aceite de ricino etoxilado.

5 El término "PEG-400", tal y como se utiliza aquí, en este documento, se refiere a una forma polimérica de etilenglicol, polietilenglicol (PEG), que tiene un peso molecular medio de 400 gramos/mol.

10 En otras formas preferidas de presentación de la invención, la formulación, comprende (a) aproximadamente 5,0 mg/ml de un compuesto a base de indolinona de la fórmula VI, en donde, R₁, R₂, R₃, y R₄, se seleccionan de entre el grupo consistente en porciones hidrógeno, trihalometilo, hidroxilo, amina, tioéter, ciano, alcoxi, alquilo, amino, bromo, fluoro, cloro, yodo, mercapto, tio, cianoamido, alquiltio, arilo, heteroarilo, carboxilo, éster, oxo, alcoxycarbonilo, alquenilo, alcoxi, nitro, alcoxilo, y amido; y R₅, es un porción cíclica de arilo ó heteroarilo, opcionalmente sustituida; (b) aproximadamente 0,35 g/ml de PEG-400 (c) aproximadamente 0,114 g/ml de etanol; (d) aproximadamente 0,02 g/ml de alcohol bencílico; y (e) aproximadamente 0,25 g/ml de CREMOPHOR EL®.

15 En otras formas preferidas de presentación de la presente invención, ésta se refiere a formulaciones que comprenden un compuesto a base de indolinona de la fórmula VI, en donde, R₁, R₂, R₃, y R₄, se seleccionan de entre el grupo consistente en porciones hidrógeno, halógeno, alquilo, y alcoxi; y en donde, R₅, es una porción pirrolilo ó tiofenilo, opcionalmente sustituida con porciones seleccionadas de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo, y alcoxi.

20 En todavía otras formas preferidas de presentación, la invención, se refiere a formulaciones que comprenden un compuesto a base de indolinona, seleccionado de entre el grupo consistente en 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-(5-amino)-2-indolinona, 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-(5-cloro)-2-indolinona, 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-2-indolinona, y 3-[(3-metiltiofenil-5-il)metilen]-(4-metil)-2-indolinona.

25 Una forma de presentación altamente preferidas de la invención, se refiere a una formulación, la cual comprende aproximadamente 4,5 mg/ml del compuesto a base de indolinona, 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-2-indolinona, (b) aproximadamente un 45% referido a peso /volumen, de PEG-400, (c) aproximadamente un 31,5%, referido a peso(volumen, de CREMOPHOR EL®, (d) aproximadamente un 2%, referido a peso/volumen, de alcohol bencílico, y (e) aproximadamente un 9,5%, referido a peso/volumen, de etanol.

30 Las formulaciones, se establecen para comprender los elementos que se describen aquí, en este documento, significando esto que, las formulaciones, pueden incluir otros componentes. La solución que contiene los agentes farmacéuticos hidrófobos, se ajusta, de una forma preferible, a valor pH en donde, los compuestos, sean estables. El pH, de una forma preferible, se ajusta a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre 2 y 7. El pH, puede ajustarse utilizando excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como el ácido ascórbico, el ácido cítrico,, el ácido láctico, el ácido acético, el ácido tartárico, el sulfato sódico,, el ácido clorhídrico, el hidróxido sódico, el fosfato sódico, y el acetato sódico. Puede también añadirse glicerina, de una forma típica, para ajustar la isotonicidad de una formulación parenteral.

35 Pueden también añadirse otros componentes a las formulaciones, con objeto de mejorar los efectos terapéuticos. Así, por ejemplo, los agentes farmacéuticos hidrófobos, pueden formularse, adicionalmente, además, en liposomas, de una forma adicional a los componentes anteriormente mencionados, arriba. Los liposomas, han mostrado mejorar el suministro de compuestos al interior de las células, mediante la mejora de la capacidad de los compuestos, para pasar a través de las membranas plasmáticas de la célula. No obstante, debido al hecho de que, las formulaciones, han mostrado tener un efecto terapéutico con únicamente los compuestos descritos aquí, en este documento, las formulaciones de la presente invención, pueden también "consistir esencialmente en" ó "consistir en" estos componentes.

40 En formas preferidas de presentación de la presente invención, las formulaciones, son efectivas en el tratamiento o la prevención de un estado o condición anormal, en un paciente que se encuentre en necesidad de dicho tratamiento. El paciente, de una forma preferible, es un mamífero y, de una forma más preferible, un humano. En una forma altamente preferida de presentación de la presente invención, las formulaciones, son parenterales. La administración parenteral, incluye a la inyección intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular e intramodular.

45 El término "prevenir", tal y como se utiliza aquí, en este documento, se refiere a la administración de la formulación, a un paciente, antes de que se manifieste una condición o estado anormal, en sí mismo, en el paciente en cuestión.

50 El término "tratar", tal y como se utiliza aquí, en este documento, se refiere al procedimiento de la invención, que tiene un efecto terapéutico, y que alivia o abroga, por lo menos parcialmente, la condición o estado anormal, en el organismo.

55 El término "efecto terapéutico", tal y como se utiliza aquí, en este documento, se refiere a la inhibición del crecimiento celular, que provoca o contribuye a una condición o estado anormal. El término "efecto terapéutico", se

refiere, también, a la inhibición de los factores que provocan o contribuyen a la condición o estado anormal. Un efecto terapéutico, alivia, en cierta extensión, uno o más de los síntomas de la condición o estado anormal.

El término “mamífero”, tal y como se utiliza aquí, en este documento, se refiere, de una forma preferible, a organismos tales como, por ejemplo, los ratones, las ratas, los conejos, los conejillos de indias, las cabras, las ovejas, los caballos, las vacas; de una forma más preferible, éste se refiere a los perros, los gatos, los monos, y los simios; y de una forma mayormente preferible, a los humanos.

El término “trastorno proliferativo celular”, tal y como se utiliza aquí, en este documento, se refiere a un trastorno, en donde acontece una proliferación celular en exceso de uno o más subconjuntos de la célula, en un organismo celular, dando como resultado un efecto perjudicial (tal como, por ejemplo, una incomodidad o una esperanza de vida disminuida), al organismo multicelular. El exceso de proliferación celular, puede determinarse mediante referencia a la población en general y / o mediante referencia a un paciente en particular (como por ejemplo, en punto o momento anterior, en la vida del paciente). Los trastornos de hiper-proliferación celular, pueden acontecer en diferentes tipos de animales y en humanos, y producen diferentes manifestaciones físicas, en dependencia de las células afectadas. Los trastornos celulares hiper-proliferativos, incluyen a los cánceres, los trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos, los trastornos fibróticos, y los trastornos autoinmunes.

Con referencia al tratamiento de las condiciones o estados proliferativos celulares anormales, el efecto terapéutico, se refiere a uno o más de los siguientes efectos: (a) reducción en tamaño del tumor; (b) inhibición (es decir, enlentecimiento o paro) del metástasis tumoral; (c) inhibición del crecimiento del tumor; y (d) aliviar, en cierta extensión, uno o más de los síntomas asociados con la condición o trastorno anormal. Los compuestos que demuestran eficacia contra las leucemias, pueden identificarse de la forma que se describe aquí, en este documento, excepto en cuanto a lo referente al hecho de que, más bien que inhibir la metástasis, los compuestos, en lugar de ello, enlentecen o reducen la proliferación celular o el crecimiento celular.

El término “condición anormal” (o “estado anormal”), se refiere a una función, en las células o tejidos de un paciente, la cual se desvía con respecto a sus funciones normales, en dicho paciente. Una condición o estado anormal, puede referirse a la proliferación celular, de la forma que se describe aquí, en este documento.

La presente invención, proporciona formulaciones orales, para agentes farmacéuticos hidrófobos, tales como los compuestos a base de quinazolina, de nitrotiazol y de indolinona. Las formulaciones orales, las cuales incluyen uno o más compuestos de hidrocarbilo, uno o más lípidos poliglicosilados, y uno o más tensioactivos, tienen también unas características ventajosas de solubilidad y de biodisponibilidad oral. Estas formulaciones, permiten la administración oral de agentes farmacéuticos hidrófobos, para ensayos y terapia, y muestran eficacia en el modelo de la angiogénesis preclínica de ratones. La 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-2-indolinona, es la más ensayada, de entre los compuestos a base de indolinona del solicitante. Las formulaciones orales de la 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-2-indolinona, han mostrado tener un efecto terapéutico en animales de ensayo.

Así, de este modo, un aspecto distintivo de la invención, es una formulación en concordancia con la reivindicación 12.

Se anticipa el hecho de que, uno o más agentes hidrófobos, puede incluir una combinación de compuestos a base de quinazolina, con compuestos a base de indolinona. Adicionalmente, además, el uno o más agentes farmacéuticos hidrófobos, pueden incluir una combinación de compuestos a base de indolinona, como por ejemplo, la 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-(5-amino)-2-indolinona, la 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-(5-cloro)-2-indolinona, la 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-2-indolinona, y la 3-[(3-metiltofenil-5-il)metilen]-(4-metil)-2-indolinona. Otra posibilidad, es la consistente en que, uno o más agentes farmacéuticos hidrófobos, incluyan una combinación de compuestos a base de quinazolina, como por ejemplo, la 4-(3-bromofenil)-6,7-dimetoxiquinazolina y la 4-(3-clorofenil)-6,7-dimetoxiquinazolina.

El término “lípidos poliglicosilados”, tal y como se utiliza aquí, en este documento, se refiere a mezclas de monoglicéricos, diglicéricos, o triglicéridos y monoésteres y diésteres de poliglicol, formados mediante la alcoholisis parcial de aceite vegetal, utilizando PEG en una cantidad correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van de 200 g/mol a 2.000 g/mol, o mediante la esterificación de ácidos grasos, utilizando PEG, en una cantidad correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van de 200 g/mol a 2.000 g/mol, y gliceroles. De una forma preferible, éstos, incluyen GELUCIRE® 35/10 (un glicérido poliglicosilado, saturado, que tiene un equilibrio hidrofílico – lipofílico de 10, y una temperatura de fusión de 35°C), GELUCIRE® 44/14 (un glicérido poliglicosilado, saturado, que tiene un equilibrio hidrofílico – lipofílico de 14, y una temperatura de fusión de 44°C), GELUCIRE® 46/07 (un glicérido poliglicosilado, saturado, que tiene un equilibrio hidrofílico – lipofílico de 07, y una temperatura de fusión de 46°C), GELUCIRE® 50/13 (un glicérido poliglicosilado, saturado, que tiene un equilibrio hidrofílico – lipofílico de 13, y una temperatura de fusión de 50°C), GELUCIRE® 53/10 (un glicérido poliglicosilado, saturado, que tiene un equilibrio hidrofílico – lipofílico de 10, y una temperatura de fusión de 53°C), y LABRASOL® (glicérido de caprilcaproil-macrogo I-8).

En formas preferidas de presentación de la invención, el agente farmacéutico hidrófobo, es un compuesto a base de quinazolina de la fórmula I, en donde, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 , se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en: (i) hidrógeno; (ii) alquilo saturado o insaturado; (iii) un arilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, trihalometilo, carboxilato, nitro y porciones ésteres; (iv) una amina de la fórmula $-NX_2X_3$, en donde, X_2 y X_3 , se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo saturado o insaturado, y porciones de anillos homocíclicos o heterocíclicos; (v) halógeno o trihalometilo; (vi) una cetona de la fórmula $-CO-X_4$, en donde, X_4 , se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo ó porciones homocíclicas o heterocíclicas; (vii), un ácido carboxílico, de la fórmula $(X_5)_n-COOH$ ó un éster de la fórmula $-(X_6)_n-COO-X_7$, en donde, X_5 , X_6 y X_7 , se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en alquilo ó porciones de anillos homocíclicos o heterocíclicos, y en donde, n , es 0 ó 1; (viii), un alcohol de la fórmula $(X_8)_n-OH$, ó un porción alcoxi de la fórmula $(X_8)_n-O-X_9$, en donde, X_8 , y X_9 , se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en alquilo saturado o insaturado, o porciones de anillos homocíclicos o heterocíclicos, y en donde, el citado anillo, se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, trihalometilo, carboxilato, nitro y éster, y en donde, n , es 0 ó 1; (ix) una amida de la fórmula $-NHXOX_{10}$, en donde, X_{10} , se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo, hidroxilo, y porciones de anillos homocíclicos o heterocíclicos, y en donde, el citado anillo, se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, independiente seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, trihalometilo, carboxilato, nitro y éster; (x) $-SO_2NX_{11}X_{12}$, en donde, X_{11} y X_{12} , se seleccionan de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo, o porciones de anillos homocíclicos o heterocíclicos; (xi) una porción de anillo homocíclico o heterocíclico, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, trihalometilo, carboxilato, nitro, y porciones éster; (xii) un aldehído de la fórmula $-CO-H$; y (xiii) una sulfona de la fórmula $-SO_2-X_{13}$, en donde, X_{13} , se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo saturado o insaturado, y porciones de anillos homocíclicos o heterocíclicos.

En otras formas preferidas de presentación de la invención, el agente farmacéutico hidrófobo, es un compuestos a base de quinazolina de la fórmula II, en donde, R_1 , R_2 y R_3 , se seleccionan de entre el grupo consistente en halógeno, trihalometilo, ciano, metoxi, e hidrógeno. De una forma mayormente preferible, el compuesto a base de quinazolina, es 4-(3-bromofenil)-6,7-dimetoxiquinazolina.

En todavía otras formas preferidas de presentación de la presente invención, el agente farmacéutico hidrófobo, es un compuesto a base de nitrotiazol de la fórmula IV, en donde, R_1 , R_2 , y R_3 , se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en: (i) hidrógeno; (ii) alquilo saturado o insaturado; (iii) un arilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, trihalometilo, carboxilato, nitro y porciones ésteres; (iv) una amina de la fórmula $-NX_2X_3$, en donde, X_2 y X_3 , se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo saturado o insaturado, y porciones de anillos homocíclicos o heterocíclicos; (v) halógeno ó trihalometilo; (vi) una cetona de la fórmula $-CO-X_4$, en donde, X_4 , se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo ó porciones homocíclicas o heterocíclicas; (vii), un ácido carboxílico, de la fórmula $(X_5)_n-COOH$ ó un éster de la fórmula $-(X_6)_n-COO-X_7$, en donde, X_5 , X_6 y X_7 , se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en alquilo ó porciones de anillos homocíclicos o heterocíclicos, y en donde, n , es 0 ó 1; (viii), un alcohol de la fórmula $(X_8)_n-OH$, ó un porción alcoxi de la fórmula $(X_8)_n-O-X_9$, en donde, X_8 , y X_9 , se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en alquilo saturado o insaturado, o porciones de anillos homocíclicos o heterocíclicos, y en donde, el citado anillo, se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, trihalometilo, carboxilato, nitro y éster, y en donde, n , es 0 ó 1; (ix) una amida de la fórmula $-NHXOX_{10}$, en donde, X_{10} , se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo, hidroxilo, y porciones de anillos homocíclicos o heterocíclicos, y en donde, el citado anillo, se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, independiente seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, trihalometilo, carboxilato, nitro y éster; (x) $-SO_2NX_{11}X_{12}$, en donde, X_{11} y X_{12} , se seleccionan de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo, o porciones de anillos homocíclicos o heterocíclicos; (xi) una porción de anillo homocíclico o heterocíclico, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, trihalometilo, carboxilato, nitro, y porciones éster; (xii) un aldehído de la fórmula $-CO-H$; y (xiii) una sulfona de la fórmula $-SO_2-X_{13}$, en donde, X_{13} , se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo saturado o insaturado, y porciones de anillos homocíclicos o heterocíclicos.

En otras formas preferidas de presentación de la presente invención, el agente farmacéutico hidrófobo, es un compuesto a base de indolinona, de la fórmula VI, en donde, R_1 , R_2 , R_3 , y R_4 , hidrógeno, trihalometilo, hidroxilo, amina, tioéter, ciano, alcoxi, alquilo, amino, bromo, fluoro, cloro, yodo, mercapto, tio, cianoamido, alquiltio, arilo, heteroarilo, carboxilo, éster, oxo, alcocarbonilo, alqueno, alcoxi, nitro, alcóxilo, y porciones amido; y R_5 , es un porción arilo o heteroarilo, cíclica, opcionalmente sustituida.

De una forma preferible, el compuesto a base de indolinona, tiene una estructura de la fórmula VI, en donde, R_1 , R_2 , R_3 , y R_4 , se seleccionan de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo, y alcoxi; y en donde, R_5 , es

una porción pirrolilo o tioenilo, opcionalmente sustituida con porciones seleccionadas de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo, y alcoxi.

5 De una forma mayormente preferible, el compuesto a base de indolinona, se selecciona de entre el grupo consistente en 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-(5-amino)-2-indolinona, 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-(5-cloro)-2-indolinona, 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-2-indolinona, y 3-[(3-metiltiofenil-5-il)metilen]-(4-metil)-2-indolinona. De una forma mayormente preferible, el compuesto a base indolinona, es 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-2-indolinona.

