



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 125**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7068 (2006.01)

A61K 31/724 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05853560 .0**

96 Fecha de presentación : **08.12.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1819227**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.08.2007**

54 Título: **Formulación farmacéutica de decitabina.**

30 Prioridad: **10.12.2004 US 9540**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.06.2011

73 Titular/es: **SUPERGEN, Inc.**
4140 Dublin Boulevard, Suite 200
Dublin, California 94568, US

72 Inventor/es: **Tang, Chunlin y**
Joshi-Hangal, Rajashree

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 360 125 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

Formulación farmacéutica de decitabina

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere en general a formulaciones farmacéuticas de decitabina que contienen un compuesto de ciclodextrina, y procedimientos de preparación y uso de las formulaciones farmacéuticas para tratar diversas enfermedades y afecciones, tales como cáncer y trastornos hematológicos.

Antecedentes de la invención

10 Unos pocos nucleósidos de azacitosina, tales como 5-aza-2'-desoxicitidina (también llamada decitabina) y 5-azacitidina (también llamada azacitidina), se han desarrollado como antagonista de su nucleósido natural, 2'-desoxicitidina y citidina, respectivamente. La única diferencia estructural entre la azacitosina y la citosina es la presencia de un nitrógeno en la posición 5 del anillo de citosina en la azacitosina frente a un carbono en esta posición para citosina.

15 Se pueden distinguir dos formas isómeras de decitabina. El anómero β es la forma activa. Los modos de descomposición de decitabina en solución acuosa son (a) conversión del anómero β activo al anómero α inactivo (Pompon et al. (1987) J. Chomat 388:113-122); (b) escisión de anillo del anillo de aza pirimidina formando N-(formilamidina)-N'- β -D-2'-desoxi-(ribofuranosil)-urea (Mojaverian and Repta (1984) J. Pharm. Pharmacol. 36: 728. 733); y (c) formulación posterior de compuestos de guanidina (Kissinger y Stenm (1986) J. Chomat. 353: 309 - 318).

20 La decitabina posee múltiples características farmacológicas. A un nivel molecular, es dependiente de la fase de S para la incorporación en ADN. A un nivel celular, la decitabina puede inducir diferenciación celular y ejercer toxicidad hematológica. A pesar de tener una corta semivida *in vivo*, la decitabina tiene una excelente distribución en tejido (Van Groeningen CJ, et al. (1986) Cancer Res. 46: 4831 - 4836; y Chabot GG y Momparler RL (1990) Proceedings of the Workshop on 5-aza-2'deoxycitidine (Momparler RL y De Vos D. eds), publicación PCH, p. 105 - 115).

25 Una de las funciones de la decitabina es su capacidad de inhibir específicamente y potencialmente la metilación de ADN. La metilación de citosina a 5-metilcitosina se produce a nivel de ADN. Dentro de la célula, la decitabina se convierte primero en su forma activa, la 5-aza-desoxicitidina fosforilada, por desoxicitidina quinasa que principalmente se sintetiza durante la fase S del ciclo celular. La afinidad de la decitabina para el sitio catalítico de desoxicitidina quinasa es similar al sustrato natural, desoxicitidina. Momparler et al. (1985) 30:287 - 299. Después de la conversión a su forma trifosfato por la desoxicitidina quinasa, decitabina se incorpora en el ADN de replicación a una velocidad similar a la del sustrato natural, dCTP. Bouchard y Mompaler (1983) Mol. Pharmacol. 24: 109 - 114.

35 La incorporación de la decitabina en la hebra de ADN tiene un efecto de hipometilación por inversión de hipermetilación aberrante característica de cáncer como una enfermedad. Cada clase de células diferenciadas tiene su propio patrón de metilación. Después de la duplicación cromosómica, con el fin de conservar este patrón de metilación, la 5-metilcitosina sobre la hebra parental sirve para dirigir la metilación sobre la hebra de ADN hija complementaria. La sustitución del carbono en la posición 5 de la citosina por un nitrógeno interfiere con este proceso normal de mutilación de ADN. El reemplazo de la 5-metilcitosina por decitabina en un sitio específico de metilación produce una inactivación irreversible de la ADN metiltransferasa, presumiblemente debido a la formación de un enlace covalente entre la enzima y la decitabina. Juttermann et al. (1994) Proc. Natl. Acad. ScL USA 91:11797-11801. Por inhibición específicamente de la ADN metiltransferasa, la enzima requerida para la metilación, la metilación aberrante de los genes supresores de tumor se podría impedir.

45 La decitabina se suministra comúnmente en forma de un polvo liofilizado estéril para inyección, conjuntamente con sal de tamponación, tal como fosfato diácido de potasio, y modificador de pH, tal como hidróxido de sodio. Por ejemplo, la decitabina se suministra por SuperGen, Inc., en forma de polvo liofilizado envasado en viales de vidrio de 20 ml, que contienen 50 mg de la decitabina, fosfato diácido de potasio monobásico, e hidróxido de sodio. Cuando se reconstituye con 10 ml de agua estéril para inyección, cada ml contiene 5 mg de la decitabina, 6,8 mg de KH_3PO_4 , y aproximadamente 1,1 mg de NaOH. El pH de la solución resultante es 6,5 - 7,5. La solución reconstituida se puede además diluir hasta una concentración de 1,0 ó 0,1 mg/ml en fluidos de infusión fríos, es decir, 0,9% de Cloruro sódico; o 5% de Dextrosa; o 5% de Glucosa; o Ringer lactada. Los viales no abiertos se 50 almacenan típicamente a temperatura ambiente (2 - 25°C; 32 - 77°F), en el envase original.

La decitabina se administra lo más típicamente a pacientes por inyección, tal como una inyección i. v en embolado, infusión i.v. continua, o infusión i.v. Similar a la decitabina, azacitidina también se formula como solución acuosa y se administra al paciente por vía intravenosa inerte. De acuerdo con estudios clínicos de axacitidina, infusiones de mayor duración o continuas eran más eficaces que las de poca duración. Santini et al. (2001) Ann. Int. Med. 134:

573 - 588. Sin embargo, la duración de infusión i.v. está limitada por la descomposición/inestabilidad de la decitabina o azacitidina y la baja solubilidad de los fármacos en soluciones acuosas. La presente invención proporciona soluciones innovadoras a tales problemas.

Sumario de la invención

5 La presente Invención proporciona formulaciones de kits de decitabina y procedimientos de uso de la decitabina para prevenir o tratar diversas enfermedades o afecciones. De acuerdo con la invención, la decitabina se formula con un compuesto de ciclodextrina, solvatada en disolvente acuoso que comprende al menos 60% v/v de agua. El planteamiento innovador obvia los problemas asociados a las formulaciones acuosas clínicas actuales de la decitabina o 5-azacitidina en tampón fosfato, tales como inestabilidad química, almacenamiento inconveniente y transporte, y malestar de los pacientes debido a las infusiones frías.

10 En un aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende: la decitabina y un compuesto de ciclodextrina, preferiblemente en forma sólida. La composición puede además comprender sal tampón, ácido, álcali, y / o excipiente. Tras la disolución en solución acuosa, la decitabina forma un complejo con el compuesto de ciclodextrina. La composición farmacéutica puede estar en diversas formas farmacéuticas adecuadas para administración, a un sujeto animal por vía oral, parenteral, tópica, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposómica, mediante inhalación, por vía vaginal, intraocular, mediante administración local (por ejemplo por catéter o dilatador vascular permanente), por vía subcutánea, intraadiposa, intraarticular, o intratecal. La composición farmacéutica está solvatada con disolvente acuoso y es adecuada para la administración al sujeto por vía intravenosa, intramuscular, o subcutánea.

15 La decitabina puede estar en la forma de sal, preferiblemente sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales incluyen, pero no se limitan a sal farmacéuticamente aceptable preparada a partir de un ácido inorgánico o un ácido orgánico. Los ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados se pueden seleccionar entre clases de ácidos orgánicos, alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, arilalifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, ejemplos de los cuales son ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, maleico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxisulfónico, pantoténico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, mesílico, ciclohexilaminosulfónico, esteárico, algénico, β -hidroxibutírico, malónico, galáctico, y galacturónico. Preferiblemente, el ácido se selecciona entre el grupo que consta de clorhídrico, L-Láctico, acético, fosfórico, (+)-L-tartárico, cítrico, propiónico, butírico, hexanoico, L-aspartico, L-glutámico, succínico, EDTA, maleico, metanosulfónico, HBr, HF, HI, nítrico, nitroso, sulfúrico, sulfuroso, fosforoso, perclórico, clórico, ácido cloroso, ácido carboxílico, ácido sulfónico, ácido ascórbico, carbónico, y fumárico. En particular, el ácido sulfónico se selecciona entre el grupo que consta de ácido etanosulfónico, 2-hidroxisulfónico, y toluenosulfónico.

20 El compuesto de ciclodextrina puede ser cristalino y amorfo. Preferiblemente el compuesto de ciclodextrina es α -, β - o γ -ciclodextrina amorfa, más preferiblemente alquilada o hidroxialquil ciclodextrina o seleccionada entre el grupo que consta de derivados de hidroxipropilo, hidroxietilo, glucosilo, maltosilo y maltotriosilo de β -ciclodextrina, carboxiamidometil- β -ciclodextrina, carboximetil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina y dietilamino- β -ciclodextrina.

25 Opcionalmente, el compuesto de ciclodextrina es un derivado de sulfoalquil éter de ciclodextrina, preferiblemente sal sódica de sulfobutil éter de β -ciclodextrina mono-, tetra o hepta-sustituída, y más preferiblemente 7 sal sódica de éter de sulfobutilo de β -ciclodextrina (CAPTISOL®).

30 De acuerdo con la realización, la cantidad de la decitabina en la formulación farmacéutica está entre 0,1 y 200 mg por ml de disolvente; opcionalmente entre 1 and 100, entre 2 mg y 50 mg, 5 mg y 30 mg, entre 10 mg y 25 mg por ml del disolvente

35 La relación de peso de la decitabina al peso de compuesto de ciclodextrina puede estar en un intervalo entre 1: 1 y 1:5000, opcionalmente entre 1:10 y 1:300, entre 1:1 y 1:200, o entre 1:5 y 1:50.

40 La formulación farmacéutica comprende al menos 60%,70%,80%,90%,95%, 98% o 99% v/v de agua. La concentración del compuesto de ciclodextrina en la formulación farmacéutica acuosa está entre 0,1% y 80% p/p, opcionalmente entre 1% y 60% p/p, opcionalmente entre 5% y 50% p/p, opcionalmente entre 10% y 40% p/p, u opcionalmente entre 20% y 40% p/p.

45 También opcionalmente, la formulación farmacéutica puede además comprender proplenglicol, glicerina, y / o polietilenglicol (PEG) tal como PEG300, PEG400 y PEG1000.

También de acuerdo con la realización, la composición farmacéutica puede además comprender un agente de acidificación añadida a la formulación en una proporción tal que la formulación tiene un pH resultante entre aproximadamente 4 y 8. La adición de un agente de acidificación para controlar el pH de la formulación se cree que

facilita la fácil disolución del análogo / derivado de citidina en el disolvente y potencia la estabilidad a largo plazo de la formulación.

5 El agente de acidificación puede ser un ácido orgánico. Los ejemplos de ácido orgánico incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido oxálico, fórmico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido glutámico, ácido succínico, ácido aspártico, ácido diatrizoico, y ácido acético. El agente de acidificación también puede ser un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y ácido nítrico.

En una variación, el agente de acidificación es ácido ascórbico a una concentración de 0,01 – 0,2 mg/ml del disolvente, opcionalmente 0,04 – 0,1 mg/ml o 0,03 – 0,07 mg/ml del disolvente.

10 El pH de la formulación farmacéutica se puede ajustar para que esté entre pH 4 y pH 8, preferiblemente entre pH 5 and pH 7, y más preferiblemente entre pH 5.5 and pH 6.8.

15 La formulación farmacéutica opcionalmente además incluye excipiente añadido en una cantidad suficiente para potenciar la estabilidad de la composición, mantener el producto en solución, o evitar efectos secundarios (por ejemplo, ulceración potencial, irritación vascular o extravasación) asociada a la administración de la formulación de la invención. Los ejemplos de excipientes incluyen, pero no se limitan a, manitol, sorbitol, lactosa, y dextrosa.

La formulación farmacéutica es preferiblemente al menos 80%, 90% 95% o más estable tras almacenamiento a 2 - 8°C durante 5, 10, 15, 24 horas, o 2, 4, 7, 14, 21, 28 o más días. La formulación farmacéutica es también preferiblemente al menos 80%. 90% 95% o más estable tras almacenamiento a 20 - 25°C durante 5, 10, 15, 24 horas, o 2, 5, 7, 14, 21, 28 o más días.

20 En otra realización, la formulación farmacéutica se prepara mediante la acción que comprende disolver la decitabina y un compuesto de ciclodextrina en un disolvente acuoso que comprende al menos 60% v/v de agua, opcionalmente al menos 70%, 80%, 90%, 95% o 99% v/v de agua. El disolvente acuoso puede además comprender sal tampón tal como fosfato potásico disuelto en él.

25 De acuerdo con la realización, la acción puede además comprender: adición de un agente de acidificación a la solución que contiene el análogo / derivado de citidina y el disolvente de manera que el pH de la solución resultante esté entre pH 4 y pH 8, preferiblemente entre pH 5 y pH 7, y más preferiblemente entre pH 5,5 y pH 6,8.

30 La formulación farmacéutica también puede opcionalmente comprender uno o más agentes terapéuticos diferentes de la decitabina. Por ejemplo, la formulación farmacéutica puede opcionalmente además comprender un agente terapéutico seleccionado entre el grupo que consta de agentes anti-neoplásicos, agentes alquilantes, agentes que valen como miembros de la superfamilia de los retinoides, agentes hormonales, agentes derivados de plantas, agentes biológicos, interleucinas, interferones, citocinas, agentes de inmunomodulación, y anticuerpos monoclonales.

35 Otro aspecto de la invención se refiere a un recipiente esterilizado que comprende una formulación farmacéutica de acuerdo con la presente Invención. El recipiente, por ejemplo, puede ser un vial, jeringa, o ampolla. El recipiente puede venir en diferentes tamaños. Por ejemplo, el recipiente puede comprender entre 1 y 50, 1 y 25, 1 y 20 o 1 y 10 ml de la formulación farmacéutica.

40 Todavía otro aspecto de la invención se refiere a un kit que comprende la decitabina en un sólido, preferiblemente polvo, o más preferiblemente forma de polvo liofilizado, y un diluyente acuoso que comprende un compuesto de ciclodextrina y al menos 60% v/v de agua. Mezclando el análogo / derivado sólido y el diluyente da como resultado la formación de una formulación farmacéutica de acuerdo con la presente Invención.

45 Por ejemplo, el kit puede comprender un primer recipiente que contiene la decitabina y un compuesto de ciclodextrina en un sólido, preferiblemente polvo, o más preferiblemente forma de polvo liofilizada; y un segundo recipiente que contiene un diluyente acuoso que comprende al menos 60% v/v de agua, en el que la adición de diluyente a los compuestos sólidos da como resultado la formación de una formulación farmacéutica para administrar la decitabina.

Opcionalmente, el kit puede comprender un primer recipiente que contiene la decitabina en una forma sólida; y un segundo recipiente que contiene un compuesto de ciclodextrina disuelto en un diluyente acuoso que comprende al menos 60% v/v de agua, en el que la adición de diluyente al compuesto sólido da como resultado la formación de una formulación farmacéutica para administrar la decitabina.

50 También opcionalmente, el kit puede comprender un primer recipiente que contiene la decitabina en una forma sólida; un segundo recipiente que contiene un compuesto de ciclodextrina en una forma sólida; y un tercer recipiente que contiene un diluyente acuoso que comprende al menos 60% v/v de agua, en el que la adición del

diluyente al compuesto de ciclodextrina sólido da como resultado la formación de una solución acuosa que después se añade a la decitabina sólida para producir una formulación farmacéutica para administrar la decitabina.

La mezcla de la decitabina sólida y diluyente puede opcionalmente formar una formulación farmacéutica que comprende entre 0,1 y 200 mg de la decitabina por ml del diluyente, opcionalmente entre 1 y 100, entre 2 mg y 50 mg, 5 mg y 30 mg, entre 10 mg y 25 mg por ml del disolvente

El kit puede opcionalmente además incluir instrucciones. Las instrucciones pueden describir cómo el (los) compuesto (s) y el diluyente se debe mezclar para formar una formulación farmacéutica. Las instrucciones también pueden describir cómo administrar la formulación farmacéutica resultante a un paciente. Se resalta que las instrucciones pueden opcionalmente describir los procedimientos de administración de acuerdo con la presente Invención.

El diluyente y la decitabina pueden estar contenidos en recipientes separados. Los recipientes pueden venir en tamaños diferentes. Por ejemplo, el recipiente puede comprender entre 1 y 50, 1 y 25, 1 y 20, o 1 y 10 ml del diluyente.

Incluso otro aspecto de la invención se refiere a uso de una composición farmacéutica en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad seleccionada entre el grupo que consta de tumores benignos, cáncer, trastornos hematológicos, aterosclerosis, lesiones en el tejido corporal debidas a cirugía, cicatrización de heridas anormal, angiogénesis anormal, enfermedades que producen fibrosis de tejido, trastornos de locomoción repetitivos, trastornos de tejidos que no están altamente vascularizados, y respuestas proliferativas asociadas a trasplantes de órganos. La formulación farmacéutica de la presente invención puede ser para administración por vía oral, parenteral, tópica, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal intranasal, liposómica, mediante inhalación, por vía vaginal, intraocular, mediante administración local (por ejemplo mediante catéter o dilatador vascular permanente), subcutánea, intraadiposa, intraarticular, o intratecal. Preferiblemente, la formulación farmacéutica es para administración por vía intravenosa, intramuscular, o subcutánea. Preferiblemente, la composición farmacéutica se diluye además con un diluyente acuoso antes de la administración al paciente. Preferiblemente, el diluyente acuoso es fluido de infusión y la composición farmacéutica diluida es para infusión intravenosa. Preferiblemente, la dilución se realiza 10 h, 2 h, 1 h, 30 min, 10 min, 5 min o menos antes de la administración al paciente. Preferiblemente, dicho medicamento es para administración con un agente terapéutico diferente de la decitabina.

El agente terapéutico se puede seleccionar entre el grupo que consta de agentes antineoplásicos, agentes alquilantes, agentes que son miembros de la superfamilia de los retinoides, agentes hormonales, agentes derivados de plantas, agentes biológicos, interleucinas, interferones, citocinas, agentes de inmunomodulación, y anticuerpos monoclonales.

Con relación al kit, se proporciona también un procedimiento que comprende mezclar decitabina y un compuesto de ciclodextrina que están en una forma sólida, preferiblemente polvo con un diluyente acuoso que comprende al menos 60% v/v de agua para formar una composición farmacéutica.

En otra realización, el procedimiento comprende: mezclar la decitabina que está en una forma sólida preferiblemente polvo con un diluyente acuoso que comprende un compuesto de ciclodextrina solvatado en al menos 60% v/v de agua para formar una formulación farmacéutica.

De manera ventajosa, la formulación farmacéutica se puede formar mezclando la decitabina con el diluyente poco antes de la administración a un paciente (por ejemplo, en el curso de un día, o incluso 6, 5, 4, 3, 2 o 1 horas o menos antes de la administración). Esto reduce la descomposición del análogo / derivado de citidina. Opcionalmente, como se describe en el presente documento, la formulación farmacéutica es adecuada para la administración mezclando alícuotas de la formulación farmacéutica con una solución acuosa (por ejemplo, fluido de infusión); y por infusión de la solución resultante en el cuerpo del paciente, opcionalmente con un conector Y como también se describe en el presente documento.

Breve descripción de las figuras

Figura 1 muestra los resultados de un estudio sobre la estabilidad de la decitabina formulada con ciclodextrinas a 2-8°C.

Figura 2 muestra los resultados de un estudio sobre la estabilidad de la decitabina formulada con ciclodextrinas a 25°C.

Figura 3 muestra los resultados de un estudio sobre la estabilidad de la decitabina en soluciones con diversas concentraciones de HPBCD a 25°C.

Figura 4 muestra los espectros UV de la decitabina en soluciones de ciclodextrina a 25°C.

Figura 5 muestra los espectros UV de la decitabina en soluciones con diversas concentraciones de HPBCD a 25°C,

Figura 6 es una representación gráfica de Delta A de 262 nm frente a 1/[HPBCD].

5 **Descripción detallada de la presente invención**

La presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas mejoradas de análogos de citidina, por ejemplo, la decitabina que se pueden usar para el tratamiento de diversas enfermedades y afecciones, tal como síndrome mielodisplásico (MDS), cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCL), y anemia de células falciformes. Este planteamiento innovador se toma para superar los principales obstáculos que han impactado de manera adversa en el desarrollo comercial de este tipo de fármacos: degradación hidrolítica en ambiente acuoso; baja solubilidad en la mayoría de los disolventes farmacéuticamente aceptables; y mínima biodisponibilidad oral.

Como se ha descrito anteriormente, en la actual formulación clínica la decitabina es solamente ligeramente soluble en soluciones acuosas tal como solución salina normal, y experimenta una degradación rápida una vez que se disuelve. La inestabilidad y solubilidad limitada de la decitabina en solución acuosa crea una inconveniencia seria en tanto fabricación como uso clínico de producto fármaco de la decitabina. La inestabilidad de la decitabina en solución acuosa requiere refrigeración de la solución de la decitabina canalizando la fabricación de fluidos de infusión líquidos para disolución del fármaco antes de la administración intravenosa, y corto tiempo de almacenamiento de soluciones acuosas de la decitabina. La solubilidad limitada de solución acuosa también requiere gran volumen del fármaco a administrar, que hace difícil que se administre el fármaco por vía subcutánea.

La presente invención proporciona soluciones innovadoras a los problemas anteriores asociados a la formulación clínica actual de la decitabina. Los inventores descubrieron que el compuesto de ciclodextrinas puede incrementar de manera significativamente la solubilidad de la decitabina en soluciones acuosas, y mejora de manera notable la estabilidad en las soluciones acuosas. Los inventores creen que esta invención minimizaría o eliminaría mucho la seria inconveniencia en la fabricación almacenamiento y transporte del producto fármaco de la decitabina. De manera más importante, en las aplicaciones clínicas de un producto fármaco de la decitabina, la presente invención puede reducir el malestar del paciente e inconveniencia mediante la eliminación de la necesidad de infusión fría, y reducción del volumen de la solución del fármaco a administrar, especialmente para administración subcutánea.