10 En la presente invención, el uno o más compuestos de polioxihidrocarboxilo, se seleccionan, de una forma independiente, de entre el poli(etilenglicol) (PEG) ó derivados de PEG. De una forma más preferible, el PEG, puede variar, en cuanto a lo referente al peso molecular, en valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 200 dalton hasta aproximadamente 20.000 dalton

15 En otras formas de presentación de la invención, el uno o más lípidos poliglicosilados, son mezclas de monoglicéridos, diglicéridos, ó triglicéridos y monoésteres y diésteres de polietilenglicol. De una forma preferible, el uno o más lípidos poliglicosilados, se seleccionan de entre el grupo consistente en: GELUCIRE® 35/10, GELUCIRE® 44/14, GELUCIRE® 46/07, GELUCIRE® 50/13, GELUCIRE® 53/10, y LABRASOL®. De una forma mayormente preferible, los lípidos poliglicosilados, se seleccionan de entre el grupo consistente en GELUCIRE® 44/14 y LABRASOL®.

20 En otras formas de presentación de la presente invención, el uno o más tensioactivos, se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en tensioactivos no iónicos, farmacéuticamente aceptables, derivados de aceite de ricino-polietilenglicol, y tensioactivos aniónicos farmacéuticamente aceptables. En formas de presentación altamente preferidas, el tensioactivo, es CREMOPHOR EL® (ricinooleato de polioxietilenglicerol 35 (DAC)).

25 Otras formas preferidas de presentación de la presente invención, proporcionan formulaciones, las cuales contienen, también, uno o más aceites, farmacéuticamente aceptables, seleccionados, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en aceite mineral, aceite vegetal, aceite de coco fraccionado, monolaurato de propilenglicol, y mezclas de triglicéridos con ácido caprílico y ácido cáprico. En una forma altamente preferida de presentación, el aceite, es Migliol 812 (triglicérido caprílico / cáprico).

30 El término "aceites farmacéuticamente aceptables", tal y como se utiliza aquí, en este documento, se refiere a aceites tales como el aceite mineral o el aceite vegetal (incluido el aceite de cártamo, el aceite de cacahuete, el aceite de oliva), el aceite de coco fraccionado, el monolaurato de propilenglicol, mezclas de triglicéridos con ácido caprílico y ácido cáprico, y por el estilo. Las formas preferidas de presentación de la presente invención, hacen uso de aceite mineral, aceite vegetal, aceite de coco fraccionado, triglicéridos mezclados con ácido caprílico, y ácido cáprico. Una forma de presentación altamente preferida de la presente invención, hace uso del 812 (comercialmente disponible, en el Mercado, de procedencia de la firma Huls America, USA).

35 En todavía otras formas de prestación de la presente invención, cuando el agente farmacéutico hidrófobo, es un compuesto a base de indolinona, sustituido con uno o más porciones carboxilo, la formación, puede también comprender agua.

40 En otras formas preferidas de presentación de la presente invención, ésta se refiere a formulaciones que comprenden: (a) un porcentaje de aproximadamente un 3%, referido a peso / peso,, de un compuesto a base de indolinona de la fórmula VI, en donde, R₁, R₂, R₃, y R₄, se seleccionan de entre el grupo consistente en porciones de hidrógeno, trihalometilo, hidroxilo, amina, tioéter, ciano, alcoxi, alquilo, amino, bromo, fluoro, cloro, yodo, mercapto, tio, cianoamido, alquiltio, arilo, heteroarilo, carboxilo, éster, oxo, alcoxicarbonilo, alquenilo, alcoxi, nitro, alcoxilo y amido; y R₅, es una porción cíclica de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituida; (b) un porcentaje de aproximadamente un 70% referido a peso / peso, de GELUCIRE® 44/14; (c) un porcentaje de aproximadamente un 10% referido a peso / peso, de CREMOPHOR EL®; (d) un porcentaje de aproximadamente un 10%, referido a peso / peso, de Migliol 812; y (e) un porcentaje de aproximadamente 10%, referido a peso / peso, de polietilenglicol 600.

45 En otras formas preferidas de presentación de la presente invención, ésta se refiere a formulaciones que comprenden: (a) un porcentaje de aproximadamente un 3%, referido a peso / peso,, de un compuesto a base de indolinona de la fórmula VI, en donde, R₁, R₂, R₃, y R₄, se seleccionan de entre el grupo consistente en porciones de hidrógeno, trihalometilo, hidroxilo, amina, tioéter, ciano, alcoxi, alquilo, amino, bromo, fluoro, cloro, yodo, mercapto, tio, cianoamido, alquiltio, arilo, heteroarilo, carboxilo, éster, oxo, alcoxicarbonilo, alquenilo, alcoxi, nitro, alcoxilo y amido; y R₅, es una porción cíclica de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituida; (b) un porcentaje de aproximadamente un 76% referido a peso / peso, de LABRASOL® (c) un porcentaje de aproximadamente un 12% referido a peso / peso, de CREMOPHOR EL®; (d) un porcentaje de aproximadamente un 12%, referido a peso / peso, de polietilenglicol 600.

60 En otras formas preferidas de presentación de la presente invención, ésta se refiere a formulaciones que comprenden: (a) un porcentaje de aproximadamente un 3%, referido a peso / peso,, de un compuesto a base de

indolinona de la fórmula VI, en donde, R₁, R₂, R₃, y R₄, se seleccionan de entre el grupo consistente en porciones de hidrógeno, trihalometilo, hidroxilo, amina, tioéter, ciano, alcoxi, alquilo, amino, bromo, fluoro, cloro, yodo, mercapto, tio, cianoamido, alquiltio, arilo, heteroarilo, carboxilo, éster, oxo, alcoxicarbonilo, alquenilo, alcoxi, nitro, alcoxilo y amido; y R₅, es una porción cíclica de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituida; (b) un porcentaje de aproximadamente un 70% referido a peso / peso, de LABRASOL®; (c) un porcentaje de aproximadamente un 10% referido a peso / peso, de CREMOPHOR EL®; (d) un porcentaje de aproximadamente un 10%, referido a peso / peso, de Migliol 812; y (e) un porcentaje de aproximadamente 10%, referido a peso / peso, de polietilenglicol 600.

En las formas de presentación mayormente preferidas, estas formulaciones, hace uso de la 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-2-indolinona, como el compuesto a base de indolinona.

De una forma preferible, la formulaciones, son efectivas en el tratamiento o la prevención de una condición o estado anormal, en un paciente, de una forma preferible, un mamífero, de una forma mayormente preferible, un humano, en necesidad de dicho tratamiento. La formulación, de una forma preferible, se administra oralmente. Las condiciones o estados anormales que pueden tratarse con estas formulaciones, incluyen a los trastornos celulares proliferativos, de una forma típica, aquéllos que se caracterizan por una actividad proteína quinasa anormal. De una forma preferible, la formulación, inhibe la actividad proteína quinasa.

Las composiciones de la presente invención, pueden también incluir desde aproximadamente 0 hasta aproximadamente 3 equivalentes molares (en base a la cantidad de compuesto a base de indolinona, u otro agente farmacéutico hidrófobo, en la composición) de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables. De una forma preferible, el ácido o base farmacéuticamente aceptable, se encuentra presente en una cantidad total que se encuentra comprendida dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 0,2 hasta aproximadamente 2,0 equivalentes molares (en base a la cantidad de compuesto a base de indolinona y otro agente farmacéutico hidrófobo, en la composición).

La solución, puede también incluir desde aproximadamente un 0% hasta aproximadamente un 10% (en peso, de la solución total) de agua, y puede también incluir un antioxidante (como por ejemplo, ácido ascórbico, BHA (hidroxianisol butilado), BHT (hidroxitolueno butilado), vitamina E, vitamina E succinato de PEG 1000, y por el estilo), para la estabilidad química. Las soluciones encapsuladas en un SEC, pueden también incluir glicerina, para la estabilidad física.

Las composiciones de la presente invención (por ejemplo, solución / semisólido ó sólido, o solución / semisólido o sólido encapsulados), proporcionan una biodisponibilidad oral mejorada, para la 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-2-indolinona, cuando se compara con la 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-2-indolinona, no formulada.

Se da también a conocer, aquí, en este documento, un procedimiento para someter a test de ensayo, la solubilidad de agentes farmacéuticos, hidrófobos, en una formulación parenteral, que comprende uno o más agentes farmacéuticos hidrófobos, los cuales se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en compuestos a base de quinazolina y de indolinona; uno o más compuestos de polihidroxicarbilo, y uno o más tensioactivos, farmacéuticamente aceptables. El procedimiento de ensayo de la solubilidad de uno o más agentes farmacéuticos hidrófobos, comprende las siguientes etapas: (a) hacer interactuar la formulación, con un soporte hidrófobo, en un primer disolvente; (b) eluir el agente farmacéutico hidrófobo, a partir del soporte, con un segundo disolvente; y (c) comparar la cantidad de agente farmacéutico hidrófobo que se eluye, a partir del soporte, a la cantidad que se ha añadido a la formulación.

El término “soporte hidrófobo”, tal y como se utiliza aquí, en este documento, se refiere a una matriz sólida, la cual comprende porciones de hidratos de carbono. La matriz sólida, puede incluir sílice en fase inversa, celulosa, y otras materias usualmente conocidas por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. Las porciones hidrocarburo, pueden incluir, de una forma preferible, aproximadamente cuatro átomos de carbono, de una forma preferible, aproximadamente ocho átomos de carbono. La matriz sólida, puede encontrarse contenida en el interior de una columna de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). Un sistema de bomba, unido a dicha columna, puede suministrar disolvente a la matriz, a altas presiones, y proporcionar una alta resolución de los compuestos que se eluyen desde la columna.

El término “interactuar”, tal y como se utiliza aquí, en este documento, con referencia al soporte sólido, se refiere a la absorción de una o más moléculas, en una formulación, hacia el soporte sólido. La absorción o el enlace de moléculas, hacia el soporte sólido, puede realizarse en diferentes disolventes, de una forma preferible, en aquéllos que se describen aquí, a título de ejemplo.

El término “eluir”, tal y como se utiliza aquí, en este documento, con referencia al soporte sólido, se refiere al procedimiento de desorber (retirar) un agente farmacéutico hidrófobo, tal como un compuesto a base de indolinona, un compuesto a base de quinazolina ó un compuesto a base de nitrotiazol, adsorbido (reversiblemente enlazado), por un soporte sólido. Eluir un compuesto a partir de un soporte sólido, puede realizarse procediendo a cambiar el disolvente, a uno, en donde, el agente farmacéutico hidrófobo, no siga uniéndose al soporte sólido. El segundo

disolvente, tiene, a menudo, un valor pH diferente, o un contenido de disolvente diferente, que el disolvente, en el cual, el agente farmacéutico hidrófobo, se adsorbía por parte el soporte sólido. Cuando se emplea una columna de HPLC, en este proceso, un agente farmacéutico hidrófobo, se enlaza, de una forma típica, a la columna, en un diluyente, y después, se eluye, procediendo a hacer pasar otro disolvente a través de la columna. El agente farmacéutico hidrófobo, fluye, desde la columna, con el segundo disolvente.

El término "comparar", tal y como se utiliza aquí, en este documento, con referencia al procedimiento para someter a test de ensayo la solubilidad el agente farmacéutico hidrófobo, se refiere a la diferencia entre la cantidad de agente farmacéutico hidrófobo, añadido a la formulación, y la cantidad de agente farmacéutico hidrófobo que se ha disuelto realmente en la formulación. Puede determinarse la cantidad de agente farmacéutico hidrófobo añadido, por ejemplo, procediendo a pesar el compuesto, antes de añadir éste a la formulación. A continuación, puede procederse a centrifugar o filtrar una muestra de la formulación, con objeto de eliminar cualquier agente farmacéutico hidrófobo, que no se haya disuelto en la formulación. La formulación filtrada o centrifugada, puede entonces inyectarse en una columna de HPLC, y eluirse, a partir de ésta. La concentración del agente farmacéutico hidrófobo, puede entonces cuantificarse, mediante técnicas que son comúnmente conocidas por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, tal como, por, ejemplo, mediante la utilización de un detector ultravioleta, el cual mide la cantidad de un agente farmacéutico hidrófobo, eluido por mediación de la columna, mediante su absorbancia. La concentración de agente farmacéutico hidrófobo eluido mediante la columna, puede determinarse, a partir de su absorbancia, y de su coeficiente de absorción y / o procediendo a comparar la absorbancia con respecto a la de las cantidades estándar del agente farmacéutico hidrófobo.

En formas preferidas de presentación del procedimiento de someter a test de ensayo la solubilidad de los agentes farmacéuticos hidrófobos en una formulación parenteral, la formulación parenteral, comprende, adicionalmente, uno o más alcoholes, farmacéuticamente aceptables.

Se da también a conocer, en la presente invención, un procedimiento para someter a test de ensayo, la solubilidad de agentes farmacéuticos hidrófobos, en una formulación oral, la cual comprende uno o más agentes farmacéuticos hidrófobos, los cuales se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en compuestos a base de quinazolina e indolinona; uno o más compuestos de polioxihidrocarbilo; uno o más lípidos poliglicolizados; uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables. El procedimiento para someter a test de ensayo la solubilidad de uno o más agentes farmacéuticos hidrófobos, comprende las siguientes etapas: (a) hacer interactuar la formulación, con un soporte hidrófobo, en un primer disolvente; (b) eludir el agente farmacéutico hidrófobo, a partir del soporte, con un segundo disolvente; y (c) comparar la cantidad de agente farmacéutico hidrófobo que se eluye desde el soporte, con la cantidad que había añadido a la formulación.

En formas preferidas de presentación del procedimiento para someter a test de ensayo la solubilidad de agentes farmacéuticos hidrófobos, en una formulación oral, la formulación parenteral, comprende uno o más aceites, farmacéuticamente aceptables.

En formas preferidas de presentación del procedimiento para someter a test de ensayo, la solubilidad de los agentes farmacéuticos hidrófobos, el primer disolvente, comprende fosfato y trietilamina, y el segundo disolvente, comprende trietilamina, tetrahidrofurano, y metanol. De una forma preferible, el primer disolvente, comprende 0,35 M de fosfato y 0,1% de trietilamina, y el segundo disolvente, comprende un 0,1% de trietilamina, tetrahidrofurano y metanol, mezclados en un valor de relación de 40 : 20 : 40.

De una forma mayormente preferible, el agente farmacéutico hidrófobo, es un compuesto a base de indolinona, de la fórmula VI.

En todavía otro aspecto, la invención, se refiere a un procedimiento para preparar una formulación parenteral, en concordancia con la reivindicación 24. El procedimiento, comprende las siguientes etapas: (a) disolver uno o más agentes farmacéuticos hidrófobos, en compuestos de polioxihidrocarbilo, para formar una solución, en donde, los agentes, se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en: un compuesto a base de una quinazolina y una indolinona; (b) disolver uno o más tensioactivos, en la solución; y (c) filtrar la elución. En algunas formas de presentación, se añaden uno o más alcoholes, farmacéuticamente aceptables, a la solución.

En formas preferidas de presentación, la invención, se refiere a un procedimiento para preparar una formulación parenteral, la cual comprende las siguientes etapas: (a) disolver de 0,01 a 10 g/ml de PEG 400, en agua; (b) disolver un compuesto a base de indolinona de la fórmula VI, en la solución, en donde, R₁, R₂, R₃, y R₄, se seleccionan de entre el grupo consistente en hidrógeno, trihalometilo, hidroxilo, amina, tioéter, ciano, alcoxi, alquilo, amino, bromo, fluoro, cloro, yodo, mercapto, tio, cianoamido, alquiltio, arilo, heteroarilo, carboxilo, éster, oxo, alcoxycarbonilo, alquenilo, alcoxi, nitro, alcoxilo, y porciones amido; y R₅, es una porción cíclica de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituida; (c) añadir de 0,01 a 1 g/ml de etanol, y de 0,001 a 1 g/ml alcohol bencílico, a la solución; (d) disolver de 0,01 a 10 g/ml de aceite de ricino etoxilado, en la solución; (e) llevar el volumen de la solución, a aproximadamente 100 mililitros, con agua destilada; y (f) filtrar la solución, a través de un filtro de nylon de 0,2 µm.

En otras formas preferidas de presentación, la invención, se refiere a un procedimiento para preparar una formulación parenteral, la cual comprende las siguientes etapas: (a) disolver aproximadamente 35 gramos de PEG 400, en agua; (b) disolver aproximadamente 500 miligramos de un compuesto a base de indolinona de la fórmula VI, en donde, R₁, R₂, R₃, y R₄, se seleccionan de entre el grupo consistente en hidrógeno, trihalometilo, hidroxilo, amina, tioéter, ciano, alcoxi, alquilo, amino, bromo, fluoro, cloro, yodo, mercapto, tio, cianoamido, alquiltio, arilo, heteroarilo, carboxilo, éster, oxo, alcocixarbonilo, alquenilo, alcoxi, nitro, alcoxilo, y porciones amido; y R₅, es una porción cíclica de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituida; (c) añadir aproximadamente 11,4 gramos de etanol y 2 gramos de alcohol bencílico, a la solución; (d) disolver aproximadamente 25 gramos de CREMOPHOR EL®, en la solución; (e) llevar el volumen de la solución, a aproximadamente 100 mililitros, con agua destilada; y (f) filtrar la solución, a través de un filtro de nylon de 0,2 µm.