1. Ciclodextrina en las Formulaciones de la presente invención

De acuerdo con la presente invención, el compuesto de ciclodextrina puede ser un α -, β -, o γ -ciclodextrina. Las ciclodextrinas son oligómeros cíclicos de glucosa; estos compuestos forman complejos de inclusión con otro compuesto cuya molécula puede encajarse en las cavidades buscadas lipófilas de la molécula de ciclodextrina. Específicamente, la α -ciclodextrina contiene seis unidades de glucopiranosas; la β -ciclodextrina contiene siete unidades de glucopiranosas; y la γ -ciclodextrina contiene ocho unidades de glucopiranosas. Típicamente, una molécula de ciclodextrina se cree que forma un cono truncado que tiene una abertura de núcleo de 4,7 - 5,3 Å, 6,0 - 6,5 Å y 7,5 - 8.3 Å en α -, β -, o γ -ciclodextrina respectivamente.

El compuesto de ciclodextrina puede ser cristalino o amorfo. Preferiblemente el compuesto de ciclodextrina es amorfo. En general ciclodextrina amorfa se prepara mediante adiciones no selectivas, especialmente alquilación de las especies de ciclodextrina deseadas. Las reacciones se llevan a cabo para producir mezclas que contiene una pluralidad de componentes evitando por lo tanto la cristalización de la ciclodextrina. Se pueden preparar diversas ciclodextrinas alquiladas e hidroxialquilo y de hecho variarán, dependiendo de las especies de partida de las ciclodextrinas y el agente de adición usado. Entre las ciclodextrinas amorfas adecuadas para las composiciones de acuerdo con la invención están derivados de hidroxipropilo, hidroxietilo, glucosilo, maltosilo y maltotriosilo de β -ciclodextrina, carboxiamidometil- β -ciclodextrina, carboximetil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina y dietilamino- β -ciclodextrina.

En una realización, el compuesto de ciclodextrina es un derivado de sulfoalquil éter de ciclodextrina, preferiblemente sal sódica de éter de sulfobutilo de β -ciclodextrina mono-, tetra o hepta-sustituida y más preferiblemente sal sódica de 7 éter sulfobutilo de β -ciclodextrina (CAPTISOL®, Cydex, Inc, Lenexa, KS).

En otra realización el compuesto de ciclodextrina es una hidroxil- β -ciclodextrina, preferiblemente derivados de hidroxipropilo, hidroxietilo, glucosilo, maltosilo y maltotriosilo de β -ciclodextrina.

El compuesto de ciclodextrina may puede ser un α -, β -, o γ -ciclodextrina no modificada o modificada. Sin embargo, la α -, β -, o γ -ciclodextrina no modificada o modificada se prefiere menos en las composiciones de acuerdo con la invención debido a que las formas no modificadas tienden a cristalizar y son relativamente menos solubles en soluciones acuosas. Más preferidas para las composiciones de acuerdo con la invención son las α -, β -, o

γ -ciclodextrinas que están químicamente modificadas o sustituidas. Las sustituciones químicas en los grupos 2, 3 y 6 hidroxilo de las unidades de glucopiranosas de los anillos de ciclodextrina producen incrementos en la solubilidad del compuesto de ciclodextrina.

5 Las ciclodextrinas más preferidas en las composiciones de acuerdo con la invención son compuestos de ciclodextrinas amorfas. Por ciclodextrina amorfa se entiende mezclas no cristalinas de ciclodextrinas en las que la mezcla se prepara a partir de α , β -, o γ - ciclodextrina. En general, la ciclodextrina amorfa se prepara mediante alquilación no selectiva de las especies de ciclodextrina deseadas. Los agentes de alquilación deseados para este propósito incluyen pero no se limitan a óxido de propileno, glicidol, yodoacetamida, cloroacetato, y cloruro de 2-dietilaminoetilo. Las reacciones se llevan a cabo para producir mezclas que contienen una pluralidad de componentes evitando por lo tanto la cristalización de la ciclodextrina. Se pueden preparar diversas ciclodextrinas alquiladas y de hecho variarán dependiendo de las especies de partida de ciclodextrina y el agente alquilante usado. Entre las ciclodextrinas amorfas adecuadas para las composiciones de acuerdo con la invención están derivados de hidroxipropilo, hidroxietilo, glucosilo, maltosilo y maltotriosilo de β -ciclodextrina, carboxiarnloometil- β -ciclodextrina, carboximetil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina y dietilarnino- β -ciclodextrina.

15 En las composiciones de acuerdo con la invención se prefiere hidroxipropil- β -ciclodextrina aunque los análogos α , o γ también pueden ser adecuados. La particular α , β -, o γ - ciclodextrina alquilada a usar con el análogo o derivado de citidina particular para formar las composiciones de acuerdo con la invención se seleccionará en base al tamaño de la molécula del análogo o derivado de citidina y el tamaño relativo de la cavidad del compuesto de ciclodextrina. Como con las ciclodextrinas no sustituidas mencionadas anteriormente, puede ser ventajoso usar ciclodextrina alquilada que tiene una cavidad mayor cuando la composición de acuerdo con la invención también incluye un excipiente. El uso de una α , β -, o γ - ciclodextrina particular con un análogo / derivado de citidina particular, o análogo / derivado de citidina y excipiente en las composiciones de acuerdo con la invención puede de hecho optimizarse basándose en la eficacia para mantener el análogo / derivado de citidina particular en solución.

20 La composición de acuerdo con la invención puede comprender una mezcla de dos o más de α -, β -, o γ -ciclodextrina. Preferiblemente, la composición de acuerdo con la invención comprenderá solamente una de las α -, β -, o γ - ciclodextrinas.

2. Preparación de Formulaciones Farmacéuticas

Las composiciones de la presente invención son adecuadas para la administración mediante cualquier vía, preferiblemente en la forma de una composición farmacéutica adaptada a tal vía, como se ilustra más adelante y se prefieren en la afección que se está tratando. Las formulaciones son, por ejemplo, adecuadas para la administración por vía oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposómica, mediante inhalación, por vía vaginal, intraocular, mediante administración local (por ejemplo mediante un catéter o dilatador vascular permanente), subcutánea, intraadiposa, intraarticular, o intratecal.

35 Para la administración oral, las composiciones pueden estar en la forma de, por ejemplo, una cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica está preferiblemente realizada en la forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del ingrediente activo.

De manera alternativa, las composiciones de la presente invención pueden estar en forma de polvo, o preferiblemente forma de polvo liofilizado, para reconstitución en el vehículo farmacéuticamente aceptable apropiado en el momento de la administración.

Las composiciones farmacéuticas son adecuadas para administración mediante inyección. Las formulaciones para la administración parenteral pueden estar en la forma de soluciones o suspensiones de inyección estériles isotónicas acuosas. Como se ha descrito anteriormente, estas soluciones o suspensiones se pueden preparar a partir de polvos o gránulos estériles que tienen la decitabina y que también incluyen uno o más del compuesto de ciclodextrina. Los polvos o gránulos se pueden disolver en agua, tampón acuoso o un disolvente que comprenda al menos 60% v/v de agua.

En una realización preferida, la decitabina se puede formular en una composición farmacéuticamente aceptable que comprende la decitabina solvatada en una solución acuosa. Se cree que la solubilidad y / o estabilidad de la decitabina se mejorará en tales formulaciones farmacéuticas de manera que las formulaciones farmacéuticas se puedan almacenar durante un período prolongado de tiempo antes de uso o requieran menos volumen de líquido para inyección.

Como se ha descrito anteriormente, en un tratamiento clínico actual de la decitabina, para minimizar la descomposición del fármaco la decitabina se suministra en forma de polvo liofilizado (conjuntamente con KH_2PO_4 y NaOH) que se reconstituye con agua estéril para inyección, y se diluye en fluidos de infusión fríos antes de la

administración. Tal formulación y régimen de tratamiento adolece de unos pocos inconvenientes. Primero, la refrigeración de la decitabina en solución fría llega a ser esencial, que es pesado en la manipulación y económicamente menos deseable que una formulación que puede mantener almacenamiento a temperaturas mayores. Segundo, debido a una rápida descomposición de la decitabina en solución acuosa, la solución de la decitabina reconstituida y diluida se puede solamente infundir a un paciente durante un máximo de 3 h si la solución se ha almacenado en el frigorífico durante menos de 7 h. Además, la infusión de fluido frío puede provocar un gran malestar y dolor al paciente, que induce la resistencia del paciente a tal pauta.

Formando un complejo entre la decitabina y el compuesto de ciclodextrina en la solución, las formulaciones farmacéuticas pueden obviar los problemas enumerados anteriormente asociados al tratamiento clínico actual con la decitabina. La decitabina se puede formular en soluciones acuosas que contienen agua en al menos 60% en vol. del disolvente, opcionalmente al menos 80%, u opcionalmente al menos 90% en vol. del disolvente. Estas formulaciones de la invención se cree que son más estables químicamente que la formulación clínica actual.

Las cantidades relativas de la decitabina y compuesto de ciclodextrina variará dependiendo de la cantidad relativa de cada la decitabina y el efecto del compuesto de ciclodextrina sobre la decitabina. En general, la relación del peso de la decitabina al peso del compuesto de ciclodextrina puede estar en un intervalo entre 1:1 y 1:5000. Dentro de este intervalo, la solubilidad y / o estabilidad de la decitabina se incrementará de manera significativa cuando la relación del peso de la decitabina al peso de compuesto de ciclodextrina está en un intervalo entre la concentración a la que la decitabina no estará en solución a la concentración de ciclodextrina amorfa particular y 1:2000. Una relación peso a peso en un intervalo de 1:1 a 1:200 y más preferiblemente en un intervalo de 1:5 a 1:50 de la decitabina al compuesto de ciclodextrina se cree que son las más eficaces para incremento de la solubilidad y / o estabilidad de la decitabina. Por ejemplo, la decitabina disuelta en una solución acuosa de compuesto de ciclodextrina en una relación de entre 1:10 y 1:300 (fármaco:ciclodextrina, p:p), y una concentración final de la solución de inyección de 40 mg/ml de la decitabina se espera que incremente de manera significativa la estabilidad cuando se compara con la decitabina en solución salina normal.

Preferiblemente, si la solución acuosa que comprende la decitabina y el compuesto de ciclodextrina se va a administrar por vía parenteral, especialmente mediante la vía i. v., el compuesto de ciclodextrina estará sustancialmente libre de contaminantes pirógenos. Compuesto de ciclodextrina, preferiblemente hidroxipropil- β -ciclodextrina amorfa se puede comprar en numerosos vendedores incluyendo Janssen Pharmaceuticals bajo el nombre comercial de Encapsin. además, otras formas de ciclodextrina amorfa que tienen diferentes grados de sustitución o número de restos de glucosa están disponibles comercialmente. Un procedimiento para la producción de hidroxipropil- β -ciclodextrina se describe en Pitha et al, Patente de estados Unidos N° 4. 727.064 que se incorpora en el presente documento por referencia.