En todavía otro aspecto, la invención, se refiere a un procedimiento para preparar una formulación oral, en concordancia con la reivindicación 26. El procedimiento, comprende las siguientes etapas: (a) fundir uno o más lípidos poliglicosilados; (b) disolver uno o más compuestos de polioxihidrocarbilo, y uno o más tensioactivos, en el lípido poliglicosilado; (c) disolver uno o más agentes farmacéuticos hidrófobos, en la solución, en donde, los agentes, se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en un compuesto a base a base de una quinazolina y un compuesto a base de un indolinona; y (d) filtrar la solución. En algunas formas de presentación, los aceites farmacéuticamente aceptables, se disuelven en el lípido poliglicosilado fundido.

En formas preferidas de presentación de los procedimientos para preparar formulaciones parenterales u orales. El agente farmacéutico hidrófobo, es un compuesto a base de indolinona, de la fórmula VI, en donde, R₁, R₂, R₃, y R₄, se seleccionan de entre el grupo consistente en hidrógeno, trihalometilo, hidroxilo, amina, tioéter, ciano, alcoxi, alquilo, amino, bromo, fluoro, cloro, yodo, mercapto, tio, cianoamido, alquiltio, arilo, heteroarilo, carboxilo, éster, oxo, alcocixarbonilo, alquenilo, alcoxi, nitro, alcoxilo, y porciones amido; y R₅, es una porción cíclica de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituida.

De una forma preferible, el compuesto a base de indolinona, tiene la estructura de la fórmula VI, en donde, R₁, R₂, R₃, y R₄, se seleccionan de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo y alcoxi; y en donde, R₅, es una porción pirrolilo ó tiofenilo, opcionalmente sustituida con porciones seleccionadas de entre el grupo consistente en 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-(5-amino)-2-indolinona, 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-(5-cloro)-2-indolinona, 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-2-indolinona, y 3-[(3-metiltiofenil-5-il)metilen]-(4-metil)-2-indolinona. En un procedimiento altamente preferido, el compuesto a base de indolinona, es la 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-2-indolinona.

Los procedimientos para preparar formulaciones de la invención, pueden extenderse, a escala, a cualquier volumen deseado. Así, de este modo, si un procedimiento especifica que, el volumen total de la solución, es de 100 ml, la formulación, puede prepararse como una muestra de 1 ml, procediendo a reducir, proporcionalmente, cada componente de la formulación, mediante un factor de 100. Así, por ejemplo, si se requieren 10 gramos de PEG 400, para un volumen de 100 ml de formulación, entonces, 1 ml de formulación, puede prepararse procediendo a añadir únicamente (10 gramos) x (1/100) = 0,1 gramos de PEG 400.

La disolución de los componentes de las formulaciones de la invención, puede llevarse a cabo mediante una gran variedad de técnicas, las cuales son conocidas, por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica. Estas técnicas, incluyen a las técnicas de agitación (con sistemas manuales, y con sistemas de agitación magnética), técnicas mediante vórtices, técnicas de vibración, y técnicas de sonificación (de sometimiento a ultrasonidos). Las técnicas de sonificación, se realizan, de una forma típica, utilizando un sonda de acero, la cual tiene una resonancia, a vibraciones de alta frecuencia.

En otras formas preferidas de presentación, la invención, se refiere a un procedimiento para tratar o prevenir una condición o estado anormal, en un paciente que se encuentra en necesidad de dicho tratamiento, en donde, la condición o estado anormal, es un trastorno proliferativo celular. El procedimiento, comprende las siguientes etapas: (a) diluir una formulación parenteral, en una solución farmacéuticamente aceptable, comprendiendo, la citada formulación parenteral, uno o más agentes farmacéuticos hidrófobos, los cuales se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en compuestos a base de quinazolina y en compuestos a base de indolinona; uno o más compuestos de polioxihidrocarbilo; y uno o más tensioactivos, farmacéuticamente aceptables; y (b) administrar, parenteralmente, la formulación diluida, a un paciente. En algunas formas de presentación altamente preferidas, la formulación, comprende, adicionalmente, uno o más alcoholes, farmacéuticamente aceptables.

De una forma preferible, el uno o más agentes farmacéuticos hidrófobos, se eligen de entre un grupo seleccionado por sus resultados positivos, en uno o más ensayos in vitro, que corresponden a la enfermedad o al trastorno a ser tratado. Los ejemplos de dichos ensayos, se describen en la sección III, de la descripción detallada de la invención.

En formas preferidas de presentación, la solución farmacéuticamente aceptable, se selecciona de entre el grupo consistente en suero salino, suero salino 0,45 N, WPI (agua para inyección), D5W (dextrosa en agua, al 5%), y suero salino 0,45 N en D5W. El factor de relación del volumen de la formulación, con respecto al volumen de solución farmacéuticamente aceptable es, de una forma preferible, de un valor comprendido dentro de unos

márgenes que van desde 10 : 1 hasta 1 : 2 (volumen / volumen), de una forma preferible, desde 2 : 1 hasta 1 : 3 (volumen / volumen), y de una forma mayormente preferible, de 1 : 1, de 1 : 2 ó de 1 : 3 (volumen / volumen).

En otras formas preferidas de presentación, la invención, proporciona un procedimiento para tratar a un paciente que se encuentra en necesidad de dicho tratamiento, utilizando un procedimiento, el cual comprende: (a) de 0,1 a 100 mg/ml, de un compuesto a base de indolinona, de la fórmula VI, en donde, R₁, R₂, R₃, y R₄, se seleccionan de entre el grupo consistente en hidrógeno, trihalometilo, hidroxilo, amina, tioéter, ciano, alcoxi, alquilo, amino, bromo, fluoro, cloro, yodo, mercapto, tio, cianoamido, alquiltio, arilo, heteroarilo, carboxilo, éster, oxo, alcocarbonilo, alquenilo, alcoxi, nitro, alcoxilo, y porciones amido; y R₅, es una porción cíclica de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituida; (b) de 0,01 a 10 g/ml de PEG 400; (c) de 0,01 a 1 g/ml de etanol; (d) de 0,001 a 1 g/ml de alcohol bencílico; y (e) de 0,01 a 10 g/ml de aceite de ricino etoxilado.

En todavía otros procedimientos de tratamiento, la formulación, comprende: (a) aproximadamente 5,0 mg/ml de un compuesto a base de indolinona, de la fórmula VI, en donde, R₁, R₂, R₃, y R₄, se seleccionan de entre el grupo consistente en hidrógeno, trihalometilo, hidroxilo, amina, tioéter, ciano, alcoxi, alquilo, amino, bromo, fluoro, cloro, yodo, mercapto, tio, cianoamido, alquiltio, arilo, heteroarilo, carboxilo, éster, oxo, alcocarbonilo, alquenilo, alcoxi, nitro, alcoxilo, y porciones amido; y R₅, es una porción cíclica de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituida; (b) aproximadamente 0,35 g/ml de PEG 400; (c) aproximadamente 0,114 g/ml de etanol; (d) aproximadamente 0,02 g/ml de alcohol bencílico; y (e) aproximadamente 0,25 g/ml de CREMOPHOR EL®.

En una forma altamente preferida de presentación de un procedimiento de tratamiento, la formulación, comprende, (a) aproximadamente 4,5 mg/ml de un compuesto a base de indolinona, 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metileno]-2-indolinona; (b) aproximadamente un 45% (peso/volumen) de PEG-400; (c) aproximadamente un 31,5% (peso/volumen) de CREMOPHOR EL®; (d) aproximadamente un 2% (peso/volumen) de alcohol bencílico; y (e) aproximadamente un 9,5% (peso/volumen) de etanol.

En otro aspecto, la invención, se refiere a un procedimiento para prevenir o tratar una condición o estado anormal, en un paciente que se encuentra en necesidad de tratamiento, en donde, el citado estado o condición anormal, es un trastorno proliferativo celular, procedimiento éste, el cual comprende las siguientes etapas: (a) preparar una composición farmacéutica aceptable, a partir de una formulación oral, comprendiendo, la citada formulación oral: un agente farmacéutico hidrófobo, uno o más compuestos de hidroxihidrocarbilo, uno o más lípidos poliglicosilados, y uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables; y (b), administrar la citada composición, al citado paciente. De una forma preferible, la formulación, se administra oralmente. En formas de presentación alterante preferibles, la formulación oral, comprende adicionalmente uno o más aceites farmacéuticamente aceptables.

La composición farmacéuticamente aceptable, se selecciona, de una forma preferible, de entre el grupo que comprende: la citada formulación oral, un cápsula de gelatina dura, cargada con la citada formulación oral, una cápsula de gelatina blanda, cargada con la citada formulación oral, y una cápsula de gelatina dura, cargada con la citada formulación oral, mezclada con un agente granulante, para formar una composición sólida, seca (deshidratada). En formas preferidas de presentación, la solución, se encapsula en una cápsula de gelatina elástica, blanda (SEC), o en una cápsula de gelatina dura.

Una composición sólida de la formulación, puede prepararse procediendo a mezclar la formulación, en un estado licuado, con una agente granulante farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de agentes granulantes farmacéuticamente aceptables (como por ejemplo, dióxido de silicio, celulosa microcristalina, almidón, carbonato cálcico, pectina, crospovidona, pliplasdon, y por el estilo).

En formas preferidas de presentación del procedimiento de tratamiento, la formulación, comprende: (a) aproximadamente un 3% peso/peso (en peso, con respecto al peso total), de un compuesto a base de indolinona, de la fórmula VI, en donde, R₁, R₂, R₃, y R₄, se seleccionan de entre el grupo consistente en hidrógeno, trihalometilo, hidroxilo, amina, tioéter, ciano, alcoxi, alquilo, amino, bromo, fluoro, cloro, yodo, mercapto, tio, cianoamido, alquiltio, arilo, heteroarilo, carboxilo, éster, oxo, alcocarbonilo, alquenilo, alcoxi, nitro, alcoxilo, y porciones amido; y R₅, es una porción cíclica de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituida; (b) aproximadamente un 70% peso/peso de GELUCIRE® 44/14; (c) aproximadamente un 10% peso/peso CREMOPHOR EL®; (d) aproximadamente 10% peso/peso de Miglyol 812; y (e) aproximadamente 10% peso/peso de polietilenglicol 600.

En otras formas preferidas de presentación del procedimiento de tratamiento, la formulación, comprende: (a) aproximadamente un 3% peso/peso (en peso, con respecto al peso total), de un compuesto a base de indolinona, de la fórmula VI, en donde, R₁, R₂, R₃, y R₄, se seleccionan de entre el grupo consistente en hidrógeno, trihalometilo, hidroxilo, amina, tioéter, ciano, alcoxi, alquilo, amino, bromo, fluoro, cloro, yodo, mercapto, tio, cianoamido, alquiltio, arilo, heteroarilo, carboxilo, éster, oxo, alcocarbonilo, alquenilo, alcoxi, nitro, alcoxilo, y porciones amido; y R₅, es una porción cíclica de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituida; (b) aproximadamente un 76% peso/peso de LABROSOL® 44/14; (c) aproximadamente un 12% peso/peso de CREMOPHOR EL®; y (d) aproximadamente un 12% peso/peso de polietilenglicol 600.

En todavía otras formas preferidas de presentación del procedimiento de tratamiento, la formulación, comprende: (a) aproximadamente un 3% peso/peso (en peso, con respecto al peso total), de un compuesto a base de indolinona, de la fórmula VI, en donde, R₁, R₂, R₃, y R₄, se seleccionan de entre el grupo consistente en hidrógeno, trihalometilo, hidroxilo, amina, tioéter, ciano, alcoxi, alquilo, amino, bromo, fluoro, cloro, yodo, mercapto, tio, cianoamido, alquiltio, arilo, heteroarilo, carboxilo, éster, oxo, alcocarbonilo, alquenilo, alcoxi, nitro, alcoxilo, y porciones amido; y R₅, es una porción cíclica de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituida; (b) aproximadamente un 70% peso/peso de LABROSOL® 44/14; (c) aproximadamente un 10% peso/peso de CREMOPHOR EL®; (d) aproximadamente un 10% peso/peso de Miglyol 812; y (e) aproximadamente un 10% peso/peso de polietilenglicol 600.

En formas preferidas de presentación del procedimiento de tratamiento, las formulaciones parenterales u orales, comprenden un compuesto a base de indolinona, que tiene una estructura de la fórmula VI, en donde, R₁, R₂, R₃, y R₄, se seleccionan de entre el grupo consistente en hidrógeno, trihalometilo, hidroxilo, amina, tioéter, ciano, alcoxi, alquilo, amino, bromo, fluoro, cloro, yodo, mercapto, tio, cianoamido, alquiltio, arilo, heteroarilo, carboxilo, éster, oxo, alcocarbonilo, alquenilo, alcoxi, nitro, alcoxilo, y porciones amido; y R₅, es una porción cíclica de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituida.

En otras formas preferidas de presentación del procedimiento de tratamiento, las formulaciones parenterales u orales, comprenden un compuesto a base de indolinona, que tiene la estructura de la fórmula VI, en donde, R₁, R₂, R₃, y R₄, se seleccionan de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo, y alcoxi; y en donde, R₅, es una porción pirrolilo ó tioenilo, opcionalmente sustituida con porciones seleccionadas de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo, y alcoxi.

En otras formas preferidas de presentación del procedimiento de tratamiento, las formulaciones parenterales u orales, comprenden un compuesto a base de indolinona, seleccionado de entre el grupo consistente en 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-(5-amino)-2-indolinona, 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-(5-cloro)-2-indolinona, 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-2-indolinona, y 3-[(3-metiltiofenil-5-il)metilen]-(4-metil)-2-indolinona.

En formas altamente preferidas de presentación del procedimiento de tratamiento, las formulaciones parenterales u orales, comprenden el compuesto a base de indolinona, consistente en la 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-2-indolinona.

En formas de presentación altamente preferidas de la invención, el procedimiento de tratamiento, es efectivo en tratar o prevenir un estado o condición anormal, en paciente, de una forma preferible, un mamífero, de una forma más preferible, un humano, que se encuentra en necesidad de dicho tratamiento, en donde, los estados o condiciones anormales, es un trastorno proliferativo celular, de una forma típica, uno que caracteriza por una actividad proteína quinasa anormal.

Otros rasgos distintivos y ventajas de la invención, se evidenciarán, a partir de la descripción que se facilita a continuación, de las formas preferidas de presentación y a partir de las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Las figuras 1A y 1B, muestran un resumen de las formulaciones ejemplares sometidas a test de ensayo en cuanto a lo referente a la biodisponibilidad oral.

Las figuras 2A y 2B, muestran un resumen de regímenes de dosificación ejemplares, para los estudios de biodisponibilidad oral.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención, proporciona formulaciones parenterales y orales para solubilizar agentes farmacéuticos hidrófobos, que incluyen compuestos a base de quinazolina y compuestos a base de indolinona. Las formulaciones, pueden utilizarse para facilitar la administración de compuestos farmacéuticos hidrófobos, a pacientes que se encuentren en necesidad de dicho tratamiento.

La invención, se dirige, en parte, a administrar agentes farmacéuticos hidrófobos, en formulaciones parenterales y orales, que obliteran o destruyen los tumores, mediante el corte de sus fuentes sustento. Los agentes farmacéuticos hidrófobos, se diseñan, para enlazar de una forma específica las proteínas quinasas sobre-expresadas en la vasculatura, que provee de sustento a los tumores. Una de dichas proteínas quinasas diana (particularmente, de compuestos a base de indolinona), es la FLK-1, la cual se encuentra sobre-expresada, en las células endoteliales proliferativas, de un tumor en crecimiento, pero no en las células que circundan o rodean a las células endoteliales quiescentes (Plate et al., 1992, Nature 359:845-848).

La FLK-1, se activa mediante el enlace o unión de VEGF, un fuerte regulador para la proliferación celular endotelial, así como la angiogénesis normal y patológica (Klagsburn y Soker, 1993, Current Biology 3:699-702). Así, de este modo, los compuestos que inhiben de una forma específica a la proteína quinasa FLK, son potencialmente agentes anti-cancerígenos, debido al hecho de que, éstos, pueden reducir la vasculatura que alimenta a los tumores. Estos

inhibidores, tienen como resultado, de la forma más verosímil, la minimización e incluso obliterancia o destrucción de los tumores sólidos. Adicionalmente, además, los compuestos que inhiben específicamente a la KLK, representan, potencialmente, una nueva generación de terapéutica contra el cáncer, ya que éstas provocarán, de la forma más probable, pocos efectos laterales o secundarios. Estas propiedades potenciales, representan una mejora bienvenida, con respecto a las terapéuticas contra el cáncer actualmente utilizadas, las cuales provocan unos efectos laterales o secundarios y que debilitan a los pacientes de una forma perjudicial.

Otra quinasa diana de los agentes farmacéuticos hidrófobos de la invención (de una forma particular, los compuestos a base de quinazolina), es la RAF, una proteína quinasa serina/treonina. La RAF, es una proteína quinasa que se adquiere por parte de la membrana celular, cuando ésta se une o enlaza a la RAS activada, una enzima hidrolizante de trifosfato de guanina. La RAS, se activa, cuando un receptor activado de proteína tirosina quinasa, tal como el EGFR ó el PDGFR, se enlaza a una proteína adaptora, GRB2 y un factor de cambio de nucleótido guanina, SOS. El SOS, elimina el difosfato de guanina de la RAS, lo reemplaza con una trifosfato de guanina, y con ello, activa la RAF, puede entonces fosforilizar otras proteínas diana, sobre residuos de serina y treonina, tal como la quinasa (MEK), la cual fosforiliza y, por consiguiente, activa la proteína quinasa activada mediante mitógenos (MAPK). Así, de este modo, la RAF, sirve como un factor de control intermediario, en la transducción de señales activadas mediante mitógenos.

Debido al importante rol interpretativo de la RAF, en las células, las modificaciones en la secuencia de aminoácidos de la RAF, puede alterar su función y, por consiguiente, modificar el comportamiento celular. Se subraya el rol interpretativo de la RAF, en la proliferación celular, mediante la observación de que, las mutaciones en la secuencia de aminoácidos en la RAF, se ha asociando con tumores y cánceres. Debido al hecho de que, la mutación a la RAF, que da lugar a un cáncer, en células, conduce a moléculas de RAF que exhiben una actividad catalítica irregular, los inhibidores de RAF, pueden aliviar o incluso abrogar la proliferación celular que conduce al cáncer, en estas células.

Se conoce el hecho de que, algunos compuestos a base de quinazolina, inhiben la función de la proteína quinasa RAF (Solicitud de patente estadounidense, U.S. con el número de serie 60/045,351, realizada por Tang et al., registrada en fecha 2 de Mayo de 1997, con el certificado de procuración nº 223/149). Debido al hecho de que, la RAF, exhibe una significativa homología de aminoácidos con respecto a otras proteínas quinasa de serina / treonina, los compuestos a base de quinazolina, pueden inhibir las proteínas quinasas serina / treonina distintas que la RAF.

En todavía otro objetivo o diana de agentes farmacéuticos hidrófobos de la presente invención (y en particular, compuestos a base de nitrotiazol), se encuentran las fosfatasas de proteína tirosina (PTPs). Las fosfatasas de proteína tirosina, comprenden una familia de transmembranas y enzimas citoplásmicas que se encuentran involucradas en cascadas de señalización celular. Los sustratos de PTPs, pueden ser proteínas tirosina quinasas (PTKs), las cuales poseen residuos de fosfotirosina o de sustratos de PTKs (Hunter, 1989, Cell 58:1013-16; Fischer et al., 1991, Science 253:401-6; Saito & Streuli, 1991, Cell Growth and Differentiation 2:59-65; Pot and Dixon, 1992, Biochem. Biophys. Acta, 1136:35-43). Un mecanismo común, mediante el cual, los receptores regulan la función celular, es mediante un actividad tirosina quinasa, inducible, la cual, o bien es endógena con respecto al receptor, o bien ésta se imparte por parte de otras proteínas que se convierten en asociadas con el receptor (Darnell et al., 1994, Science 264:1415-1421; Heldin, 1995, Cell 80:213-223; Pawson, 1995, Nature 373:573-580).

Las proteínas tirosina quinasas, comprenden una extensa familia de receptor transmembranario y enzimas intracelulares, con múltiples dominios funcionales (Tailor et al., 1992 Ann. Rev. Cell Biol. 8:429-62). Entre las PTKs, se incluyen el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), y el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), los cuales experimentan oligomerización, mediante el enlace o unión de ligandos, y receptores auto-fosforilados (vía la autofosforilación o transfosforilación) en residuos de tirosina específicos, en las porciones citoplásmicas del receptor (Schlessinger y Ullrich, 1992, Neuron, 9:383-91, Heldin, 1995, Cell 80:213-223). Otros miembros, incluyen a las proteínas tirosina quinasas citoplásmicas (CPTKs), tales como las quinasas de Janus (como, por ejemplo, las JAK1, JAK2, TYK2), las quinasas (como, por ejemplo, las src, lck, fyn), las cuales se encuentran asociadas con receptores para las citocinas (como, por ejemplo, IL-2, IL-3, IL-6, eritropoyetina) y los interferones, y los receptores de antígenos. Estos receptores, experimentan, también, oligomerización, y tienen residuos de tirosina que se convierten en fosforilados, durante la activación, pero los polipéptidos receptores, en si mismos, no poseen actividad quinasa.

Los niveles de fosforilación de tirosina requeridos para un crecimiento celular normal, y la diferenciación en cualquier momento, se obtienen mediante la acción coordinada de las PTKs y PTPs. En dependencia del contexto celular, estos dos tipos de enzimas, pueden, o bien antagonizar, o bien cooperar, entre ellos (el uno con el otro), durante la señal de transducción. Un desequilibrio entre estas enzimas, puede perjudicar las funciones celulares, conduciendo a trastornos metabólicos y a la transformación celular.

I. Enfermedades diana a ser tratadas mediante formulaciones de agentes farmacéuticos hidrófobos

Los agentes farmacéuticos hidrófobos de la presente invención, pueden utilizarse como inhibidores de quinasas, agentes antimetastásicos o agentes anticancerígenos, o para controlar la angiogénesis; para inhibir el desarrollo de la placa ateromatosa; para tratar la enfermedad de Alzheimer; y como inmunomoduladores. La presente invención,

puede utilizarse en el tratamiento de la psoriasis, la hiperproliferación epidérmica, la restenosis, las complicaciones diabéticas, y como inmunosupresores.

5 Las proteínas quinasas, son moléculas reguladoras esenciales, las cuales controlan una gran variedad de funciones celulares. Por esta razón, cualquier alteración o modificación en la función de una proteína quinasa, puede provocar una condición o estado anormal en un organismo. Una de las muchas funciones controladas mediante las proteínas quinasas, es la proliferación celular.

10 Las alteraciones o modificaciones en la función de la proteína quinasa, la cual regula normalmente la proliferación celular, puede conducir a unas condiciones proliferativas celulares, intensificadas o reducidas, evidentes en ciertas enfermedades. Las condiciones o estados proliferativos celulares aberrantes, incluyen a los cánceres, tales como trastornos fibróticos y nesangiales, la angiogénesis y la vasculogénesis anormales, el curado de heridas, la psoriasis, la restenosis, la diabetes mellitus, y la inflamación.

15 Los trastornos fibróticos, se refieren a la formación anormal de la matriz extracelular celular. Un ejemplo de trastorno fibrótico, es la cirrosis hepática. La cirrosis hepática, se caracteriza por una concentración incrementada de los constituyentes de la matriz extracelular, en la formación de una cicatriz hepática. La cirrosis hepática, puede provocar enfermedades tales como la cirrosis, en el hígado.

20 Los trastornos proliferativos celulares mesangiales, acontecen debido a una proliferación anormal de las células mesangiales. Los trastornos proliferativos mesangiales, incluyen a varias enfermedades renales humanas, tales como la glomerulonefritis, la neuropatía diabética, la nefrosclerosis maligna, síndromes microangiopatía trombótica, rechazo de trasplantes, y glomerulopatías.

25 Los trastornos angiogénicos y vasculogénicos, resultan de una excesiva proliferación de vasos sanguíneos. La proliferación de vasos sanguíneos, es necesaria, en una gran variedad de procesos fisiológicos normales, tales como el desarrollo embrionario, la formación de corpus luteum, el curado de heridas y la regeneración de órganos. No obstante, la proliferación de vasos sanguíneos, es también esencial, en el desarrollo de tumores cancerosos. Otros ejemplos de trastornos proliferativos de vasos sanguíneos, incluyen a la artritis, en donde, nuevos vasos capilares de sangre, invaden la articulación y destruyen el cartílago. Adicionalmente, además, las enfermedades proliferativas de los vasos sanguíneos, incluyen a las enfermedades oculares, tales como la retinopatía diabética, en donde, nuevos capilares, en la retina, invaden el cuerpo vítreo, sangran, y provocan ceguera. A la inversa, los trastornos relacionados con la el estiramiento, la contracción o el cierre de los vasos sanguíneos, tales como la retenosis, se encuentran también implicados, en la regulación adversa de las proteínas quinasas y proteínas fosfatasas.

35 No obstante, las vasculogénesis y la angiogénesis, se encuentran asociadas con el crecimiento de tumores sólidos malignos y metástasis. Un tumor cancerígeno que crece vigorosamente, requiere un suministro de nutrientes y de sangre rica en oxígeno, para continuar creciendo. Como consecuencia de ello, a menudo, crecen un extenso y anormal número de vasos sanguíneos capilares, en concierto con el tumor, y actúan como suministrando líneas al tumor. Adicionalmente a suministrar nutrientes al tumor, los nuevos vasos sanguíneos establecidos en un tumor, proporcionan una puerta para que las células tumorales entren en la circulación, y metasticen a sitios distantes, en el organismo (Folkman, 1990, J. Natl. Cancer Inst. 82:4-6).

45 II. Síntesis de agentes farmacéuticos hidrófobos

Los compuestos a base de indolinona de la invención, se sintetizan, procediendo hacer reaccionar un aldehído con una indolinona. Descripciones de procedimientos para sintetizar compuestos a base de indolinona, se proporcionan en la solicitud de patente estadounidense U.S. nº de serie 08/702,282 y en la publicación del documento de prioridad PCT internacional nº WO 96/40 116, publicado en fecha 19/12/96.

55 Los ejemplos, describen, de una forma completa, los disolventes, las temperaturas, las técnicas de separación, y otras condiciones utilizadas para la presente invención. Otras técnicas sintéticas, tales como las que se describen en el documento de publicación de patente internacional WO 96 / 22 976, publicado en fecha 1 de Agosto de 1996, puede también utilizarse, o modificarse, por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, para fabricar los compuestos de la presente invención.

60 Los compuestos a base de quinazolina de la presente invención, se sintetizan siguiendo la descripción de los procedimientos proporcionados en la solicitud de patente estadounidense U.S. nº de serie 60 / 045.351, realizada por Tang et al., y registrada en fecha 2 de Mayo de 1997. Los ejemplos, describen, de una forma completa, los disolventes, las temperaturas, las técnicas de separación, y otras condiciones utilizadas para la presente invención.

Los compuestos de quinazolina de la invención, se sintetizan utilizando el siguiente procedimiento general, a menos de que se indique de otro modo:

65 (i) la evaporación, se llevó a cabo mediante evaporación rotativa al vacío;

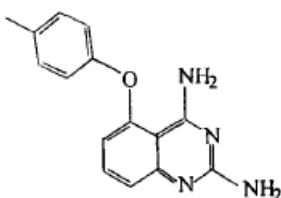
- (ii) las operaciones, se llevaron a cabo bajo una atmósfera de un gas inerte, tal como el nitrógeno;
- (iii) la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), se llevó a cabo en una sílice de fase inversa Merc LiCrhosorb RP-18, de procedencia de la firma E. Merck, Darmstadt, Alemania;
- (iv) los rendimientos de alto rendimiento, se proporcionan para la ilustración, únicamente, y no son necesariamente el máximo obtenible;
- (v) los puntos de fusión, están sin corregir, y se determinaron utilizando un aparato digital, de punto de fusión, del tipo HMX Mainz SG 2000;
- (vi) las estructuras de todos los compuestos de las fórmulas (I), (II), y (III) de la presente invención, se confirmaron mediante espectroscopia de resonancia magnética protónica, en un espectrofotómetro del tipo Bruker AMX500-NMR, mediante microanálisis elemental y, en ciertos casos, mediante electroscopio de masas;
- (vii) la pureza de las estructuras, se realizó mediante cromatografía de capa fina (TLC), utilizando gel de sílice (Gel de Sílice de Merck, del tipo Gel 60 F254), o mediante HPLC;
- (viii) los intermediarios, no se caracterizaban de una forma general, y la pureza, se valoró mediante cromatografía de capa fina (TLC) o mediante HPLC.

Procedimiento A - Procedimiento para la reacción de 2,4-diamino-5-fluoroquinazolina con fenolatos y tiofenolatos sódicos:

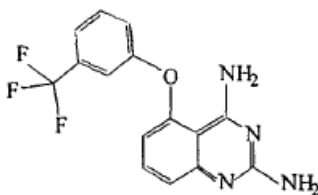
Se procedió a añadir dimetilsulfóxido e hidruro sódico (dispersión al 80% en aceite mineral), a un matraz seco, mantenido bajo una atmósfera inerte, a la temperatura ambiente. Se añadió una solución de fenol (opcionalmente sustituido) en dimetilsulfóxido, a la mezcla de reacción, se calentó a una temperatura de 60°C, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, y se dejó enfriar la mezcla. Se añadió 2,4-diamino-5-fluoroquinazolina, de una sola vez (como el sólido) y, la mezcla de reacción, se calentó a una temperatura de 130°C, durante un transcurso de tiempo de 2 – 3 horas. Después de proceder a enfriar a la temperatura ambiente, las suspensión, se diluyó con agua y, por ejemplo, con metanol, y el sólido se recogió mediante filtrado, se lavó, se recristalizó y se secó, a una temperatura de 50°C, mediante la acción del vacío. La 2,4-diamino-5-fluoroquinazolina, se preparó a partir del 2,6-difluorobenzonitrilo (Lancaster, Acros), en concordancia con el procedimiento publicado (J. Heterocyclic. Chem. 25, 1173 (1988)).

Mediante la utilización de este procedimiento, se obtuvieron los compuestos siguientes:

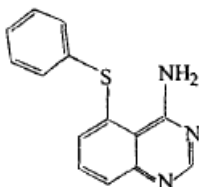
1. 2,4-Diamino-5-(4-metoxifenoxi)quinazolina, punto de fusión, 268-270°C



2. 2,4-Diamino-5-(3-trifluorometilfenoxi)quinazolina, punto de fusión, 280-284°C (dec)



La 2,4-diamino-5-feniltioquinazolina, se sintetizó, también, mediante el siguiente procedimiento: Se procedió a hacer reaccionar 2,4-Diamino-5-fluoroquinazolina (3,6 g, 20 mmol) y tiofenolato sódico (Fluka) (3,2 g, 24 mmol) en DMSO (100 ml), una temperatura de 75°C, durante un transcurso de tiempo de 15 horas. Después del enfriado a la temperatura ambiente, la suspensión, se diluyó con agua (25 ml) y metanol (150 ml) y, el sólido, se recogió mediante filtrado, se lavó con metanol, recristalizó en acetato de n-butilo, y se secó, a una temperatura de 50°C, al vacío, para proporcionar la 2,4-diamino-5-feniltioquinazolina (1,0 g, 18,6%, punto de fusión 240-244°C):

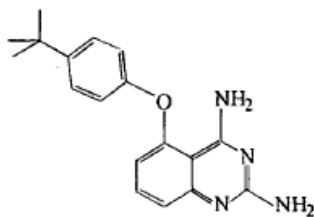


Procedimiento B – Procedimiento para la reacción de la 2,4-diamino-5-fluoroquinazolina con fenolatos potásicos:

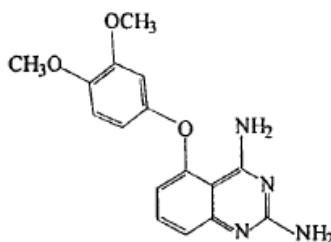
A una solución agitada de butóxido tert.-potásico en dimetilsulfóxido, bajo nitrógeno-fenol (opcionalmente sustituido), y después de que hubiese cesado la evolución del nitrógeno, se le añadió 2,4-diamino-5-fluoroquinazolina, de una sola vez (como el sólido) y, la mezcla, se calentó, a una temperatura de aproximadamente 150°C, durante un transcurso de tiempo de 2 – 3 horas. Después del enfriado a la temperatura ambiente, la suspensión, se diluyó con agua y, por ejemplo, con metanol, se recogió el disolvente mediante filtrado, se lavó, y se secó, a una temperatura de 50°C, bajo la acción del vacío.