Para producir las formulaciones de acuerdo con la invención, una cantidad pesada previamente de compuesto de hidroxipropil- β -ciclodextrina, que está sustancialmente libre de pirógenos se coloca en un recipiente estéril despirogenado adecuado. Procedimientos para la despirogenación de recipientes y componentes de cierre son bien conocidos por los expertos en la técnica y están completamente descritos en la Farmacopea de Estados Unidos 23 Convención de Farmacopea de Estados Unidos, Rockville, Md. Estados Unidos). En general, la despirogenación se realiza mediante la exposición de los objetos a despirogenar a temperaturas por encima de 250°C durante un período de tiempo suficiente para incinerar completamente cualquier materia orgánica. Como se mide en Unidades de Endotoxinas Bacterianas U.S.P., la formulación contendrá no más de 10 Unidades de Endotoxinas Bacterianas por gramo de ciclodextrina amorfa. Por sustancialmente libre de pirógenos se entiende que la hidroxipropil- β -ciclodextrina contiene menos de 10 Unidades de Endotoxinas Bacterianas U.S.P. por gramo usando el procedimiento U.S.P.. Preferiblemente, la hidroxipropil- β -ciclodextrina contendrá entre 0,1 y 5 Unidades de Endotoxinas Bacterianas U.S. P. por mg, en condiciones especificadas en la Farmacopea de Estados Unidos 23.

Se añade suficiente agua estéril o tampón acuoso a la ciclodextrina amorfa sustancialmente libre de pirógenos hasta que la concentración deseada de hidroxipropil- β -ciclodextrina esté en solución. A esta solución una cantidad pesada previamente de la decitabina se añade con agitación y con reposo adicional si es necesario hasta que se disuelva.

La solución después puede filtrarse a través de un filtro estéril de 0,2 micrones en un recipiente de sujeción estéril se envasa posteriormente en viales despirogenados estériles, opcionalmente se liofilizan, y se tapan. Para los productos que se pueden almacenar durante largos períodos de tiempo, se puede añadir a la solución de análogo / derivado de citidina e hidroxipropil- β -ciclodextrina un conservante farmacéuticamente aceptable antes de la filtración, llenado, opcionalmente liofilización, y tapado o de manera alternativa, se puede añadir de manera estéril después de la filtración.

Debido a la estabilidad potenciada, la formulación de la invención se puede almacenar y transportar a temperatura ambiente, reduciendo por lo tanto de manera significativa el coste de manipulación del fármaco. Además, la formulación de la invención se puede almacenar de manera conveniente durante largo tiempo antes de

administrarse al paciente. Además, la formulación de la invención se puede diluir con fluido de infusión regular (sin enfriamiento) y administrar a un paciente a temperatura ambiente, evitando por lo tanto que provoque malestar al paciente asociado a infusión de fluido frío.

5 La decitabina se puede disolver en una solución de compuesto de ciclodextrina a diferentes concentraciones. Por ejemplo, la formulación puede opcionalmente comprender entre 0,1 y 200; entre 1 y 100; entre 1 y 50; entre 2 y 50; entre 2 y 100; entre 5 y 100; entre 10 y 100 o entre 20 y 100 mg la decitabina por ml de la solución. Los ejemplos específicos de la decitabina por solución concentraciones incluyen pero no se limitan a 2, 5, 10, 20, 27, 25, 30, 40 y 50 mg/ml.

10 La formulación farmacéutica puede además comprender un agente de acidificación añadido a la formación en una proporción de manera que la formulación tiene un pH resultante entre aproximadamente 4 y 8. El agente de acidificación puede ser un ácido orgánico. Ejemplos de ácidos orgánicos incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido fórmico, ácido benceno sulfónico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido glutámico, ácido succínico, ácido aspártico, ácido diatrizoico, y ácido acético. El agente de acidificación también puede ser un ácido inorgánico, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y ácido nítrico.

15 Se cree que la adición de un agente de acidificación a la formulación para mantener un pH relativamente neutro (por ejemplo, dentro de pH 4 - 8) facilita la fácil disolución de la decitabina en el disolvente y potencia la estabilidad a largo plazo de formulación. En solución alcalina, existe una descomposición rápida reversible de la decitabina a N-(formilamidino)-N'-β-D-2-desoxibofunossilurea, que se descompone de manera irreversible formando 1-β-D-2'-desoxiribofuranosil-3-guanilurea. La primera fase de la degradación hidrolítica implica la formación de formiato de N-amidinio-N'-(2-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)urea (AUF). La segunda fase de la degradación a una temperatura elevada implica la formación de guanidina. En solución ácida, se forman N-(formilamidino) N'-β-D-2-desoxiribofuranosilurea y algunos compuestos no identificados. En solución fuertemente ácida (a pH < 2,2) se produce 5-azacitosina. Este mantenimiento de un pH neutro puede ser ventajoso para la formulación que comprende la decitabina.

20 En una variación, el agente de acidificación es ácido ascórbico a una concentración de 0,01 - 0,2 mg/ml del disolvente, opcionalmente 0,04 - 0,1 mg/ml o 0,03 - 0,07 mg/ml del disolvente.

El pH de la formulación farmacéutica se puede ajustar para que esté entre pH 4 y pH 8, preferiblemente entre pH 5 y pH 7, y más preferiblemente entre pH 5,5 y pH 6,8.

30 La formulación farmacéutica es preferiblemente al menos 80%, 90%, 95% o más estable tras almacenamiento a 2 - 8°C durante 5, 10, 15, 24 horas, o 2, 4, 7, 14, 21, 28 o más días. La formulación farmacéutica es también preferiblemente al menos 88%, 90%, 95% o más estable tras almacenamiento a 20 - 25°C durante 5,10, 15, 24 horas, o 2, 5, 7, 14, 21, 28 o más días.

35 Opcionalmente, se pueden requerir etapas para incrementar la velocidad a la que la decitabina se solvata mediante la solución que contiene un compuesto de ciclodextrina. Los ejemplos de etapas adicionales que se pueden realizar incluyen, pero no se limitan a, calentamiento con agitación, extensión de período de solvatación, y aplicación de análogo / derivado de citidina micronizado y sus combinaciones.

40 En una variación, se aplica agitación. Ejemplos de agitación incluyen pero no se limitan a, agitación mecánica, sonicación, mezcla convencional, agitación convencional y sus combinaciones. Por ejemplo, agitación mecánica de las formulaciones se puede realizar de acuerdo con los protocolos del fabricante por homogenizador Silverson fabricado por Silverson Machines Inc., (East Longmeadow, MA).

En otra variación, se puede aplicar calor. Opcionalmente, las formulaciones se pueden calentar en un baño de agua. Preferiblemente, la temperatura de las formulaciones calentadas puede ser menor de 70°C, más preferiblemente, entre 25°C y 40°C. Como un ejemplo, la formulación se puede calentar hasta 37°C.

45 En todavía otra variación, también se puede emplear una forma micronizada de la decitabina para potenciar la cinética de solvatación. Opcionalmente, la micronización se puede realizar mediante un procedimiento de molienda. Como un ejemplo, se puede realizar micronización de acuerdo con los protocolos del fabricante mediante procedimiento de pulverización a inyección realizado por Malvem Mastersizer, Mastersizerusing an Air Jet Mill, fabricado por Micron Technology Inc. (Bolsé, ID). IncFluid Energy Aljet Inc. (Bolsé, ID Telford, PA).

50 Opcionalmente, el pH de las formulaciones farmacéuticas se puede ajustar mediante procedimientos usados de manera común. En una variación, el pH se ajusta mediante la adición de ácido, tal como ácido ascórbico, o base, tal como hidróxido de sodio. En otra variación, el pH se ajusta y se estabiliza mediante la adición de soluciones tamponadas, tales como solución de (etilendinitrilo) sal disódica de ácido tetraacético (EDTA). Como se sabe que la

decitabina es sensible al pH, el ajuste de pH de las formulaciones farmacéuticas a aproximadamente pH 7 puede incrementar la estabilidad del componente terapéutico.

Opcionalmente, para las formulaciones farmacéuticas se puede realizar la separación de la decitabina no aislada. La separación se puede realizar mediante cualquier técnica adecuada. Por ejemplo, un procedimiento de separación adecuado puede incluir uno o más de filtración, sedimentación, y centrifugación de las formulaciones farmacéuticas. El aglutinamiento que puede estar provocado por partículas no disueltas del análogo / derivado de citidina, puede llegar a ser un obstáculo para la administración de las formulaciones farmacéuticas y un peligro potencial para el paciente. La separación de la decitabina no disuelta de las formulaciones farmacéuticas puede facilitar la administración y aumento de la seguridad del producto terapéutico.

Opcionalmente, se puede realizar la esterilización de las formulaciones farmacéuticas. La esterilización se puede realizar mediante cualquier técnica adecuada. Por ejemplo, un procedimiento de esterilización adecuado puede incluir uno o más de filtración esterilizante, químico, irradiación, filtración con calor, y adición de un desinfectante químico a la formulación farmacéutica.

La formulación farmacéutica además puede opcionalmente incluir un excipiente añadido en una cantidad suficiente para potenciar la estabilidad de la composición, mantiene el producto en solución, o evitar efectos secundarios (por ejemplo, ulceración potencial, irritación vascular o extravasación) asociada a la administración de la formulación de la invención. Los ejemplos de excipientes incluyen, pero no se limitan a, manitol, sorbitol, lactosa, y dextrosa.

Opcionalmente, la decitabina se puede realizar en una forma farmacéutica oral. La formulación es preferiblemente una composición farmacéutica adaptada para la administración oral, que comprende la decitabina y un compuesto de ciclodextrina.

También opcionalmente, la decitabina se puede formular en una forma farmacéutica tópica. La formulación es preferiblemente una composición farmacéutica adaptada para administración tópica, que comprende: la decitabina y un compuesto de ciclodextrina.

Para el uso tópico las composiciones de la presente invención también se pueden preparar en formas adecuadas a aplicar a la piel, o membranas mucosas de la nariz y garganta, y puede tener la forma de cremas, pomadas, pulverizaciones líquidas o inhaladores, pastillas, o tinturas de garganta. Tales formulaciones tópicas además pueden incluir compuestos químicos tales como dimetilsulfóxido (DMSO) para facilitar la penetración en la superficie del ingrediente activo.

También opcionalmente, la decitabina se puede formular en una forma farmacéutica adecuada para la aplicación a los ojos u oídos. la decitabina o compuesto de ciclodextrina se puede presentar en forma líquida o semilíquida formulada en bases hidrófobas o hidrófilas como pomadas, cremas, lociones, pinturas o polvos.

También opcionalmente, la decitabina se puede formular en una forma farmacéutica adecuada para administración mediante inhalación. la decitabina o ciclodextrina puede estar presentes en las formulaciones líquidas o mezclada con inhaladores, pastillas, o pinturas de garganta.

De manera alternativa, la decitabina o el compuesto de ciclodextrina puede estar en forma de polvo para reconstitución en el vehículo farmacéuticamente aceptable apropiado en el momento de administración.

Cuando la decitabina o la ciclodextrina están en forma sólida, tras la disolución en líquido, preferiblemente la solución acuosa, la decitabina forma complejo con la ciclodextrina en la composición. La composición puede además comprender sal tampón que puede estabilizar el complejo de ciclodextrina.