Se obtuvieron los siguientes compuestos, según este procedimiento:

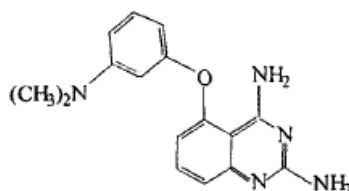
1. 2,4-Diamino-5-(4-tert.-butilfenoxi)quinazolina, punto de fusión 226-228°C



2. 2,4-Diamino-5-(3,4-dimetoxifenoxi)quinazolina, punto de fusión 301-302°C

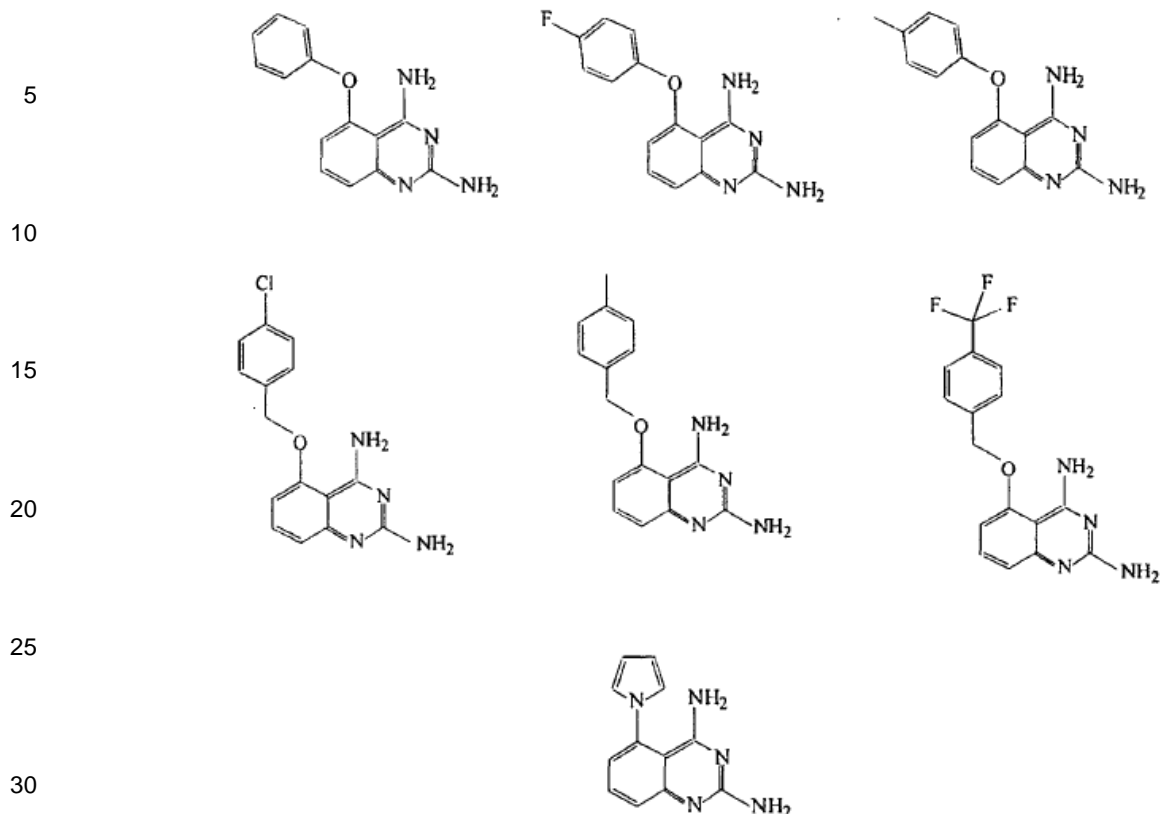


3. 2,4-Diamino-5-(3-dimetilaminofenoxi)quinazolina, punto de fusión 224-225°C (dec)



4. 2,4-Diamino-5-(2-fluorofenoxi)quinazolina, punto de fusión 301-303°C
5. 2,4-Diamino-5-(3-bromofenoxi)quinazolina, punto de fusión 292-295°C
6. 2,4-Diamino-5-(2-metoxifenoxi)quinazolina, punto de fusión 208-209°C (dec)
7. 2,4-Diamino-5-(3-metoxifenoxi)quinazolina, punto de fusión 215-216°C (dec)
8. 2,4-Diamino-5-(4-benciloxifenoxi)quinazolina, punto de fusión 175-177°C
9. 2,4-Diamino-5-(3-dimetilaminopropoxi)quinazolina, punto de fusión 193-195°C

Adicionalmente, además, pueden sintetizarse los siguientes compuestos, bien ya sea mediante el procedimiento A o bien ya sea mediante el procedimiento C, el cual se describe abajo, a continuación:

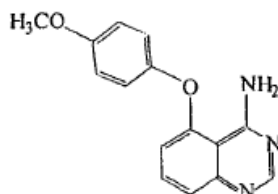


Procedimiento C - Procedimiento para la reacción de la 4-amino-5-fluoroquinazolina con fenolatos potásicos y tiofenolato sódico:

Se procedió a añadir una solución de fenol (opcionalmente sustituido) en dimetilsulfóxido, a una mezcla agitada de tert.-butóxido potásico en dimetilsulfóxido, a la temperatura ambiente. Después de un transcurso de tiempo de 15 minutos, se procedió a añadir 2,4-diamino-5-fluoroquinazolina, de una sola vez (como el sólido) y, la mezcla, se calentó a una temperatura de aproximadamente 50°C, durante un transcurso de tiempo de 7 horas. Después de proceder a enfriar a la temperatura ambiente, la suspensión, se diluyó con agua, el sólido se recogió mediante filtrado, se lavó, se recrystalizó con etanol, o acetato de n-butilo, y se secó, a una temperatura de 50°C, mediante la acción del vacío. De una forma particular, la 4-amino-5-fluoroquinazolina, se preparó a partir del 2,6-difluorobenzonitrilo (Lancaster, Acros), en concordancia con el procedimiento publicado (J. Heterocyclic. Chem. 28, 1357 (1991).

Mediante la utilización de este procedimiento, se obtuvieron los compuestos siguientes:

1. 4-Amino-5-(4-metoxifenoxi)quinazolina, punto de fusión 192-195°C



2. 4-Amino-5-(3-dimetilaminofenoxi)quinazolina, punto de fusión 179-181°C

3. 4-Amino-5-(3-piridinoxi)quinazolina, punto de fusión 245-247°C

4. 4-Amino-5-(4-benciloxifenoxi)quinazolina, punto de fusión 170-171°C

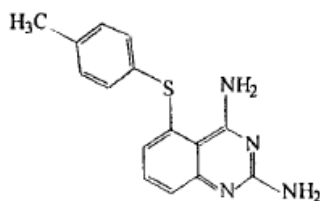
5. 4-Amino-5-(3,4-metilendioxifenoxi)quinazolina, punto de fusión 201-203°C.

Procedimiento D – Procedimiento par la reacción de 2-fluorobenzonitrilos 6-sustituidos, con carbonato de guanidina:

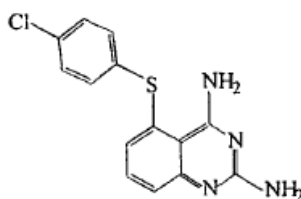
Se procedió a calentar una mezcla de 1 equivalente de 2-fluorobenzonitrilos 6-sustituídos (Maybridge, Lancaster) y 1,5 equivalentes de carbonato de guanidina en N,N-dimetilacetamida, bajo atmósfera de nitrógeno, a una temperatura de 140 – 150°C, durante un transcurso de tiempo de 5 – 6 horas. La mezcla de reacción, se dejó enfriar a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. La suspensión resultante, se diluyó con agua y, por ejemplo, con metanol, y después de enfriarse a una temperatura de 4°C, el sólido, se recogió mediante filtrado, se lavó, se recristalizó en acetato de n-butilo, se filtró otra vez, y se secó, a una temperatura de 50°C, durante la acción del vacío.

Mediante la utilización de este procedimiento, se obtuvieron los compuestos siguientes:

1. 2,4-Diamino-5-(4-clorofeniltio)quinazolina, punto de fusión 220-224°C



2. 2,4-Diamino-5-(4-metilfeniltio)quinazolina, punto de fusión 206-207°C



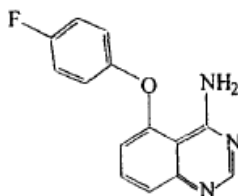
3. 2,4-Diamino-5-metoxiquinazolina, punto de fusión 199-202°C

4. 2,4-Diamino-5-(pirrol-1-il)quinazolina, punto de fusión 248-250°C

Mediante procesos sintéticos similares, pueden sintetizarse los siguientes compuestos:

1. La 4-amino-5-(4-fluorofenoxi)quinazolina, la cual se preparó a partir del 2-fluoro-6-(4-fluorofenoxi)benzonitrilo (Maybridge), de la siguiente forma:

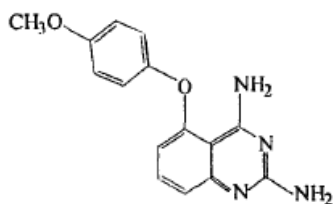
Se procedió a calentar una mezcla de 2-fluoro-6-(4-fluorofenoxi)benzonitrilo (2,5 g, 11 mol) y acetato de formamida (Aldrich) (2,3 g, 22 mmol) en 50 ml de N,N-dimetilacetamida, a una temperatura de 162°C, bajo atmósfera de nitrógeno, durante un transcurso de tiempo de 9 horas. Después de enfriarse a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción, se evaporó, bajo la acción de presión reducida. A continuación, el producto, se suspendió en 80 ml de agua fría y, el pH, se ajustó a un valor de 8,5, con hidróxido amónico concentrado. Después de enfriarse la suspensión, durante el transcurso de toda la noche, el precipitado, se aisló mediante filtrado, se lavó con agua (25 ml), se secó, y se recristalizó en 30 ml de etanol, a una temperatura de 4°C. El precipitado, se recolectó mediante filtrado, se lavó con etanol, y se secó a una temperatura de 50°C, bajo la acción del vacío, para proporcionar la 4-amino-5-(4-fluorofenoxi)quinazolina (0,3 g, 10,7%, punto de fusión 188-190°C) :



2. La 4-amino-2-fenil-5-fenoxiquinazolina, la cual se preparó a partir de 2-fluoro-6-fenoxibenzonitrilo (Maybridge), de la siguiente forma:

Se procedió a calentar una mezcla de 2-fluoro-6-fenoxibenzonitrilo (2,7 g, 13 mmol), clorhidrato de benzamida (Aldrich) (3,0 g, 19 mmol) y acetato sódico (1,6 g, 19 mmol) en 60 ml de N,N-dimetilacetamida, a una temperatura de 150°C, bajo atmósfera de nitrógeno, durante un transcurso de tiempo de 6,5 horas. Después de enfriarse a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción, se evaporó, bajo la acción de presión reducida. El producto, se suspendió en 20 ml de etanol y agua (100 ml), y se procedió a añadir hidróxido sódico concentrado (10 ml). El precipitado, se aisló, mediante filtrado, se lavó con agua, se secó, y se recristalizó dos veces en 60 ml de 2-

propanol, a una temperatura de 4°C. El precipitado, se recolectó mediante filtrado, se lavó con 2-propanol, y se secó, a una temperatura de 50°C, bajo la acción del vacío, para proporcionar la 4-amino-2-fenil-5-fenoxiquinazolina (0,5 g, 12%, punto de fusión 190-191°C) :



Pueden utilizarse procedimientos que se facilitan a continuación, para sintetizar compuestos relacionados con los que se describen aquí, en este documento:

Procedimiento E – Procedimiento para la reacción de 4-aminoquinazolin-5-sustituídas, con isocianatos de arilo:

Se procedió a añadir, a una solución agitada de 4-aminoquinazolina 4-sustituída, en diclorometano, isocianato de arilo (opcionalmente sustituido), a la temperatura ambiente, y se continuó con el régimen de agitación, durante el transcurso de toda la noche. El precipitado, se recolectó, se lavó con diclorometano, y se secó, a una temperatura de 50°C, bajo la acción del vacío.

1-[5-(4-Metoxifenoxi)quinazolin-4-il]-3-fenilurea:

Se procedió a hacer reaccionar 4-amino-5-(4-metoxifenoxi)quinazolina (1,0 g, 3,7 mmol) e isocianato de fenilo (0,52 g, 4,4 mmol) en 30 ml de diclorometano, en concordancia con el procedimiento E, para proporcionar la 1-[5-(4-metoxifenoxi)quinazolin-4-il]-3-fenilurea (0,9 g, 64,3%, punto de fusión 231-232°C).

1-[5-(4-Metoxifenoxi)quinazolin-4-il]-3-(3-bromofenil)urea:

Se procedió a hacer reaccionar 4-amino-5-(4-metoxifenoxi)quinazolina (0,35 g, 1,3 mmol) e isocianatos de 3-bromofenilo (0,31 g, 1,6 mmol), en 20 ml de diclorometano, en concordancia con el procedimiento E, para proporcionar la 1-[5-(4-metoxifenoxi)quinazolin-4-il]-3-(3-bromofenil)urea (0,5 g, 83,3%, punto de fusión 249-251°C).

1-[5-(4-Metoxifenoxi)quinazolin-4-il]-3-(3-metoxifenil)urea:

Se procedió a hacer reaccionar 4-amino-5-(4-metoxifenoxi)quinazolina (0,35 g, 1,3 mmol) e isocianato de 3-metoxifenilo (0,23 g, 1,6 mmol) en 20 ml de diclorometano, en concordancia con el procedimiento E, para proporcionar 1-[5-(4-metoxifenoxi)quinazolin-4-il]-3-(3-metoxifenil)urea (0,4 g, 74,1 %, punto de fusión 209-210°C).

4-Amino-5-feniltioquinazolina

Se procedió a hacer reaccionar 4-amino-5-fluoroquinazolina (3,2 g, 20 mmol) y tiofenolato sódico (Fluka) (4,0 g, 30 mmol) en DMSO (80 ml), a una temperatura de 150°C, durante un transcurso de tiempo de 5 horas. Después del enfriado a la temperatura ambiente, la suspensión, se diluyó con agua (100 ml) y etanol (50 ml), el sólido, se recolectó mediante filtrado, se lavó, (agua/etanol 1:1), se recrystalizó en 2-propanol, y se secó, a una temperatura de 50°C, bajo la acción del vacío, para proporcionar 2,4-diamino-5-feniltioquinazolina (2,1 g, 41,4%, punto de fusión 195-197°C).

2,4-Diamino-5-anilinoquinazolina

Se procedió a hacer reaccionar anilina (Aldrich) (5 g, 50 mmol), hidruro sódico (dispersión al 80% en aceite mineral)(1,5 g, 50 mmol) y 2,4-diamino-5-fluoroquinazolina (4,4 g, 25 mmol), en 80 ml de dimetilsulfóxido, en concordancia con el procedimiento A, para proporcionar la 2,4-diamino-5-anilinoquinazolina (0,3 g, 4,8%, punto de fusión 279-283°C (dec)).

4-Acetamido-5-(4-metoxifenoxi)quinazolina, la cual se preparó a partir de la 4-amino-5-(4-metoxifenoxi) quinazolina, de la siguiente forma:

A una solución agitada de 4-amino-5-(4-metoxifenoxi)quinazolina (1,0 g, 3,7 mmol) en 30 ml de diclorometano, se le añadieron piridina (0,3 g, 3,7 mmol) y anhídrido acético (0,38 g, 3,7 mmol), a la temperatura ambiente, y se continuó con el régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 4 días. Después de la evaporación, bajo la acción presión reducida, se añadieron 30 ml de 2-propanol y, después de enfriar a una temperatura de 4°C, el sólido, se recolectó, mediante filtrado, éste se recrystalizó en etanol, se filtró otra vez, y se secó, a una temperatura de 50°C,

bajo la acción de vacío, para proporcionar la 4-acetamido-5-(4-metoxifenoxi)quinazolina (0,5 g, 45,4%, punto de fusión 174-175°C).

4-Amino-5-(4-hidroxifenoxi)quinazolina

Se procedió a hidrogenar 4-amino-5-(4-benciloxifenoxi)quinazolina (1,5 g, 4,4 mmol), bajo 5 atmósferas de H₂, en presencia de 0,5 g de Pd/C al 10%, en 80 ml de N,N-dimetilacetamida, a una temperatura de 50 - 60°C. Después de un transcurso de tiempo de 4 horas, la mezcla de reacción, se filtró, a través de un filtro de vidrio de gel de sílice, se concentró, se disolvió en 80 ml de etanol / agua 4 : 1 (volumen / volumen), y se cristalizó, a una temperatura de 4°C. El precipitado, se recolectó mediante filtrado, se lavó con etanol, y se secó, a una temperatura de 50°C, bajo la acción del vacío, para proporcionar la 4-amino-5-(4-hidroxifenoxi)quinazolina (0,3 g, 27,3%, punto de fusión 300-302°C (dec)).

2,4-diamino-5-(4-hidroxifenoxi)quinazolina

Se procedió a hidrogenar 2,4-diamino-5-(4-benciloxifenoxi)quinazolina (3,6 g, 10 mmol), bajo 4 atmósferas de H₂, en presencia de 0,36 g de Pd/C al 10%, en 80 ml de N,N-dimetilacetamida, a una temperatura de 50 - 60°C. Después de un transcurso de tiempo de 4 horas, la mezcla de reacción, se filtró, a través de un filtro de vidrio de gel de sílice, se concentró, se disolvió en 50 ml de 2-propanol, y se cristalizó, a una temperatura de 4°C. El precipitado, se recolectó mediante filtrado, se lavó con 2-propanol, y se secó, a una temperatura de 50°C, bajo la acción del vacío, para proporcionar la 2,4-diamino-5-(4-hidroxifenoxi)quinazolina (2,3 g, 85,2%, punto de fusión 330-341°C (dec)).

Los compuestos a base de nitrotiazol de la presente invención, se sintetizan con materiales fácilmente obtenibles en el Mercado, utilizando técnicas químicas sintéticas, orgánicas, estandarizada, en concordancia con la enseñanzas de las patentes estadounidenses U.S. número 5.198.333, U.S. número 3.970.725, y U.S. número 3.850.939.

III. Actividad biológica de los agentes farmacéuticos hidrófobos

Los compuestos a base de indolinona de la presente invención, se sometieron a tests de ensayo, para valorar su capacidad para activar o para inhibir las proteínas quinasas, en ensayos biológicos. Los procedimientos utilizados para medir la modulación de compuestos a base de indolinona, de la función proteína quinasa, se describen en el documento de solicitud de patente estadounidense con el número de serie U.S. nº 08/702.282, registrada en fecha 23 de Agosto de 1996. De una forma particular, los compuestos a base de indolinona de la presente invención, se sometieron a tests de ensayo, para medir su capacidad para inhibir la proteína quinasa FLK. El compuesto a base de indolinona preferido de la presente invención, la 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilén]-2-indolinona, es un potente inhibidor específico del crecimiento celular endotelial inducido por VEGF.