3. Recipientes o Kits

La decitabina y / o el compuesto de ciclodextrina descrito en esta invención puede estar contenido en un recipiente estéril tal como jeringa, botellas, y viales de vidrio o ampollas de diversos tamaños y capacidades. El recipiente esterilizado puede opcionalmente contener la decitabina y / o el compuesto de ciclodextrina en una forma de polvo o cristalina, o su solución con un volumen de por ejemplo, 1 - 50 ml, 1 - 25 ml, 1 - 20 ml o 1 - 10 ml. Los recipientes esterilizados permiten mantener la esterilidad de las formulaciones farmacéuticas, facilitan transporte y almacenamiento, y permiten la administración de la formulación farmacéutica sin etapa de esterilización anterior.

La presente invención también proporciona un kit para administrar la decitabina a un huésped en necesidad de la misma, que comprende: la decitabina en una forma sólida, y un diluyente acuoso que comprende un compuesto de ciclodextrina y al menos 60% v/v de agua. En una realización, el kit comprende la decitabina y el compuesto de ciclodextrina en un sólido, preferiblemente forma de polvo, y un diluyente acuoso que comprende agua, tampón, excipiente o sus combinaciones. La mezcla de los compuestos sólidos y el diluyente preferiblemente da como resultado la formación de una formulación farmacéutica de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, el kit

puede comprender un primer recipiente que comprende la decitabina, el compuesto de ciclodextrina, y opcionalmente sal tampón (por ejemplo, fosfato potásico), en una forma sólida; y un recipiente que comprende un diluyente que comprende agua; en el que la adición de diluyente a los compuestos sólidos da como resultado la formación de una formulación farmacéutica. La mezcla de los compuestos sólidos y diluyente puede opcionalmente formar una formulación farmacéutica que comprende entre 0,1 y 200 mg del análogo / derivado de citidina por ml del diluyente, opcionalmente entre 0,1 y 100, entre 2 mg y 50 mg, 5 mg y 30 mg, entre 10 mg y 25 mg por ml del disolvente.

En una realización, el diluyente es fluido de solución inyectable o de infusión. Ejemplos de fluido de solución inyectable o infusión incluyen, pero no se limitan a, BWFI (Agua Bacteriostática para solución inyectable), SWFI (Agua Estéril para solución inyectable), D5W (Dextrosa al 5% en Agua), D10W (Dextrosa al 10% en Agua), D5LR (Dextrosa en Solución de Ringer con lactato D5 ½ S (Dextrosa al 5% en 1/4 de Solución salina intensa (5% Dextrosa e Solución inyectable de Cloruro sódico al 0,22%)), D5½S (Dextrosa al 5% en 1/2 Solución salina intensa (Dextrosa al 5% y Solución inyectable de Cloruro sódico al 0,45%)), D5NS (Dextrosa 5% en Solución Salina Normal (Dextrosa al 5% y Solución inyectable de 0,9% de Cloruro sódico)). D5R (Dextrosa 5% Solución inyectable de Ringer), D10NS (Dextrosa 10% en Solución salina normal (10% de Dextrosa e Solución inyectable 0,9% de Cloruro Sódico)). IS10W (Azúcar Invertido 10% en Solución salina (10% Azúcar Invertido en Solución inyectable de Cloruro sódico al 0,9%)), I.R (Solución inyectable de Ringer con lactato), Pr (Solución inyectable de Hidrolizado de proteína), R (Solución inyectable de Ringer). NS Cloruro sódico 0,9% (Solución salina normal), SOD CL 5 (Cloruro sódico 5% (Solución inyectable de Cloruro sódico al 5%), y Sod lac (lactato sódico, 1/6 Molar (Inyección de lactato sódico M/6)).

En otra realización, el kit comprende la decitabina en una forma sólida, preferiblemente polvo y un diluyente líquido que comprende un compuesto de ciclodextrina disuelto en un disolvente acuoso que puede comprender agua, tampón, excipiente o sus combinaciones. Mezcla del compuesto sólido y el diluyente preferiblemente da como resultado la formación o formulación farmacéutica de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, el kit puede comprender un primer recipiente que comprende la decitabina en una forma sólida; y un recipiente que comprende el diluyente líquido; en el que la adición del diluyente al compuesto sólido da como resultado la formación of una formulación farmacéutica, la mezcla de los compuestos sólidos y diluyente pueden opcionalmente formar una formulación farmacéutica que comprende entre 0,1 y 200 mg del derivado / análogo de citidina por ml del diluyente opcionalmente entre 0,1 y 100, entre 2 mg y 50 mg, 5 mg y 30 mg, entre 10 mg y 25 mg por ml del disolvente.

El kit puede además comprender una o más jeringas y / o agujas de jeringa para inyección de la formulación farmacéutica al paciente. Para la formulación de líquido viscoso, se prefieren agujas de jeringa con alta capacidad de fluidez, tales como agujas de jeringa DEPOTONE (Imprint Pharmaceuticals Ud., Reino Unido).

El kit puede opcionalmente además incluir instrucciones. Las instrucciones pueden describir cómo se deben mezclar los compuestos sólidos y el diluyente se debe mezclar para formar una formulación farmacéutica La instrucción también puede describir cómo administrar la formulación farmacéutica resultante a un paciente. Hay que observar que las instrucciones pueden opcionalmente describir los procedimientos de administración de acuerdo con la presente invención.

El diluyente y la decitabina pueden estar contenidos en recipientes separados. Los recipientes pueden estar en diferentes tamaños. Por ejemplo, el recipiente puede comprender entre 1 y 50, 1 y 25, 1 y 20 ó 1 y 10 ml del diluyente.

Las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en recipientes o kits pueden estar en una forma que es adecuada para la administración directa o puede estar en una forma concentrada que requiera dilución relativa a la que se administra al paciente. Por ejemplo, formulaciones farmacéuticas, descritas en esta invención, pueden estar en una forma que es adecuada para la administración mediante infusión.

Los procedimientos y kits descritos en el presente documento proporcionan flexibilidad, pudiéndose además potenciar o complementar la estabilidad y efecto terapéutico de las formulaciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la invención se.

4. Procedimientos de Administración

La decitabina formulada con un compuesto de ciclodextrina es adecuada para administración mediante cualquier vía, preferiblemente en la forma de una composición farmacéutica adaptada a tal vía, como se ilustra más adelante y dependen de la afección que se está tratando. Los compuestos o formulaciones son, por ejemplo, adecuados para la administración por vía oral, parenteral, tópica intraperitoneal intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposómica, mediante inhalación, por vía vaginal, intraocular, mediante administración local (por ejemplo mediante catéter o dilatador vascular permanente), subcutánea,

intraadiposa, intraarticular, o intratecal. Los compuestos y / o composiciones de acuerdo con la invención son también adecuados para administración o co-administración en formas de dosificación de liberación lenta.

5 La decitabina formulada con un compuesto de ciclodextrina puede ser para la administración o co-administración en cualquier forma farmacéutica convencional. Coadministración en el contexto de esta invención se define para significar la administración de más de un agente terapéutico en el curso de un tratamiento coordinado para lograr un resultado clínico mejorado. Tal coadministración puede también ser coextensiva, esto es, que se produce durante períodos de tiempo solapantes.

10 La decitabina se puede administrar a un huésped tal como un paciente a una dosis de 0,1 - 1000 mg/m², opcionalmente 1 - 200 mg/m², opcionalmente 1 - 150 mg/m² opcionalmente 1 - 130 mg/m², opcionalmente 1 - 75 mg/m², opcionalmente 1 - 50 mg/m², opcionalmente 1 - 40 mg/m², opcionalmente 1 - 30 mg/m², opcionalmente 1 - 20 mg/m², u opcionalmente 5 - 30 mg/m².

15 Por ejemplo, la decitabina y el compuesto de ciclodextrina se puede suministrar en forma de polvo estéril para inyección, opcionalmente conjuntamente con sal de tamponación tal como fosfato diácido de potasio y modificador de pH tal como hidróxido de sodio. Esta formulación preferiblemente se almacena a 2 - 25°C, que debe mantener el fármaco estable al menos 3 años. Esta formulación de polvo se puede reconstituir con 10 ml de agua estéril para inyección. Esta solución se puede además diluir con fluido de infusión conocido en la técnica, tal como solución inyectable de cloruro sódico al 0,9%, solución inyectable de dextrosa al 5% y solución inyectable de Ringer con lactato, preferiblemente empleando un conector Y. Se prefiere que las soluciones reconstituidas y diluidas se usen dentro de 10 - 11 horas de administración de potencia máxima.

20 En una realización preferida la decitabina formulada con un compuesto de ciclodextrina es adecuada para la administración a un paciente mediante inyección, tal como inyección subcutánea, inyección i. v en embolada, infusión i.v. continua e infusión I. V durante 1 hora. Opcionalmente el compuesto / composición de la invención es para la administración a un paciente mediante una infusión i.v. de 1 - 24 horas por día durante 3 - 5 días por ciclo de tratamiento a una dosis de 0,1 - 1000 mg/m² al día, opcionalmente a dosis de 1 - 200 mg/m² al día, opcionalmente a dosis de 1 - 150 mg/m² al día, opcionalmente a dosis de 1-100 mg/m² al día, opcionalmente a dosis de 2 - 50 mg/m² al día, opcionalmente a dosis de 10 - 30 mg/m² al día, u opcionalmente a dosis de 5 - 20 mg/m² al día.

30 Para la decitabina, la dosificación por debajo de 50 mg/m² se considera que es mucho más baja que la usada en quimioterapia convencional para cáncer. Usando una dosis baja del análogo / derivado de la decitabina la actividad de transcripción de de los genes silenciados en las células de cáncer mediante metilación aberrante se puede activar para desencadenar la señal de traducción cadena abajo, que conduce a la parada del crecimiento celular, diferenciación y apoptosis, que eventualmente da como resultado muerte de estas células cancerosas. Esta dosis baja, sin embargo, debe tener menos efecto citotóxico sistémico sobre las células normales, y de este modo tienen menos efectos secundarios sobre el paciente que se está tratando

35 La decitabina formulada con un compuesto de ciclodextrina se puede coadministrar de cualquier forma convencional con uno o más miembro seleccionado entre el grupo que comprende fluidos de infusión, compuestos terapéuticos, fluidos nutritivos, fluidos antimicrobianos, agentes de tamponación y estabilización.

40 Como se ha descrito anteriormente, la decitabina se puede formular con un compuesto de ciclodextrina en una forma líquida mediante solvatación del fármaco y compuesto de ciclodextrina en un disolvente acuoso. Las formulaciones líquidas farmacéuticas proporcionan la ventaja adicional de ser administrables directamente, Es decir, sin dilución adicional, y de este modo se puede administrar de una forma estable hasta la administración. Además, debido a que la formulación se puede mezclar fácilmente con agua o fluido de infusión/inyección, las formulaciones se pueden fácilmente y de manera rápida además diluir justo antes de la administración. Por ejemplo, las formulaciones farmacéuticas se pueden diluir con agua o fluido de infusión/inyección 180, 60, 40, 30, 20, 10, 5, 2, 1 minuto o menos antes de la administración a un paciente.

Los pacientes pueden recibir las formulaciones farmacéuticas por vía parenteral. La vía preferida de administración es mediante infusión o inyección intravenosa, o mediante inyección subcutánea. Opcionalmente, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se pueden infundir directamente, sin dilución anterior.

50 En una realización, la formulación farmacéutica que comprende la decitabina y compuesto de ciclodextrina se infunde a través de un conector, tal como un conector del sitio Y, que tiene tres brazos, cada uno de ellos conectado al tubo. Como un ejemplo, se pueden usar conectores Y de Baxter® de diversos tamaños. Un recipiente que contiene la formulación farmacéutica está unido a un tubo además de unido a un brazo del conector. Los fluidos de infusión, tales como de cloruro sódico al 0,9%, o de dextrosa al 5%, o glucosa al 5%, o de Ringer con lactato, se infunden a través de un tubo unido al otro brazo del conector de sitio Y. Los fluidos de infusión y las formulaciones farmacéuticas se mezclan en el interior del conector de sitio Y. La mezcla resultante se infunde en el

paciente a través de un tubo conectado al tercer brazo del conector de sitio Y. La ventaja de este planteamiento de administración sobre la técnica anterior es que el análogo / derivado de citidina se mezcla con fluidos de infusión antes de que entre en el cuerpo del paciente, reduciendo de este modo el tiempo en el que la descomposición del análogo / derivado de citidina se produce debido al contacto con agua. Por ejemplo, el análogo / derivado de citidina se mezcla menos de 10, 5, 2 ó 1 minutos antes de que entre en el cuerpo del paciente.

Los pacientes se pueden infundir con las formulaciones farmacéuticas durante 1, 2, 3, 4, 5 o más horas, como un resultado de la estabilidad potenciada de las formulaciones. Períodos prolongados de infusión permiten programas flexibles de administración de formulaciones terapéuticas.

De manera alternativa o además, la velocidad y volumen de la infusión se puede regular de acuerdo con las necesidades del paciente. La regulación de la infusión de las formulaciones farmacéuticas se puede realizar de acuerdo con protocolos existentes.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden infundir conjuntamente en cualquier forma convencional con uno o más miembros seleccionados entre el grupo que comprende fluidos de infusión, compuestos terapéuticos, fluidos nutrientes, fluidos antimicrobianos, agentes de tamponación y estabilizantes. Opcionalmente, los componentes terapéuticos que incluyen, pero no se limitan a, agentes antineoplásicos, agentes alquilantes, agentes que son miembros de la superfamilia de los retinoides, agentes antibióticos, agentes hormonales, agentes derivados de plantas, agentes biológicos, interleucinas, interferones, citocinas, agentes de inmunomodulación, y anticuerpos monoclonales, se pueden infundir conjuntamente con las formulaciones de la invención.

Infusión conjunta en el contexto de esta invención se define para significar infusión de más de un agente terapéutico en un curso de tratamiento coordinado para lograr un resultado clínico mejorado. Tal infusión conjunta se puede superponer de manera simultánea, o secuencial. En un ejemplo particular, infusión conjunta de las formulaciones farmacéuticas y fluidos de infusión se puede realizar mediante un conector de tipo Y.

En seres humanos, la decitabina mostró una fase de distribución con una semivida de 7 minutos y una semivida terminal del orden de 10 - 35 minutos como se mide por bioensayo. El volumen de distribución es aproximadamente 4,6 l/kg. La corta semivida en plasma se debe a una rápida inactivación de la decitabina por desaminación por la citidina deaminasa de hígado. La eliminación en seres humanos es alta, del orden de 126 ml/min/kg. El área promedio bajo la curva en plasma en un total de 5 pacientes era 408 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{l}$ con una concentración en plasma máxima de 2,01 μM . En pacientes las concentraciones de la decitabina eran aproximadamente 0,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (2 μM) cuando se administró a 100 mg/m^2 como una infusión de 3 horas. Durante un tiempo de infusión más largo (hasta 40 horas) la concentración en plasma era aproximadamente 0,1 a 0,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Con tiempos de infusión de 40 - 60 horas, a una velocidad de infusión de 1 $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$, se lograron concentraciones en plasma de 0,43 - 0,76 $\mu\text{g}/\text{ml}$. La concentración en plasma de estado fijo a una velocidad de infusión de 1 $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$ se estima que es 0,2 - 0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$. La semivida después de suspender la infusión es 12 - 20 min. La concentración en plasma de estado fijo de la decitabina se estimó que era 0,31 - 0,39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ durante una infusión de 6 horas de 100 mg/m^2 . El intervalo de concentraciones durante una infusión de 600- mg/m^2 era 0,4 - 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$. La penetración de la decitabina en el fluido cefalorráquideo en hombre alcanza 14 - 21% de la concentración en plasma al final de una infusión intravenosa de 36 horas. La excreción urinaria de la decitabina inalterada es baja, variando entre menos de 0,01% y 0,9% de la dosis total, y no existe relación entre excreción y dosis o niveles de fármaco en plasma. Los altos valores de eliminación y una excreción urinaria total de menos de 1% de la dosis administrada sugiere que la decitabina se elimina rápidamente y en gran cantidad mediante procesos metabólicos.

Debido a su estabilidad aumentada en comparación con las formulaciones clínicas actuales de la decitabina la formulación de la invención que comprende un compuesto de ciclodextrina puede disfrutar de una vida útil mayor cuando se almacena y obvia los problemas asociados al uso clínico de la decitabina o azactidina. Por ejemplo, la decitabina se puede suministrar en forma de polvo liofilizado con un compuesto de ciclodextrina, opcionalmente con ácido (por ejemplo, ácido ascórbico), álcali (hidróxido de sodio), o sal tampón (fosfato diácido de potasio monobásico). El polvo liofilizado se puede reconstituir con agua estéril para inyección por ejemplo, i. v., i. p., i. m., o subcutánea. Opcionalmente, el polvo se puede reconstituir con disolvente acuoso que comprende un disolvente miscible en agua tal como glicerina, proplenglicol, etanol y PEG. La solución resultante se puede administrar directamente al paciente, o diluirse además con fluido de infusión, tal como Cloruro sódico al 0,9%; Dextrosa al 5%; Glucosa al 5%; y fluido de infusión de Ringer con lactato.

Las formulaciones de la invención se pueden almacenar en condiciones ambientales o en un ambiente controlado a 2 - 25°C (32 - 77°F). Además, debido a la formación de complejo y estabilidad química aumentada, las formulaciones de la invención pueden ser más resistentes a desaminación enzimática y degradación hidrolítica, y tendrá una mayor semivida en plasma comparada con la formulación clínica actual de la decitabina.

Además, debido a su estabilidad química aumentada, las formulaciones de la invención tendrán una mayor semivida en plasma comparada con la formulación clínica actual de la decitabina. De este modo, la decitabina se

puede administrar al paciente a una dosis menor y / o menos frecuentemente que la decitabina. 5. Indicaciones para las Formulaciones farmacéuticas y Terapia de Combinación.

Las formulaciones de la invención descritas en el presente documento tienen muchos usos terapéuticos y profilácticos. En una realización preferida, la decitabina formulada con un compuesto de ciclodextrina son para uso en el tratamiento de una amplia diversidad de enfermedades que son sensibles al tratamiento con un análogo / derivado de citidina, tal como la decitabina o azacitidina. Las indicaciones preferibles que se pueden tratar usando formulaciones de la invención incluyen las que implican proliferación de células no deseable o descontrolada. Tales indicaciones incluyen tumores benignos, diversos tipos de cánceres tales como tumores primarios y metástasis de tumor, reestenosis (por ejemplo, lesiones coronarias, carótidas, y cerebrales), trastornos hematológicos, estimulación anormal de células endoteliales (aterosclerosis), lesiones en el tejido corporal debidos a cirugía, cicatrización de heridas anormal, angiogénesis anormal, enfermedades que producen fibrosis de tejido, trastornos de locomoción repetitivos, trastornos de tejidos que no están altamente vascularizados y respuestas proliferativas asociadas a trasplantes de órganos.

En general, las células en un tumor benigno mantienen sus características diferenciadas y no se dividen de una manera completamente incontralada. Un tumor benigno usualmente está localizado y no es metastático. Los tumores benignos de tipo específico que se pueden tratar usando la presente invención incluyen hemangiomas, adenoma hepatocelular, hemangioma cavernoso, hiperplasia focal modular, neuromas acústicos, neurofibroma, adenoma del conducto biliar, cistanoma del conducto biliar, fibroma, lipomas, leiomiomas, mesoteliomas, teratomas, mixomas, hiperplasia nodular regenerativa, tracomas y granulomas piogénicos.

En un tumor maligno las células llegan a ser indiferenciadas, no responden a las señales de control de crecimiento del cuerpo, y se multiplican de una manera incontrolada. El tumor maligno es invasivo y capaz de extenderse hasta sitios distantes (se metastatiza). Los tumores malignos en general se dividen en dos categorías: primario y secundario. Los tumores primarios aparecen directamente en el tejido en el que se encuentran. Un tumor secundario, o metástasis, es un tumor que se origina en otra parte en el cuerpo pero que se extiende ahora hasta un órgano distante. Las vías comunes para metástasis son crecimiento directo en estructuras adyacentes, propagación a través de los sistemas vascular o linfático, y que deja huella a lo largo de los planos del tejido y espacios del cuerpo (fluido peritoneal, fluido cefalorráquideo, etc.)

Los tipos específicos de cánceres de tumores malignos, o bien primario o secundario, que se pueden tratar usando esta invención incluyen cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de hueso, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de cerebro, cáncer de laringe, vesícula biliar, páncreas, recto, paratiroide, tiroide, adrenal, tejido neural, cabeza y cuello, colon, estómago, bronquios, riñón, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas tanto de tipo ulcerante como papilar, carcinoma metastático de piel metastático, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de células veticumum, mieloma, tumor de células gigantes, tumor de células pequeñas, piedras biliares, insulinooma, tumor de cerebro primario, tumores linfocíticos y granulocíticos agudos y crónicos, tumor de células velludas, adenoma, hiperplasia, carcinoma medular, feocromocitoma, neuromas mucosales, ganglionemomas intestinales, tumor del nervio corneal hiperplásico, tumor de hábito marfanoide, tumor de Wilm, seminoma, tumor de ovarios, leiomiomas, displasia cervical y carcinoma in situ, neuroblastoma, retinoblastoma, sarcoma de tejido blando, carcinoide maligno, lesión cutánea tópica, micosis fungoide, rabdomiosarcoma, sarcoma de Kaposi, sarcoma osteogénico y otros, hipercalcemia maligna, tumor de células renales, policitemia vera, adenocarcinoma, glioblastoma multiforma, leucemias, linfomas, melanomas malignos, carcinomas epidermoides, y otros carcinomas y sarcomas.

Los trastornos hematológicos incluyen crecimiento anormal de células sanguíneas que pueden conducir a cambios displásicos en células sanguíneas y malignidades hematológicas tales como diversas leucemias. Ejemplos de trastornos hematológicos incluyen pero no se limitan a leucemia mielóide aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, los síndromes mielodisplásicos, y anemia de células falciformes.

En algunas realizaciones, las formulaciones de la invención son para uso en el tratamiento de trastornos sanguíneos, que incluyen trastornos sanguíneos hereditarios y / o trastornos en los que la hemoglobina es defectuosa, por ejemplo, anemia de células falciformes. En algunas realizaciones, las formulaciones de la invención se pueden usar para tratar cáncer, incluyendo leucemia, pre-leucemia, y otros cánceres relacionados estrechamente con el hueso, por ejemplo, síndrome mielodisplásico (MDS), así como cáncer de pulmón, por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCL) NSCL puede incluir carcinoma epidermoide o escamoso, adenocarcinoma, y carcinoma de células grandes, MDS puede incluir anemia refractaria, anemia refractaria con sideroblastos anillados, anemia refractaria con exceso de blastos, anemia refractaria con exceso de blastos en la transformación, y leucemia mielomonocítica crónica.