Los compuestos a base de quinazolina de la presente invención, se sometieron a tests de ensayo, para valorar su capacidad para activar o para inhibir la función proteínas quinasa RAF. Los ensayos biológicos y los resultados de estos estudios de inhibición, se describen en el documento de solicitud de patente estadounidense con el número de serie U.S. nº 60/045.315, de Tang y al., registrada en fecha 2 de Mayo de 1997. Los procedimientos utilizados para inhibir la modulación de compuestos a base de quinazolina, de la función proteína quinasa, son similares a los que se describen en el documento de solicitud de patente estadounidense con el número de serie U.S. nº 08/702.282, registrada en fecha 23 de Agosto de 1996, con respecto al aspecto de alto rendimiento del procedimiento.

Los compuestos a base de nitrotiazol de la presente invención, se sometieron a tests de ensayo, para valorar su capacidad para activar o para inhibir las fosfatasa proteínas tirosinas, en varios procedimientos conocidos en el arte especializado de la técnica. Los ensayos biológicos y bioquímicos y los resultados de estos estudios de inhibición, se describen en el documento de solicitud de patente estadounidense con el número de serie U.S. nº 08/660.900, de Tang y al, registrada en fecha 7 de Junio de 1996. De una forma general, tales ensayos, involucran la exposición de las células diana en cultivo a los compuestos, y a) analizar biológicamente los lisados de células, para valorar el nivel y / o identidad de proteínas de tirosina fosforiladas; o (b) valorar y puntuar los cambios fenotípicos o funcionales en células tratadas, en comparación con las células de control que no se habían expuesto a las sustancias de ensayo.

IV. Administración de agentes farmacéuticos hidrófobos

Formulaciones

Los procedimientos para determinar las dosificaciones de los compuestos a ser administrados en un paciente, y las formas de administración de los compuestos, a un organismo, se dan a conocer en el documento de solicitud de patente estadounidense con el número de serie U.S. nº 08 / 702.282, registrado en fecha 23 de Agosto de 1996, y el documento de publicación de patente internacional con el número WO 96 / 22 976, publicado en fecha 1 de Agosto 1.996. Aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, apreciarán el hecho de que, tales

descripciones, son susceptibles de poderse aplicar a la presente invención, y que pueden adaptarse fácilmente a ésta.

La dosificación apropiada, depende de varios factores, tales como el tipo de enfermedad que se esté tratando, y el tamaño o corpulencia y la condición o estado fisiológico del paciente. Las dosificaciones terapéuticamente efectivas, para los compuestos descritos aquí, en este documento, pueden estimarse, inicialmente, a partir de células de cultivo y de modelos animales. Así, por ejemplo, una dosis, puede formularse, en modelos de animales, para conseguir un rango de concentración circulante, el cual, inicialmente, tiene en cuenta la IC_{50} , según se determina en ensayos de cultivo. Los datos del modelo animal, pueden utilizarse para determinar, de una forma más exacta o precisa, las dosis de utilidad en los humanos.

La vida media del plasma y la biodistribución del fármaco y de los metabolitos en el plasma, tumores, y órganos mayores, puede también determinarse, con objeto de facilitar la selección de fármacos más apropiada, para inhibir un desorden o trastorno. Tales mediciones, pueden llevarse a cabo. Así, por ejemplo, puede llevarse a cabo el análisis de HPLC, en el plasma de los animales tratados con el fármaco, y la localización de los compuestos radiomarcados, puede determinarse utilizando procedimientos de detección, tales como los rayos X, exploración CAT, y MRI. Los compuestos que muestran una potente actividad inhibitoria, en los ensayos de rastreo, pero que tienen unas reducidas características farmacocinéticas, pueden optimizarse mediante la modificación de la estructura química y nuevos ensayos. Con respecto a este aspecto, los compuestos que exhiben unas buenas características farmacocinéticas, pueden emplearse como modelo.

Los estudios de toxicidad, pueden también llevarse a cabo procediendo a medir la composición de las células sanguíneas. Así, por ejemplo, pueden llevarse a cabo estudios de toxicidad, en un test de ensayo apropiado de animales (como por, ejemplo, de ratones, en el ejemplo que se facilita abajo, a continuación), de la forma siguiente: 1) el compuesto, se administra a los ratones (debe también utilizarse un ratón de control, no tratado); 2) se obtienen periódicamente muestras de sangre, vía la vena cauda, de un ratón de cada grupo de tratamiento; y 3) las muestras, se analizan para el recuento de células rojas (glóbulos rojos) y de células blancas (glóbulos blancos o leucocitos), la composición de las células sanguíneas, y el porcentaje de linfocitos versus células polimorfonucleares. Una comparación de los resultados, para cada uno de los regímenes de dosificación, con los controles, indica si la toxicidad se encuentra presente.

Al término de cada estudio de toxicidad, pueden llevarse a cabo estudios adicionales, procediendo a sacrificar los animales (de una forma preferible, en concordancia con las instrucciones de la American Veterinary Medical Association guidelines Report of the American Veterinary Medical Assoc. Panel on Euthanasia, Journal of American Veterinary Medical Assoc., 202:229-249, 1993), - Reporte sobre las instrucciones de la Asociación Médica Veterinaria Americana. Panel sobre la Eutanasia, Diario de la Asociación Médica Veterinaria Americana, 202:229-249, 1993). Los animales representativos, para cada grupo de tratamiento, puede entonces examinarse, mediante necropsia primaria o bruta, para la inmediata evidencia de metástasis, enfermedad inusual o toxicidad. Las anomalías primarias o brutas, en tejidos, se anotan y, los tejidos, se examinan histológicamente. Los compuestos que provocan la reducción del peso corporal, o los componentes de la sangre, se prefieren menos, ya que éstos son compuestos que tienen un efecto adverso en los órganos mayores. De una forma general, cuanto mayores son los efectos adversos, menos se prefiere el compuesto.

Para el tratamiento de cánceres, la dosis diaria esperada de un agente farmacéutico hidrófobo, es la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde 1 hasta 500 mg/día, siendo ésta, de una forma preferible, de 1 a 250 mg/día y, de una forma mayormente preferible, de 1 a 50 mg/día. Los fármacos, pueden suministrarse de una forma menos frecuente, siempre y cuando los niveles de plasma de la porción activa, sea suficiente, como para mantener la efectividad terapéutica.

Los niveles de plasma, deberían reflejar la potencia del fármaco. De una forma general, cuanto más potente es el compuesto, más bajos son los niveles en plasma, para lograr una efectividad.

V. Formulaciones de agentes farmacéuticos hidrófobos

Las formulaciones de la presente invención, solubilizan a los agentes farmacéuticos hidrófobos, tales como los compuestos a base de quinazolina y de indolinona. Debido al hecho de que, estos agentes farmacéuticos son típicamente solubles en entornos medioambientales acuosos, éstos requieren la adición de compuestos, los cuales puedan solubilizar a éstos, antes de la administración de los agentes farmacéuticos a un paciente.

Así, por ejemplo, el compuesto a base de indolinona preferido de la presente invención, la 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-2-indolinona, tiene una baja solubilidad en agua (10 ng/ml), es inmisible en disolventes no acuosos, y aceites. Se observó un incremento en la solubilidad acuosa de los compuestos a base de indolinona, en soluciones de solutos hidrotropicos, tales como la nicotinamida, y el clorhidrato de piridoxina. Ésta es soluble, (15 – 20 mg/ml) en excipientes polares, tales como los polietilenglicoles de un peso molecular medio (MW) de 200 y de 400. Entre los varios excipientes estudiados, los compuestos a base de indolinona, tenían una solubilidad comparativamente

mayor (10 – 15 mg/ml) en disolventes aromáticos, tales como el alcohol bencílico y los lípidos poliglicosilados (25 – 30 mg/ml), como el LABRASOL y el GELUCIRE.

5 El compuesto a base de indolinona, es un compuesto aromático planar, y no es ionizable en el rango farmacéuticamente aceptable. El valor pH del medio acuoso, por lo tanto, no influenciaba su solubilidad acuosa, y no pudo convertirse en ninguna forma de sal. Éste es lipofílico, con un log P teórico (coeficiente de partición de octanol – agua), de 3,76, un log de un factor de relación de la solubilidad del octanol con respecto a la del agua, (determinadas individualmente), correspondiente a una valor de 5,6.

10 Sin limitarse a ningún mecanismo particular de acción, se cree que, los componentes de las formulaciones descritas aquí, en ese documento, se enlazan a las regiones hidrófobas de los agentes farmacéuticos. Esto, por consiguiente, expone las regiones polares de los componentes solubilizantes, al entorno medioambiental del disolvente. Esta encapsulación de los agentes farmacéuticos, convierte a éstos en insolubles, en entornos medioambientales acuosos.

15 Los componentes de las formulaciones, solubilizan a los agentes específicos, en concentraciones específicas, en dependencia de la concentración de los agentes farmacéuticos en la formulación. Así, de este modo, los agentes farmacéuticos, pueden hacer precipitar hacia fuera de la solución, cuando las concentraciones de los componentes de la formulación, se encuentran fuera del rango correspondiente a los márgenes prescritos, expuestos aquí, en este documento.

20 Para ambos tipos de formulaciones, la formulación oral y la formulación parenteral, los agentes farmacéuticos, precipitarán probablemente hacia fuera de la solución, cuando la concentración de compuesto de polioxihidrocarbilo, no se encuentre comprendida dentro de unos márgenes correspondientes a un rango que va desde 0,01 hasta 10 g/ml, y la concentración del tensioactivo, no se encuentre comprendida dentro de unos márgenes correspondientes a un rango que va desde 0,01 a 10 g/ml. En algunas formulaciones, los agentes farmacéuticos, probablemente precipitarán hacia fuera de la solución, cuando la concentración de etanol, no se encuentre comprendida dentro de unos márgenes correspondientes a un rango que va desde 0,01 a 10 g/ml / o cuando la concentración de alcohol bencílico, no se encuentre comprendida dentro de unos márgenes correspondientes aun rango que va desde 0,01 a 10 g/ml. En algunas formulaciones orales, el agente farmacéutico hidrófobo, probablemente precipitará hacia fuera de la solución, cuando la concentración del lípido poliglicosilado, no se encuentre comprendida dentro de unos márgenes correspondientes a un rango que va desde 0,01 a 10 g/ml. En algunas formulaciones orales, el agente farmacéutico hidrófobo, probablemente precipitará hacia fuera de la solución, cuando la concentración de los aceites farmacéuticamente aceptables, no se encuentre comprendida dentro de unos márgenes correspondientes a un rango que va desde 0,01 a 10 g/ml.

EJEMPLOS

40 Los ejemplos que se facilitan abajo, a continuación, no son limitativos, y son meramente representativos de varios aspectos y rasgos distintivos de la presente invención. Los ejemplos, demuestran procedimientos de sometimiento a tests de ensayo, de la solubilidad de los agentes farmacéuticos hidrófobos, en las formulaciones. Adicionalmente, además, los ejemplos, ilustran procedimientos de preparación para las formulaciones de la presente invención.

EJEMPLO 1: Formulaciones parenterales de los compuestos a base de indolinona

45 Se procedió a estudiar la posibilidad real de desarrollar diferentes tipos de formulaciones parenterales, incluyendo a tensioactivos co-disolventes, formulaciones de emulsiones y formulaciones a base de liposomas. En base a la facilidad de desarrollo y de la fortaleza del fármaco, se eligió una formulación a base de co-disolventes.

50 Se procedió a preparar formulaciones para la 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metileno]-2-indolinona. Las composiciones para las formulaciones parenterales, las cuales mejoran la solubilidad del compuesto a base de indolinona, se proporcionan en la tabla 3.

TABLA 3

55

Composición de formulaciones parenterales: 772-22, 772-69, 772-64			
Excipiente	Concentrado para inyección, Concentración en % peso/volumen		
Indolinona (mg/ml)	772-22	772-69	772-64
PEG-400	5,0	6,0	5
Cremophor EL	35	45	30
Alcohol bencílico	25	30	40
Etanol (anhidro)	2	2	2
Agua estéril	11,4	23	30
Agua estéril	Adición hasta 100 ml	Adición hasta 100 ml	Adición hasta 100 ml

*Todas la concentraciones, son en % peso/volumen

5 La formulaciones 772-22, 772-69, y 772-64, se diluyeron con agua, en un factor de relación de 1 : 1. Adicionalmente, además, las formulaciones 772-22, 772-69, y 772-64, se diluyeron en suero salino al 45%, a unos factores de relación de 1 : 1, 1 : 2 y 1 : 3, respectivamente, antes de la administración intravenosa.

10 Las formulaciones 772-22, 772-69, y 772-64, pueden utilizarse para otros fármacos insolubles en agua, incluyendo a otros compuestos a base de indolinona, y a otros agentes farmacéuticos hidrófobos de la presente invención, tales como los compuestos a base de quinazolina y a base de nitrotiazol. Un fármaco todavía más hidrófobo, que aquéllos que se dan a conocer aquí, en este documento, se solubilizarían, probablemente, mediante la formulación de la presente invención. La solubilización de un fármaco más hidrófobo que aquéllos que se dan a conocer aquí, en este documento, podría también optimizarse, procediendo a modificar ligeramente la cantidad de tensioactivo y / o las concentraciones de polietilenglicol.

15 Adicionalmente, además, la concentración del fármaco, puede incrementarse o disminuirse, sin proceder a modificar los contenidos de las formulaciones descritas aquí, en este documento. La composición de la formulación, puede modificarse ligeramente, para acomodar substanciales incrementos o disminuciones de la concentración del fármaco, mediante, por ejemplo, incrementando o disminuyendo la concentración de agente tensioactivo y / o polietilenglicol. Las concentraciones de los alcoholes, pueden también modificarse, en la formulación, con objeto de
20 acomodar diferentes concentraciones de fármaco.

La formulación parenteral preferida, se proporciona en la Tabla 4.

TABLA 4

25

Composición de la formulación IV	
Excipiente	Concentración en % peso / volumen
Indolinona	4,5 mg/ml
PEG 400	45
CREMOPHOR®	31,5
Alcohol bencílico	2
Etanol	qs

EJEMPLO 2: Procedimientos de formulación parenteral

30 El protocolo para el procedimiento genético utilizado para preparar formulaciones parenterales de la invención, se proporciona abajo, a continuación.

Preparación de la formulación parenteral genérica:

- 35
1. Cantidades apropiadas, en peso, de PEG-400.
 2. Disolver fármaco en PEG 400.
 3. Añadir la cantidad apropiada de etanol y alcohol bencílico, a la solución de PEG-400 – fármaco. Mezclar mediante agitación y o arremolinado, dependiendo del volumen.
 4. Pesar en una cantidad apropiada de tensioactivo.
 5. Añadir agua destilada, a un volumen total de 100 mililitros.
 - 40 6. Mezclar y filtrar a través de una unidad de filtro de nylon, desechable, de 0,2 µm.
 7. Almacenar las muestras, en la oscuridad, a temperaturas iguales o inferiores a 25°C.

45 El protocolo para el procedimiento utilizado para preparar una formulación parenteral preferida de la invención, se proporciona abajo, a continuación.

Preparación de la formulación 772-22:

- 50
1. Pesar 35 gramos de PEG-400.
 2. Disolver cantidad apropiada de fármaco en PEG-400.
 3. Añadir 10 gramos de etanol y 2 gramos de alcohol bencílico, a la solución de PEG-400 / fármaco. Mezclar mediante agitación, seguido de sonificación (aplicación de ultrasonidos), durante un transcurso de tiempo no superior a 2 minutos.
 4. Pesar 25 gramos de CREMOPHOR EL®.
 5. Añadir agua destilada, estéril, a un volumen total de 100 mililitros.
 - 55 6. Mezclar mediante agitación, seguido de sonificación, durante un transcurso de tiempo no superior a dos minutos.
 7. Filtrar a través de una unidad de filtro (Nalgene), desechable, de 0,2 µm.
 8. Almacenar las muestras, en la oscuridad, a temperaturas iguales o inferiores a 25°C.

EJEMPLO 3: Formulaciones orales de compuestos a base de indolinona

Se procedió a preparar las formulaciones orales, para la 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-2-indolinona. Las composiciones para las tres formulaciones que mejoran la solubilidad del compuesto a base de indolinona, se proporcionan (en la tabla 5).

TABLA 5

Composición de la formulaciones orales: 898-52, 698-99, 980-33			
**Excipientes	Formulación		
	898-52	698-99	980-33
	Concentración en % peso /volumen	Concentración en % peso /volumen	Concentración en % peso /volumen
*Indolinona	3,0	3,0	3,0
GELUCIRW®44/14	70	0,0	0,0
LABRASOL®	0,0	76	70,0
Polietilenglicol 600	10	12	10
Miglyol 812	10	0	10
CREMOPHOR, EL	10	12	10

*Se añaden 30 mg de fármaco por gramo del vehiculo
 **Se utilizaron o bien excipiente del grado USO o NF, o grado de alta pureza

Las formulaciones 898-52, 698-99, 980-33, pueden utilizarse para otros fármacos insolubles en agua, incluyendo otros compuestos a base de indolinona y agentes farmacéuticos hidrófobos de la invención, incluyendo a los compuestos de quinazolina. Así, por ejemplo, un fármaco todavía más hidrófobo que aquéllos que se han dado a conocer aquí, en este documento, probablemente, se solubilizarían, mediante las formulaciones de la presente invención. La solubilización de una fármaco más hidrófobo que aquéllos dado aquí a conocer, en este documento, podrían también optimizarse, procediendo a modificar ligeramente la cantidad de tensioactivo, lípido poliglicosilado, aceite y / o concentraciones de polioxihidrocarbilo.

Adicionalmente, además, la concentración, puede incrementarse o disminuirse, sin modificar los contenidos de las formulaciones descritas aquí, en este documento. Las composición de la formulación, puede modificarse ligeramente, para acomodar los incrementos o disminuciones substanciales en la concentración de fármaco, mediante, por ejemplo, incrementando o disminuyendo la concentración de tensioactivo, lípido poliglicosilado, aceite y / o compuesto de polioxihidrocarbilo.

EJEMPLO 4: Procedimientos para la formulación oral

El protocolo para el procedimiento genérico utilizado para preparar las formulaciones de la presente invención, se proporcionan abajo, a continuación.

Procedimiento genérico para la preparación oral

1. Fundir GELUCIRE® 44/14, a una temperatura de 55 – 60248C, o calentar LABROSOL®, a una temperatura de 40°C.
2. Disolver los otros excipientes, en este fundente.
3. Disolver mediante agitación, o bien mediante sonicación, el agente farmacéutico hidrófobo, en esta mezcla fundida.
4. El líquido fundido, puede cargarse en bien ya sea una cápsula de gelatina dura, o bien ya sea una cápsula de gelatina blanda o bien utilizarse tal cual. La formulación a base de GELUCIRE®, es un semisólido, a la temperatura ambiente. La formulación a base de LABRASOL®, es líquida, a la temperatura ambiente.
5. Para obtener una composición farmacéutica sólida, la formulación licuada (mediante calentamiento, si ésta es un semisólido), se calienta lentamente, con un agente de granulación, hasta que la mezcla sea un sólido seco. Ésta puede cargarse, a continuación, en una cápsula de gelatina dura.
6. Almacenar la formulación en la oscuridad, a la temperatura ambiente.

EJEMPLO 5: Administración de formulaciones parenterales a mamíferos con un tamaño de tumor disminuido

Se procedió a administrar las formulaciones de 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-2-indolinona, a ratones, con objeto de realizar estudios farmacológicos. Las formulaciones 772-22, 772-69, y 772-64, se diluyeron con agua, o en suero salino al 0,45%, a un factor de relación correspondiente a unos valores de de 1:1 y de 1:2, respectivamente, antes de la administración intravenosa final.

Se procedió, asimismo, a administrar formulaciones de 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metileno]-2-indolinona en 772-22 (50 µl, 100 µl) y 772-69 (50 µl), a los ratones que tenían los tumores, sin disolución, mediante inyección intraperitoneal. A los ratones, se les administró la formulación, durante un transcurso de tiempo correspondiente a más de 21 días.

- 5 Las formulaciones, fueron eficaces – los tamaños de los tumores cancerosos, decrecieron, en una amplia fracción de los ratones sometidos a tests de ensayo, en este estudio.

EJEMPLO 6: Estudios de biodisponibilidad, que incluyen la administración de formulaciones orales a mamíferos

- 10 Se han evaluado diversos tipos de formulaciones orales, incluyendo a las formulaciones con sustancias de fármacos micronizados con tensioactivos o sin tensioactivos, dispersiones de sólidos, soluciones de lípidos y vehículos de lípidos auto-emulsionantes, tales como el LABRASOL y el GELUCIRE. Entre los muchos estudios realizados, las formulaciones a base de lípidos poliglicosilados, mostraron unas biodisponibilidades superiores. Los procedimientos abordados, tales como las micronización, las dispersiones de sólidos, y las soluciones, no mejoraron la biodisponibilidad.

- 15 En el estudio de biodisponibilidad, se encontraban involucrados cuatro grupos de perros sabuesos. La totalidad de los perros, se sometieron a una dosificación intravenosa, a bien ya fuere 1 mg/kg ó bien ya fuere 2 mg/día. La biodisponibilidad oral absoluta de las formulaciones orales, se determinó, comparándola a la dosis intravenosa a razón de 1 ó de 2 mg/kg. Los grupos 1 4, se sometieron a dosis de mg/kg, en el inicio del estudio, y se procedió a determinar sus parámetros de PK, otra vez, al final del estudio. Los grupos 2 y 3, se sometieron a dosis de 1 mg/kg. Todas las formulaciones orales candidatas, se dosificaron a razón de 50 mg/día, en cápsulas de gelatina dura. Las formulaciones, se fundieron a una temperatura de 60°C, se cargaron en las cápsula, y se almacenaron a la temperatura ambiente, protegiéndolas de la luz. La formulación, es un semi-sólido, a la temperatura ambiente.
- 20 Cuando se dosificaba como gavaje, la formulación, se fundió a una temperatura de 60°C, y se enfrió a una temperatura de 37,5°C, antes de la dosificación.

- 25 Las formulaciones que se sometieron a test de ensayo para su biodisponibilidad, se proporcionan en la figura 1; los regímenes de dosificación, se proporcionan en la figura 2.

- 30 Una formulación de lípido glicosilado a base de LABRASOL, y una formulación de lípido glicosilado a base de GELUCIRE 44/14, tenían unas biodisponibilidades, en perros sabuesos, correspondientes a unos valores de $3 \pm 2\%$ y $13\% \pm 8$, respectivamente. La formulación de LABRASOL, mostraba eficacia, en el modelo preclínico para angiogénesis. A una dosificación de 50 mg/kg, la formulación a base de GELUCIRE, tenía una biodisponibilidad aproximadamente 45 veces mayor, que la formulación micronizada, y una biodisponibilidad 4,5 veces mayor, al compararse con la formulación a base de LABRASOL.

- 35 Factores distintos a la disolución, afectan a la biodisponibilidad, como la formulación de LABRASOL, en la cual, el fármaco, se encontraba en solución, tanto en la formulación como en la dilución (1 : 100, 1 : 10) con agua, pH 6,5 – 7, y tenía una biodisponibilidad inferior que la de la formulación a base de GELUCIRE.

- 40 La formulación a base de GELUCIRE 898-52, proporcionó la biodisponibilidad más alta, pero había una variación entre los perros. Tests de ensayo adicionales de la formulación 898 – 52, a unas dosis de 50 y 100 mg/kg, en perros en ayunas, 50 mg/kg en perros alimentados, y 50 mg/kg como gavaje (formulación fundida y dosificada a una temperatura de 37,5°C) en perros en ayunas, indicaba el hecho de que, ni el alimento ni la forma (líquida o sólida), tenían un efecto en la biodisponibilidad.

- 45 Los excipientes de la formulación 898-52, se sometieron, adicionalmente, a tests de ensayo adicionales, en cuanto a lo referente a la biodisponibilidad óptima, mediante: (a) la sustitución de lípido poliglicosilado, GELUCIRE 44/14, por el compuesto de una fusión superior, y así, de este modo, de una disolución más lenta, consistente en el GELUCIRE 50/134; la sustitución del GELUCIRE 44/14, por una mezcla de LABRASOL y GELUCIRE 44/14; y la sustitución del GELUCIRE 44/14, por una mezcla de GELUCIRE 44/14 y GELUCIRE 50/13; (b) la sustitución del aceite, Miglyol 821, por una MCM, como el Capmul; (c) la sustitución del tensioactivo, CREMOPHOR EI, por Polisorbato; (d) el incremento de la concentración del tensioactivo; (e) la adición de lecitina, lauril-sulfato sódico, y taurocolato sódico; y (f) la adición de ácido oléico. No obstante, los estudios de optimización realizados, no dieron como resultado un incremento en la biodisponibilidad, con respecto a la formulación de GELUCIRE original.

- 50 Se procedió a determinar, mediante análisis realizados, los valores de alanina aminotransferasa y de gamma glutamil transpeptidasa, para todos los perros, desde la línea de base, hasta el ciclo 13 (cada semana). Los valores de alanina aminotransferasa y de gamma glutamil transpeptidasa, no mostraban ninguna elevación significativa, con respecto al transcurso de tiempo, utilizado para este estudio, ni tampoco cualquier efecto relacionado con el tratamiento.

- 55 EJEMPLO 6: Estudios de la estabilidad de la formulación

Estudios de la estabilidad de la temperatura

65

Se procedió a someter, a test de ensayo, la estabilidad de la temperatura de la formulación 898-52 (lote # 1035-049) a una temperatura de 25°C, de 40°C y de 80°C. El perfil de estabilidad de dos meses, de la formulación, se muestra en la tabla 6.

5

TABLA 6

Estabilidad de la temperatura de la formulación indolinona, oral			
Temperatura	% Recuperación		
	Inicial	6 Días	2 Semanas
25°C	100%	100,49%	100,25%
40°C		99,75	99,54%
80°C		99,44	98,00%

10 Estabilidad del valor pH

Se procedió a estudiar el perfil de estabilidad del valor pH de la formulación a base de indolinona, 772-69, en el rango correspondiente a unos valores comprendidos dentro unos márgenes que iban desde un pH 2 hasta un pH, a temperaturas de 5°C, 25°C, 40°C, 60°C y 80 °C. La formulación, a un valor pH 9 (aparente), tenía la máxima estabilidad, en base al perfil de degradación y de recuperación del compuesto a base de indolinona. El valor pH de estas formulaciones en la dilución, con suero salino al 0,45% ó agua, se encontraba dentro de un rango correspondiente a una valor comprendido dentro de unos márgenes de 6,6 - 6,9. El perfil de estabilidad del valor pH de la formulación parenteral 772,69, a un transcurso de tiempo de 4 semanas, se proporciona en la Tabla 7.

15

20

TABLA 7

Estabilidad del valor pH de la formulación parenteral					
pH	% de indolinana remanente a temperaturas (A/A)				
	5°C	25°C	40°C	60°C	80°C
2	100,7	100	87,6	88,9	78,1
3	100,6	100	88,4	90,3	79,9
4	97,7	100	89,4	88,6	78,2
5	96,3	100	93,4	92,4	82,3
6	99,3	100	97,3	94,6	88,5
7	102,4	100	100,5	96,2	92,4
9	104,4	100	102,9	97,9	92,5

25 Todas las patentes y publicaciones mencionadas en la especificación, son indicativas de los niveles de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, a los cuales pertenece la invención.

Otras formas de presentación, se encuentran dentro de las reivindicaciones que se facilitan a continuación.

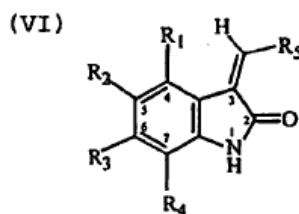
30

REIVINDICACIONES

1.- Una formulación, la cual comprende:

- 5 (a) uno o más agentes farmacéuticos hidrófobos;
 (b) uno o más compuestos de polioxihiidrocarbilo; y
 (c) uno o más tensioactivos, farmacéuticamente aceptables,
 en donde, los citados agentes, se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en
 10 compuestos a base de indolinona y a base de quinazolina,
 en donde, los citados uno o más compuestos de polihidroxihiidrocarbilo, son poli(etilenglicol)(PEG) o derivados de PEG, a
 una concentración comprendida dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 0,01 g/ml hasta
 aproximadamente 10 g/ml, y
 en donde, el citado o citados tensioactivos, son uno o más aceites de ricino etoxilados, a una concentración
 15 comprendida dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 0,01 g/ml hasta aproximadamente 10 g/ml.

2.- La formulación de la reivindicación 1, en donde, el citado agente farmacéutico hidrófobo, es un compuesto a base
 de indolinona de la fórmula VI:

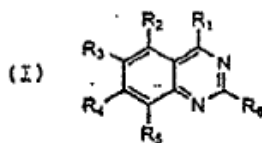


en donde, R₁, R₂, R₃, y R₄, se seleccionan de entre el grupo consistente en hidrógeno, trihalometilo, hidroxilo, amina,
 30 tioéter, ciano, alcoxi, alquilo, amino, bromo, fluoro, cloro, yodo, mercapto, tio, cianoamido, alquiltio, arilo, heteroarilo,
 carboxilo, éster, oxo, alcoxicarbonilo, alqueno, alcoxi, nitro, alcoxilo, y porciones amido; y R₅, es una porción cíclica
 de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituida.

3.- La formulación de la reivindicación 2, en donde, el compuesto a base de indolinona, se selecciona de entre el
 grupo consistente en 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-(5-amino)-2-indolinona, 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-(5-
 35 cloro)-2-indolinona, 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-2-indolinona, y [(3-metiltiofenil-5-il)metilen]-(4-metil)-2-indolinona.

4.- La formulación de la reivindicación 1, en donde, el citado compuesto a base de indolinona, es la 3-[(2,4-
 dimetilpirrol-5-il)metilen]-2-indolinona.

5.- La formulación de la reivindicación 1, en donde, el citado agente farmacéutico hidrófobo, es un compuesto a base
 de quinazolina de la fórmula I,



50 en donde, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆, se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en:

(i) hidrógeno;

(ii) alquilo saturado o insaturado;

(iii) un arilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, independientemente seleccionados de entre
 el grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, trihalometilo, carboxilato, nitro y porciones ésteres;

55 (iv) una amina de la fórmula -NX₂X₃, en donde, X₂ y X₃, se seleccionan, de una forma independiente, de entre el
 grupo consistente en hidrógeno, alquilo saturado o insaturado, y porciones de anillos homocíclicos o heterocíclicos;

(v) halógeno o trihalometilo;

(vi) una cetona de la fórmula -CO-X₄, en donde, X₄, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo ó
 porciones homocíclicas o heterocíclicas;

60 (vii), un ácido carboxílico, de la fórmula (X₅)_n-COOH ó un éster de la fórmula -(X₆)_n-COO-X₇, en donde, X₅, X₆ y X₇,
 se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en alquilo ó porciones de anillos
 homocíclicos o heterocíclicos, y en donde, n, es 0 ó 1;

(viii), un alcohol de la fórmula (X₈)_n-OH, ó un porción alcoxi de la fórmula (X₈)_n-O-X₉, en donde, X₈, y X₉, se
 65 seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en alquilo saturado o insaturado, o
 porciones de anillos homocíclicos o heterocíclicos, y en donde, el citado anillo, se encuentra opcionalmente

sustituido con uno o más sustituyentes, independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, trihalometilo, carboxilato, nitro y éster, y en donde, n, es 0 ó 1;

(ix) una amida de la fórmula $-NHXOX_{10}$, en donde, X_{10} , se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo, hidroxilo, y porciones de anillos homocíclicos o heterocíclicos, y en donde, el citado anillo, se encuentra

5 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, trihalometilo, carboxilato, nitro y éster;

(x) $-SO_2NX_{11}X_{12}$, en donde, X_{11} y X_{12} , se seleccionan de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo, y porciones de anillos homocíclicos o heterocíclicos;

10 (xi) una porción de anillo homocíclico o heterocíclico, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo, alcoxi, halógeno, trihalometilo, carboxilato, nitro, y porciones éster;

(xii) un aldehído de la fórmula $-CO-H$;

(xiii) una sulfona de la fórmula $-SO_2-X_{13}$, en donde, X_{13} , se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo saturado o insaturado, y porciones de anillos homocíclicos o heterocíclicos; y

15 (xiv), un nitro de la fórmula $-NO_2$.

6.- La formulación de la reivindicación 5, en donde, el citado compuesto a base de quinazolina, es la 4-(3-bromofenil)-6,7-dimetoxiquinazolina.

20 7.- La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde, el citado aceite de ricino etoxilado, es el trirricionooleato de polioxietilenglicerol 35.

8.- La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde, la citada formulación, comprende adicionalmente uno o más alcoholes farmacéuticamente aceptables.

25 9.- La formulación de la reivindicación 8, en donde, los citados uno o más alcoholes, se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en etanol, alcohol bencílico, propilenglicol, 2-(2-etoxietoxi)etanol, y glicerol, de una forma preferible, etanol o alcohol bencílico.

30 10.- La formulación, según la reivindicación 9, en donde,

(i) el citado uno o más agentes farmacéuticos hidrófobos, consiste(n) en el compuesto a base de indolinona 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metil]-2-indolinona, el cual se encuentra presente, en una concentración correspondiente a un rango que va de 5 a 6 mg/ml;

35 (ii) el citado uno o más compuestos de polioxihidrocarbilo, consiste(n) en un poli(etilenglicol) 400 (PEG-400), el cual se encuentra presente en una concentración correspondiente a un rango que va de un 30% a un 45%, en peso, por volumen;

(iii) el trirricinoolato de polioxietilenglicerol 35, se encuentra presente en una concentración correspondiente a un rango que va de un 25% a un 40%, en peso, por volumen;

40 (IV) el citado uno o más alcoholes farmacéuticamente aceptables, consiste(n) en etanol anhidro, el cual se encuentra presente en una concentración correspondiente a un rango que va de un 11,4% a un 30%, en peso, por volumen; y

(v) el alcohol bencílico, se encuentra presente en una cantidad correspondiente a un porcentaje del 2%, en peso, por volumen; siendo agua, el equilibrio hasta 100 ml.

45 11.- La formulación, según la reivindicación 9, en donde,

(i) el citado uno o más agentes farmacéuticos hidrófobos, consiste(n) en el compuesto a base de indolinona 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metil]-2-indolinona, el cual se encuentra presente, en una concentración correspondiente a un rango de aproximadamente 4,5 mg/ml;

50 (ii) el citado uno o más compuestos de polioxihidrocarbilo, consiste(n) en un poli(etilenglicol) 400 (PEG-400), el cual se encuentra presente en una concentración correspondiente a un rango de aproximadamente un 45%, en peso, por volumen;

(iii) el trirricinoolato de polioxietilenglicerol 35, se encuentra presente en una concentración correspondiente a un rango de aproximadamente un 31,5%, en peso, por volumen; y

55 (IV) el citado uno o más alcoholes farmacéuticamente aceptables, consiste(n) en etanol anhidro.