La presente invención, proporciona composiciones farmacéuticas, y kits para uso en el tratamiento de sujetos animales, El término "sujeto animal" como se usa en el presente documento incluye seres humanos así como otros

mamíferos. El término "tratar" como se usa en el presente documento incluye el logro de un beneficio terapéutico y / o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Por ejemplo, en paciente con anemia de células falciformes, beneficio terapéutico incluye erradicación o mejora de la anemia de células falciformes subyacente. También, un beneficio terapéutico se logra con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados al trastorno subyacente de manera que se observa una mejora en el paciente, no resistiendo el hecho que el paciente pueda estar todavía afectado con el trastorno subyacente. Por ejemplo, las formulaciones de la invención proporcionan beneficio terapéutico no solamente cuando la anemia de células falciformes se erradica, pero también cuando se observa una mejora en el paciente con respecto a otros trastornos o malestares que acompañan la anemia de células falciformes, como síndrome de manos y pies, fatiga, y o la gravedad o duración del dolor experimentado durante una crisis (episodio doloroso). De manera similar, las formulaciones de la invención pueden proporcionar beneficio terapéutico en la mejora de los síntomas asociados a cánceres, por ejemplo, MDS o NSCr, que incluye anemia, magulladuras, infecciones persistentes, el tamaño de un tumor de pulmón, y similares.

Para beneficio profiláctico, las formulaciones de la invención se pueden administrar a un paciente con riesgo de desarrollar un cáncer o trastorno sanguíneo, o a un paciente que presenta uno o más de los síntomas fisiológicos de tal afección, incluso aunque no se pueda haber realizado una diagnosis de la afección.

Si es necesario o deseable, la formulación de la invención puede ser para administración en combinación con otros agentes terapéuticos. La elección de agentes terapéuticos que se pueden administrar conjuntamente con los compuestos y composiciones de la invención dependerán, en parte, de la afección que se está tratando,

Ejemplos del agente terapéutico diferente de la decitabina incluye, pero no se limita a, agentes alquilantes, agentes antibióticos, agentes antimetabólicos, agentes hormonales, agentes derivados de plantas, y agentes biológicos.

Ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a, biscloroetilaminas (mostazas de nitrógeno, por ejemplo, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, mecloretamina, melfalan, mostaza de uracilo), aziridinas (por ejemplo, tiotepa), sulfonatos de alquil alcoxa (por ejemplo, busafan), nitrosoureas (por ejemplo, canustina, lomustina, estreptozocina), agentes alquilantes no clásicos (altretamina, dacarbazina, y procarbazona), compuestos de platino (carboplatino y cisplatino).

Ejemplos de agentes antibióticos incluyen, pero no se limitan a, antraciclinas (por ejemplo, doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina y antracenediona), mitomicina C, bleomicina, dactinomicina, plicaticina.

Ejemplos de agentes antimetabólicos incluyen, pero no se limitan a, fluorouracilo (5-FU), floxuridina (5-FUdR), metotrexato, leucovorina, hidroxiaurea, thioguanina (6-TG), mercaptopurina (6-M P) citarabina, pentostatina, fludarabina fosfato, cladribina (2-CDA), asparaginasa, mesilato de imatinib (o GLEEVEC®), y gemcitabina.

Ejemplos de tales agentes hormonales son estrógenos sintéticos (por ejemplo, dietilstibestrol), antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, fluoximesterol y raloxifeno), antiandrógenos (bicalutamida, milutamida, flutamida), inhibidores de aromatasas (por ejemplo, aminoglutetimida, anastrozol y tetrazol), cetozonazol, acetato de goserelin, leuprolida, acetato de megestrol y mifepristona.

Ejemplos de agentes derivados de plantas incluyen, pero no se limitan a, camptotecinas (20(S)-camptotecin, 9-nitro-20(S)-camptotecina, 9 amino-20(S)-camptotecina, irotecan, CPT-11), alcaloides de la vinca (por ejemplo, vincristina, vinblastina, vindesina, vinzolidina y vinorelbina), podoflotoxinas (por ejemplo, etopósido (VP-16) y tenipósido (VM-26)), y taxanos (por ejemplo, paclitaxel y docetaxel).

Ejemplos de agentes biológicos incluyen, pero no se limitan a, proteínas inmunomoduladoras tales como citocinas, anticuerpos monoclonales contra antígenos de tumor, genes supresores de tumor, y vacunas de cáncer. Ejemplos de interleucinas que se pueden usar junto con CPT incluyen, pero no se limitan a, interleucina 2 (IL-2), y interleucina 4 (IL-4), interleucina 12 (IL-12). Ejemplos de interferones que se pueden usar junto con CPT incluyen, pero no se limitan a, interferón a, interferón b (interferón de fibroblastos) e interferón g (interferón de fibroblastos)

Ejemplos de tales citocinas incluyen, pero no se limitan a eritropoyetina (eritropoyetina a), granulocito-CSF (filgrastina), y granulocito, macrófago-CSF (sargramostim). Otros agentes de inmunomodulación diferentes de citocinas incluyen, pero no se limitan a bacilo Calmette-Guerin, lovamisol, y octreotida.

Ejemplo de anticuerpos monoclonales contra antígenos de tumor que se pueden usar junto con CPT incluyen, pero no se limitan a, HERCEPTIN® (Trastuzumab), RITUXAN® (Rituximab), MYLOTARG® (gemtuzumab ozogamicina), CAMPATH® (alemtuzumab), ZEVALIN® (ibritumomab yuxetan), PANOREX® (edrecolomab), BEXXAR® (tositumomab), ERBITUX® (cetuximab), y AVASTIN® (bevacizumab).

Ejemplos de los genes supresores de tumor incluyen, pero no se limitan a, DPC-4, NF-J, NF-2, RB, p53, WTI, BRCA1 y BRCA2.

Ejemplo de vacunas de cáncer incluyen, pero no se limitan a gangliósidos (GM2), antígeno específico de la próstata (PSA), α -fetoproteína (AFP), antígeno carcinoembrionario (CEA) (producido por cánceres de colon y otros adenocarcinomas, por ejemplo, cáncer de mama, pulmón, gástrico, y páncreas), melanoma asociado a antígenos (MART-1 gp100, MAGE 1,3 tirosinasa), fragmentos de papilomavirus E6 y E7, células enteras o porciones/lisados de células de tumor alogénicos.

Se puede usar un adyuvante para aumentar la respuesta inmune a TAA. Ejemplos de adyuvantes incluyen, pero no se limitan a, bacilo Calmette-Guerin (BCG), endotoxina lipopolisacáridos, hemocianina de lapa californiana (GKLH), interleucina-2 (IL-2), factor estimulador de la colonia de granulocitos - macrófagos (GM-CSF) y citoxan, un agente quimioterapéutico que se cree que reduce la supresión inducida por cuando se administra en dosis bajas.

La presente invención también se refiere a una formulación farmacéutica de acuerdo con la invención para uso en el tratamiento de angiogénesis no deseada o no controlada. Uno o más de agentes antiangiogénesis también se puede usar en combinación con la formulación de la invención.

Ejemplos de agentes de antiangiogénesis incluyen, pero no se limitan a, ácido retinoide y sus derivados 2-metoxiestradiol proteína ANGIOSTATIN™, proteína ENDOSTATIN™, suramina, escualamina, inhibidor de tejido de la metaloproteinasa I inhibidor de tejido de la metaloproteinasa -2, inhibidor 1 del activador de plasminógeno inhibidor 2 del del activador de plasminógeno, inhibidor derivado de cartílago, paclitaxel, factor 4 de plaquetas, sulfato de protamina (clupeína), derivados de quitina sulfatados (preparados a partir de concha de cangrejo reina), complejo de peptidoglicano polisacárido sulfatado (sp-pg), estaurosporina, moduladores de metabolismo de matriz, que incluyen por ejemplo, análogos de prolina ((ácido l-azotidina-2-carboxílico (LACA.), cishidroxiprolina, d, 1-3,4-deshidroprolina, tiaprolina], α , α -dipiridil, beta,- fumarato de aminopropionitrilo, 4-propil-5-(4-piridinil)-2(3h)-oxazolona; metotrexato, mitoxantrona, heparina, interferones, 2 macroglobulin-suero, chimp-3, quimostatina, beta.-ciclodextrina tetradecasulfato, eponemicina; fumagilina, tiomalato sódico de oro, d-penicilamina (COPT), beta.-1-anticolagenasa- suero, alfa-2-antiplasmina, bisantreno, lobenzarit disódico, ácido n-(2-carboxifenil-4-cloroantronílico disodio o "CCA", talidomida; esteroide angostático, inhibidores de cargboxinaminimidazol; inhibidores de metaloproteinasa tales como BB94. Otros agentes antiangiogénesis incluyen anticuerpos, tales como anticuerpos monoclonales contra estos factores de crecimiento angiogénicos: bFGF, aFGP, FGF-5, isoformas VEGF, VEGF-C, HGF/SF y Ang-1/Ang-2.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar detalles de la invención, sin ser limitantes por lo tanto de ninguna manera. Como se describe en los ejemplos más adelante, el uso de ciclodextrinas como excipientes en una solución acuosa puede incrementar de manera significativa la solubilidad y / o estabilidad de un análogo o derivado de citidina tal como la decitabina y 5-azacitidina.

1. Solubilidad de La decitabina en soluciones de Ciclodextrina

Soluciones acuosas de ciclodextrina a pH 6,7 – 7,2 se prepararon mediante disolución de 4 partes de ciclodextrinas (hidroxipropil α -ciclodextrina (HPACO), hidroxipropil β -ciclodextrina (HPBCD), β -ciclodextrina (BCD), hidroxipropil γ -ciclodextrina (HPBCD), o CAPTISOL) en 6 partes de tampón fosfato de potasio (50 mM KH_2PO_4 , pH 7,0), soluciones resultantes de 40% de p/p de ciclodextrinas. La docitabina sólida (SuperGen, Inc., Dublin, CA) se añadió a la solución acuosa de ciclodextrina y se mezcló a temperatura ambiente (20 - 25 °C). La Tabla 1 muestra la solubilidad de la decitabina en cada una de las soluciones de ciclodextrina en comparación con la del tampón fosfato de potasio (pH 7,0).

Como se muestra en la **Tabla 1**, β -ciclodextrinas tales como HPBCD y Captisol son más eficaces en la potenciación de la solubilidad de la decitabina en soluciones acuosas que α -, o γ ciclodextrinas (tales como HPACO y HPGCO). El incremento de solubilidad se debe traducir en menos volumen requerido clínicamente haría más práctica la dosificación para la administración subcutánea de fármaco de la decitabina,

Tabla 1

	KPi (pH 7,0)	40% de HPBCD (p/p, pH 7,2)	40% de Captisol (p/p, pH 6,7)	40% de HPGCO (p/p, pH 7,0)	40% de HPACD (p/p, pH 7,0)
Solubilidad (mg/ml)	18	44	42	22	18

2. Estabilidad de La decitabina in Ciclodextrina Soluciones

5 Se determinó la estabilidad química de la decitabina en las soluciones de ciclodextrina y en el tampón fosfato como se ha preparado anteriormente. La concentración de la decitabina inicial para todas las soluciones era 17 - 18 mg/ml al comienzo del experimento a 2 - 8°C; 9 - 10 mg/ml al comienzo del experimento a 25°C. Se ensayó la potencia de la decitabina mediante un procedimiento HPLC, y se expresó como porcentaje de áreas máximas a 220 nm.