12.- La formulación, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, la cual comprende, adicionalmente:

(d) uno o más lípidos poliglicosilados.

60 13.- La formulación, según la reivindicación 12, en donde, el citado uno o más lípidos de polipropilenglicol, son mezclas de monoglicéridos, diglicéridos, o triglicéridos y monoésteres y diésteres de polietilenglicol.

65 14.- La formulación, según la reivindicación 13, en donde, los citados uno o más lípidos poliglicosilados, se seleccionan de entre el grupo consistente en: un glicérido poliglicosilado, saturado, que tiene un equilibrio hidrofílico - lipofílico de 10, y una temperatura de fusión de 35°C, un glicérido poliglicosilado, saturado, que tiene un equilibrio

- 5 hidrofílico – lipofílico de 14, y una temperatura de fusión de 44°C, un glicérido poliglicosilado, saturado, que tiene un equilibrio hidrofílico – lipofílico de 07, y una temperatura de fusión de 46°C, un glicérido poliglicosilado, saturado, que tiene un equilibrio hidrofílico – lipofílico de 13, y una temperatura de fusión de 50°C, un glicérido poliglicosilado, saturado, que tiene un equilibrio hidrofílico – lipofílico de 10, y una temperatura de fusión de 53°C, y glicérido de caprilcaproil-macrogl-8.
- 15.- La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 12 ó 14, en donde, el citado tensioactivo, es el trirricinooleato de polioxietilenglicerol 35.
- 10 16.- La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, en donde, la citada formulación, comprende adicionalmente uno o más aceites farmacéuticamente aceptables, independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en: aceite mineral, aceite vegetal, aceite de coco fraccionado, monolaurato de propilenglicol, y mezclas de triglicéridos con ácido caprílico y ácido cáprico.
- 15 17.- La formulación de la reivindicación 16, en donde, el citado aceite, es triglicérido caprílico / cáprico.
- 18.- La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde, el citado agente farmacéutico hidrófobo, es un compuesto a base de indolinona, sustituido con una o varias porciones carboxilo, y en donde, la citada formulación, comprende adicionalmente agua.
- 20 19.- El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para la fabricación de una composición farmacéutica, para prevenir o tratar una condición anormal, en un paciente, en donde, la citada condición, es un trastorno proliferativo celular.
- 25 20.- El uso de la reivindicación 19, en donde, el citado paciente, es un mamífero.
- 21.- El uso de la reivindicación 19 ó 20, en donde, la citada formulación, es una formulación parenteral.
- 22.- El uso de la reivindicación 19 ó 20, en donde, la citada formulación, es una formulación oral.
- 30 23.- El uso de la reivindicación 22, en donde, la citada formulación, se selecciona de entre el grupo consistente en una cápsula de gelatina dura, cargada con la citada formulación oral, un cápsula de gelatina blanda, cargada con la citada formulación oral, y una cápsula de gelatina dura, cargada con la citada composición oral, mezclada con un agente de granulación, para formar una composición sólida, seca.
- 35 24.- Un procedimiento para preparar una formulación parenteral, según la reivindicación 1, el cual comprende las siguientes etapas:
- 40 (a) disolver uno o más agentes farmacéuticos hidrófobos, en uno o más compuestos de polioxihidrocarbilo, para formar una solución, en donde, los agentes, se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en: un compuesto a base de una quinazolina y una indolinona; y
- (b) disolver uno o más tensioactivos, en la citada solución,
- 45 en donde, el citado uno o más compuestos de polioxihidrocarbilo, son el poli(etilenglicol)(PEG) o derivados de PEG, y
- en donde, el citado uno o más tensioactivos, son uno o más aceites de ricino etoxilados.
- 25.- El procedimiento, según la reivindicación 24, el cual comprende, adicionalmente, la adición de uno o más alcoholes farmacéuticamente aceptables, a la citada solución.
- 50 26.- Un procedimiento para la preparación de una formulación oral, según la reivindicación 1, el cual comprende las siguientes etapas:
- (a) fundir uno o más lípidos poliglicosilados;
- (b) disolver uno o más compuestos de polioxihidrocarbilo, y uno o más tensioactivos, en el lípido poliglicosilado; y
- 55 (c) disolver uno o más agentes farmacéuticos hidrófobos, en donde, los citados agentes, se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en un compuesto a base de indolinona, y un compuesto a base de quinazolina, en la solución,
- en donde, el citado uno o más compuestos de polioxihidrocarbilo, son el poli(etilenglicol)(PEG) o derivados de PEG,
- 60 y
- en donde, el citado uno o más tensioactivos, son uno o más aceites de ricino etoxilados.
- 27.- El procedimiento de la reivindicación 26, el cual comprende, adicionalmente, el mezclado de uno o más aceites farmacéuticamente aceptables.

28.- El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27, en donde, el citado agente farmacéutico hidrófobo, es un compuesto a base de indolinona de la fórmula VI, tal y como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4.

FORMULACIONES PARA ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD ORAL

Formulación	Composición de la formulación (% peso / volumen)
A-05416AD (Formulación IIV)	Indolinona* 0,6 Polienglicol 400 45,0 Alcohol bencílico 2,0 Ácido 12-hidroxiesteárico 31,5 Alcohol deshidratado QS
980-4 (Control)	Indolinona 3 Alcohol bencílico 0,9 Polisorbato 80 0,4 NaCl 0,9 Carboximetilcelulosa 0,5 Agua QS
F-042-002 (Control)	Indolinona (Substancia del fármaco) 10 Lactosa 316 90
698-99 (Control)	Indolinona X ^a Labrasol 76,0 Polietilenglicol 400 12,0 Cremofor, EL 12,0
898-52	Indolinona 3,0 Polietilenglicol 600 10 Gelucire 44/14 70 Miglyol 812 10 Cremophor, EL 10
F-042-007	Indolinona (Substancia del fármaco) 25 Lactosa 316 75
841-25 (bifásico)	Formulación 841-24; Formulación 898 en una relación de 25 : 75 -52
841-28	Indolinona 2,85 Polietilenglicol 600 10 Gelucire 44/14 60 Miglyol 812 20 Polisorbato-80 8,01 Taurocolao de Na 0,25 Lecitina 7,23
F-042-010	Indolinona 32,68 PEG 4500 65,36 Laurilsulfato de Na 1,96

FIGURA.-1^a

FORMULACIONES PARA ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD ORAL (continuación)

Formulación	Composición de la formulación (% peso / volumen)												
F-042-011	<table> <tr> <td>Indolinona*</td> <td>4,46</td> </tr> <tr> <td>Transcutol</td> <td>89,29</td> </tr> <tr> <td>Polisorbato-80</td> <td>1,89</td> </tr> <tr> <td>Cabosil</td> <td>4,46</td> </tr> </table>	Indolinona*	4,46	Transcutol	89,29	Polisorbato-80	1,89	Cabosil	4,46				
Indolinona*	4,46												
Transcutol	89,29												
Polisorbato-80	1,89												
Cabosil	4,46												
F-042-012	<table> <tr> <td>Indolinona</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Aceite mineral</td> <td>81,97</td> </tr> <tr> <td>Lecitina</td> <td>12,30</td> </tr> <tr> <td>Polisorbato-80</td> <td>1,64</td> </tr> </table>	Indolinona	3	Aceite mineral	81,97	Lecitina	12,30	Polisorbato-80	1,64				
Indolinona	3												
Aceite mineral	81,97												
Lecitina	12,30												
Polisorbato-80	1,64												
1035-001	<table> <tr> <td>Indolinona</td> <td>3,0</td> </tr> <tr> <td>Polietilenglicol 600</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Gelucire 50/13</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>Miglyol 812</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Cremophor, EL</td> <td>10</td> </tr> </table>	Indolinona	3,0	Polietilenglicol 600	10	Gelucire 50/13	70	Miglyol 812	10	Cremophor, EL	10		
Indolinona	3,0												
Polietilenglicol 600	10												
Gelucire 50/13	70												
Miglyol 812	10												
Cremophor, EL	10												
1035-002	<table> <tr> <td>Indolinona</td> <td>3,0</td> </tr> <tr> <td>Polietilenglicol 600</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Gelucire 44/14</td> <td>65</td> </tr> <tr> <td>Miglyol 812</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Cremophor, EL</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Ácido oléico</td> <td>5,0</td> </tr> </table>	Indolinona	3,0	Polietilenglicol 600	10	Gelucire 44/14	65	Miglyol 812	10	Cremophor, EL	10	Ácido oléico	5,0
Indolinona	3,0												
Polietilenglicol 600	10												
Gelucire 44/14	65												
Miglyol 812	10												
Cremophor, EL	10												
Ácido oléico	5,0												
1035-007	<table> <tr> <td>Indolinona</td> <td>3,0</td> </tr> <tr> <td>Polietilenglicol 600</td> <td>5,0</td> </tr> <tr> <td>Gelucire 44/14</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>Miglyol 812</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Cremophor, EL</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>Alcohol</td> <td>10</td> </tr> </table>	Indolinona	3,0	Polietilenglicol 600	5,0	Gelucire 44/14	60	Miglyol 812	10	Cremophor, EL	15	Alcohol	10
Indolinona	3,0												
Polietilenglicol 600	5,0												
Gelucire 44/14	60												
Miglyol 812	10												
Cremophor, EL	15												
Alcohol	10												
1035-008	<table> <tr> <td>Indolinona</td> <td>3,0</td> </tr> <tr> <td>Polietilenglicol 600</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Gelucire 44/14</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>Cremophor, EL</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Capmul</td> <td>10</td> </tr> </table>	Indolinona	3,0	Polietilenglicol 600	10	Gelucire 44/14	70	Cremophor, EL	10	Capmul	10		
Indolinona	3,0												
Polietilenglicol 600	10												
Gelucire 44/14	70												
Cremophor, EL	10												
Capmul	10												
1035-035	<table> <tr> <td>Indolinona</td> <td>3,0</td> </tr> <tr> <td>Gelucire 44/14</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>Capmul</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>Cremophor, EL</td> <td>25</td> </tr> </table>	Indolinona	3,0	Gelucire 44/14	50	Capmul	25	Cremophor, EL	25				
Indolinona	3,0												
Gelucire 44/14	50												
Capmul	25												
Cremophor, EL	25												

FORMULACIONES PARA ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD ORAL (continuación II)

Formulación	Composición de la formulación (% peso / volumen)												
1035-036	<table> <tr><td>Indolinona</td><td>3,0</td></tr> <tr><td>Gelucire 44/14</td><td>50</td></tr> <tr><td>Miglyol 812</td><td>20</td></tr> <tr><td>Cremophor, EL</td><td>20</td></tr> <tr><td>PVP</td><td>10</td></tr> </table>	Indolinona	3,0	Gelucire 44/14	50	Miglyol 812	20	Cremophor, EL	20	PVP	10		
Indolinona	3,0												
Gelucire 44/14	50												
Miglyol 812	20												
Cremophor, EL	20												
PVP	10												
1035-037	<table> <tr><td>Indolinona</td><td>3,0</td></tr> <tr><td>Gelucire 50/13</td><td>25</td></tr> <tr><td>Gelucire 44/14</td><td>25</td></tr> <tr><td>Miglyol 812</td><td>20</td></tr> <tr><td>Cremophor, EL</td><td>25</td></tr> <tr><td>Triacina</td><td>5</td></tr> </table>	Indolinona	3,0	Gelucire 50/13	25	Gelucire 44/14	25	Miglyol 812	20	Cremophor, EL	25	Triacina	5
Indolinona	3,0												
Gelucire 50/13	25												
Gelucire 44/14	25												
Miglyol 812	20												
Cremophor, EL	25												
Triacina	5												
980-33	<table> <tr><td>Indolinona</td><td>3,0</td></tr> <tr><td>Polietilenglicol 600</td><td>10</td></tr> <tr><td>Labrasol</td><td>70</td></tr> <tr><td>Miglyol 812</td><td>10</td></tr> <tr><td>Cremophor, EL</td><td>10</td></tr> </table>	Indolinona	3,0	Polietilenglicol 600	10	Labrasol	70	Miglyol 812	10	Cremophor, EL	10		
Indolinona	3,0												
Polietilenglicol 600	10												
Labrasol	70												
Miglyol 812	10												
Cremophor, EL	10												

5 *Porcentaje de 3-[(2-4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-2-indolinona, añadido a 100 mg de la formulación.

FIGURA.-1C

ES 2 384 551 T3

RESUMEN DE LOS DETALLES SOBRE EL ESTUDIO DEL RÉGIMEN DE DOSIFICACIÓN Y BIODISPONIBILIDAD

Ciclo	Número de formulación	Nº de lote	Vía de dosificación	Dosificación	Grupo de perros	Formulación conc. (mg/ml)
1	698-99	898-25	Oral (PO)	50 mg/kg	2	31,0 mg/ml
	698-99	898-26	Oral (PO)	25 mg/kg	1	15,15 mg/ml
	698-99	898-27	Oral (PO)	12,5 mg/kg	3	7,58 mg/ml
	698-99	980-3	Oral (PO)			30 mg/ml
	A-05416AD	898-28	IV (Soluta)	2 mg/kg	4	6 mg/ml
2	A-05416AD	898-28	IV (Soluta)	2 mg/kg	1	6 mg/ml
	A-05416AD	898-44	IV (Soluta)	1 mg/kg	2,3	6 mg/ml
		898-26	Oral (PO)	6,25 mg/kg	4	30 mg/ml
3	698-99	980-3	Oral (PO)	50 mg/kg	2	30 mg/ml
	898-52	898-52	Oral (PO)	50 mg/kg	1	30 mg/ml
	980-4	980-4	Oral (PO)	50 mg/kg	3	30 mg/ml
	BA# F-042-007 (Control)	PII	Control	50 mg/kg	4	10% (peso/peso)
			Oral (PO) Cápsula			
4	BA# F-042-002	PII Form.	Oral (PO)	50 mg/kg	4	10% (peso/peso)
	BA# F-042-007	PII Control	Oral (PO)	50 mg/kg	3	10% (peso/peso)
5	898-52	898-52	Oral (PO)	50 mg/kg	2	30 mg/ml
6	898-52	898-52	Oral (PO)	15 mg/kg	2	30 mg/ml
7	841-25	841-25	Oral (PO)	50 mg/kg	2 (perros 4,6)	30 mg/ml
8	841-28	841-28	Oral (PO)	50 mg/kg	2 (perros 4,6)	28,5 mg/ml
	BA# F-042-010	PII Form.	Oral (PO)	50 mg/kg	4 (Todos los perros)	33% (peso/peso)
	BA# F-042-011	PII Form.	Oral (PO)	50 mg/kg	3 (perros 7,9)	450% (peso/peso)
	BA# F-042-012				1 (perros 1,2)	45% (peso/peso)

5

FIGURA 2.-A

ES 2 384 551 T3

RESUMEN DE LOS DETALLES SOBRE EL ESTUDIO DEL RÉGIMEN DE DOSIFICACIÓN Y BIODISPONIBILIDAD (continuación)

Ciclo	Número de formulación	Nº de lote	Vía de dosificación	Dosificación	Grupo de perros	Formulación conc. (mg/ml)
9	1035-001 1035-002	1035-001 1035-002	Oral (PO) Oral (PO)	50 mg/kg 50 mg/kg	3 (Perros 7, 9) 4 (Todos los perros)	30 mg/ml 30 mg/ml
10	1035-007 1035-008	1035-007 1035-008	Oral (PO) Oral (PO)	50 mg/kg 50 mg/kg	3 (Perros 7, 9) 4 (Todos los perros)	30 mg/ml 30 mg/ml
11	1035-013 1035-013 841-30	1035-013 1035-013 841-30	Oral (PO) Oral (PO) IM	50 mg/kg 100 mg/kg 50 mg/kg	1 (Perros 1 , 2) 2 (Perros 4, 6) 5 (Perros 3, 5)	30 mg/ml 30 mg/ml 194 mg/ml
12	980-33 1035-035 1035-036 1035-037	980-33 1035-035 1035-036 1035-037	Oral (PO) Oral (PO) Oral (PO) Oral (PO)	50 mg/kg 50 mg/kg 50 mg/kg 50 mg/kg	1 (Perros 1 , 2) 2 (Perros 4, 6) 3 (Perros 7 ,9) 4 (Todos los perros)	30 mg/ml 30 mg/ml 30 mg/ml 30 mg/ml
13	898-52 898-52	1035-049 1035-050	Oral (PO) Oral (PO)	50 mg/kg 15 mg/kg	(Perros 4, 6, 10, 11) (Perros 1, 2, 7 ,9,12)	30 mg/ml 9 mg/ml
14	898-52 A-05416AD	1035-058 1035-059	Oral (PO)Perros alimentados Oral (PO)	50 mg/kg 2 mg/kg	(Perros 1,2,3,4,5,6) (Perros 10.11.12)	30 mg/ml 6 mg/ml
15	898-52 A-05416AD	1035-061 1035-059	Oral (PO) Oral (PO)	100 mg/kg 2 mg/kg	(Perros4,6,7,9,10,11,12) (Perros 1 , 2, 3)	30 mg/ml 6 mg/ml

5

FIGURA 2.-B