10 La **Figura 1** y 2 muestra que el uso de ciclodextrinas como excipientes en una solución acuosa puede mejorar notablemente la estabilidad de la decitabina en la solución tanto a 2 - 8°C como 25°C, respectivamente. El efecto de estabilización de ciclodextrinas sobre la decitabina en soluciones acuosas es más evidente cuando las β -ciclodextrinas tales como HPBCD y Captisol se usan, comparadas con α -, o γ -ciclodextrinas (HPACO y HPGCO). Este efecto de estabilización también depende de la concentración, como se muestra en la **Figura 3**.

15 Sin vincularse a la teoría o mecanismos de acción, los inventores creen que tanto la potenciación de la solubilidad como la mejora de la estabilidad de la decitabina en soluciones acuosas que contienen ciclodextrinas se debe a la formación de complejo entre moléculas de la decitabina y ciclodextrina, y que β -ciclodextrinas forman un complejo más fuerte, reversible con la decitabina que α -, o γ -ciclodextrinas.

20 El estudio de espectroscopía UV de la decitabina en soluciones acuosas que contienen ciclodextrina se llevó a cabo para demostrar la formación de complejo entre la decitabina y β -ciclodextrinas. Cada uno de los espectros se midió a 0,01 - 0,02 mg/ml de la decitabina a temperatura ambiente, después de ensayo en blanco con la misma solución desprovista de la decitabina. Se normalizaron todos los espectros a 69 μ M de la decitabina, asumiendo que el coeficiente de extinción de la decitabina en el extremo entre 243 nm y 246 nm es el mismo ($7000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). **Figura 4** muestran los cambios del espectro UV de la decitabina cuando están presentes β -ciclodextrinas (**Figura 4**), sugiere fuertemente la formación de complejo entre la decitabina y β -ciclodextrinas.

25 El grado de cambios del espectro UV de la decitabina en soluciones de ciclodextrina también se muestra que depende de la concentración (**Figura 5**). Cada uno de los espectros se midió a 0,01 mg/ml de la decitabina a temperatura ambiente, después de ensayo en blanco con la misma solución desprovista de la decitabina. Se normalizaron todos los espectros hasta 47 μ M de la decitabina, asumiendo el coeficiente de extinción de la decitabina en el extremo entre 243 nm y 246 nm es el mismo ($7000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). Basándose en la absorbancia a 262 nm derivada de cada uno de los espectros mostrados en la **Figura 5** y la concentración de HPBCD correspondiente, la constante de formación de complejo K_f para el complejo la decitabina-HPBCD se puede calcular basándose en la siguiente ecuación (1), asumiendo que la estequiometría de complejo la decitabina/HPBCD es 1:1:

$$1/\Delta A = 1/(\Delta A_0 * K_f * [\text{HPBCD}]) + 1/\Delta A_0 \quad (1)$$

35 Aquí, ΔA_0 es la diferencia en absorbancia a 262 nm entre la decitabina libre y que la acomplejada, y ΔA es la diferencia en absorbancia a 262 nm entre la decitabina-HPBCD y la decitabina-KPi a la $[\text{HPBCD}]$ específica (concentración HPBCD). La **Figura 6** muestra la representación gráfica de $1/\Delta A$ frente a $1/[\text{HPBCD}]$. En la representación gráfica ΔA es la diferencia en absorbancia a 262 nm entre la decitabina-HPBCD y la decitabina-KPi en cada concentración específica de HPBCD ($[\text{HP- 15 BCD}]$). La línea es un ajuste de mínimos cuadrados usando la ecuación (1). A partir de la curva de ajuste, el K_f para la formación de complejo la decitabina-HPBCD se calcula que está en 23 M^{-1} .

Los efectos de las α -, o γ -ciclodextrinas sobre tanto la solubilidad como la estabilidad de la decitabina eran menos notable cuando se compara con las β -ciclodextrinas tales como HPBCD y CAPTISOL, probablemente debido a la

5 formación de complejos menos estables entre α -, o γ -ciclodextrinas y las moléculas de la decitabina. La interacción entre la decitabina y ciclodextrinas se cree que es no covalentemente reversible. En condiciones de dosificación clínica de fármaco normales para la decitabina, y basándose en la K_f (23 M^{-1}) calculada para la decitabina-HPBCD, se espera que la mayoría de la decitabina debe estar disociada de su complejo con HPBCD una vez que se infunde en pacientes, y no se formará ninguna entidad nueva de fármaco.

10 Los resultados anteriores demuestran que el uso de ciclodextrinas como excipientes en una solución acuosa puede incrementar la solubilidad de la decitabina en la solución hasta más de dos veces, y también mejora de manera notable la estabilidad de la decitabina en la solución. Las ciclodextrinas como excipientes para fármaco de la decitabina se pueden aplicar durante la fabricación del producto fármaco, o usarse en una solución inyectable para solubilizar el polvo de la decitabina liofilizado justo antes de la administración. La administración de la formulación de la decitabina con ciclodextrinas como excipientes a un paciente se puede llevar a cabo mediante todos los procedimientos de administración de fármaco, kits, cartuchos, y recipientes. La gran mejora de la solubilidad y estabilidad de la decitabina en soluciones acuosas que contienen ciclodextrina minimizaría o eliminaría mucha inconveniencia importante tanto en tanto fabricación como en la aplicación clínica del producto fármaco actual de la decitabina.

3. Ejemplo comparativo: Solubilidad en Soluciones de Ciclodextrina

20 Se prepararon soluciones acuosas de ciclodextrina a pH 6,7 - 7,2 disolviendo 4 partes de ciclodextrinas (hidroxipropil α -ciclodextrina (HPACD), hidroxipropil β - ciclodextrina (HPBCD), hidroxipropil γ -ciclodextrina (HPGCD), o CAPTISOL) en 6 partes de tampón fosfato potásico (KH_2PO_4 50mM pH 7,0), dando por resultado soluciones resultantes de 40% p/p de ciclodextrinas. 5-azacitidina sólida (Sigma-Aldrich) se añadió a la solución acuosa de ciclodextrina y se mezcló a temperatura ambiente (20 - 25°C). La **Tabla 2** indica la solubilidad de 5-azacitidina en cada una de las soluciones de ciclodextrina en comparación con la tampón fosfato de potasio (pH 7,0).

25 Como se muestra en la Tabla 2, el uso de ciclodextrinas como excipientes en una solución acuosa puede incrementar la solubilidad de la 5-azacitidina en la solución de β -ciclodextrinas de manera que HPBCD y Captisol son más eficaces en la potenciación de la solubilidad de 5- azacitidina en soluciones acuosas que α -, o γ -ciclodextrinas (tal como HPBCD y HPGCO). El incremento de solubilidad se puede traducir en menos volumen requerido clínicamente para la dosificación.

Tabla 2

	KPi (pH 7,0)	40% de HPBCD (p/p, pH 7,2)	40% de Captisol (p/p, pH 6,7)	40% de HPGCD (p/p, pH 7,0)	40% de HPACD (p/p, pH 7,0)
Solubilidad (mg/ml)	19	26	28	22	20

30 Se puede apreciar por los expertos en la técnica que se pueden realizar muchos cambios o modificaciones a la presente invención sin salirse del espíritu o alcance de las reivindicaciones anexas y tales cambios y modificaciones están contemplados dentro del alcance de la presente invención.

35

40

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, que comprende:
 decitabina y un compuesto de ciclodextrina solvatada en un disolvente acuoso que comprende al menos 60% v/v de agua.
- 5 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la decitabina está en la forma de sal farmacéuticamente aceptable.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en la que la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona entre el grupo que consta de ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico.
- 10 4. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en la que la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona entre el grupo que consta de ácido alifático, cicloalifático, aromático, arilalifático, heterocíclico, carboxílico, fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, maleico, embónico, metanosulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxisulfónico, pantoténico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, mesílico, ciclohexilaminosulfónico, esteárico, algénico, β -hidroxibutírico, malónico, galáctico, galacturónico, ácido L-Láctico, acético, (+)-L-tartárico, cítrico, butírico, hexanoico, L-aspártico, L-glutámico, succínico, EDTA, maleico, ácido metanosulfónico, HBr, HF, HI, nítrico, nitroso, sulfúrico, sulfuroso, fosforoso, perclórico, clórico, cloroso, ácido carboxílico, ácido sulfónico, ácido ascórbico, carbónico, fumárico, ácido etanosulfónico, 2-hidroxisulfónico, y toluenosulfónico.
- 15 5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el compuesto de ciclodextrina es amorfo o cristalino.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el compuesto de ciclodextrina es un compuesto de α -, β - o γ - ciclodextrina amorfo.
- 20 7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el compuesto de ciclodextrina es un compuesto de ciclodextrina alquilado o hidroxialquilado.
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el compuesto de ciclodextrina se selecciona entre el grupo que consta de derivados hidroxipropilo, hidroxietilo, glucosilo, maltosilo y maltotriosilo de β -ciclodextrina, carboxiamidometil- β -ciclodextrina, carboximetil- β -ciclodextrina, hioroxipropil- β -ciclodextrina y dietilamino- β -ciclodextrina.
- 25 9. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el compuesto de ciclodextrina es un derivado sulfoalquil éter de ciclodextrina.
10. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el compuesto de ciclodextrina se selecciona entre el grupo que consta de sal sódica de sulfobutil éter de β -ciclodextrina mono-, tetra y hepta-sustituida.
- 30 11. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el compuesto de ciclodextrina es sal sódica de 7 sulfobutil éter de β -ciclodextrina o CAPTISOL.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la cantidad de la decitabina en la composición farmacéutica está entre 0,1 y 200 mg por ml de disolvente.
- 35 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la cantidad de la decitabina en la composición farmacéutica está entre 2 y 50 mg por ml de disolvente
14. La composición de la reivindicación 1, en la que la relación de peso de la decitabina al compuesto de ciclodextrina está en un intervalo entre 1:1 y 1:5000.
- 40 15. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la relación de peso de la decitabina al compuesto de ciclodextrina está en el intervalo entre 1:1 y 1:200.
16. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la relación de peso de la decitabina al compuesto de ciclodextrina está en un intervalo entre 1:5 y 1:50.
17. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el disolvente acuoso comprende al menos 90% de agua.
- 45 18. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el disolvente acuoso comprende al menos 98% de agua.

19. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el disolvente acuoso además comprende proplenglicol glicerina, polietilenglicol, o una combinación de los mismos.
20. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende además un agente de acidificación añadido a la composición en una proporción tal que la composición tiene un pH resultante entre aproximadamente 4 y 8.
- 5 21. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, en la que el agente de acidificación es un ácido orgánico.
22. La composición farmacéutica de la reivindicación 21, en la que el ácido orgánico se selecciona entre el grupo que consta de ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido fórmico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido glutámico, ácido succínico, ácido aspártico, ácido diatrizoico, y ácido acético.
- 10 23. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, en la que el agente es un ácido inorgánico.
24. La composición farmacéutica de la reivindicación 23, en la que el ácido inorgánico se selecciona entre el grupo que consta de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y ácido nítrico.
25. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, en la que el agente de acidificación es ácido ascórbico a una concentración de 0,01 - 0,2 mg/ml del disolvente
- 15 26. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende además un excipiente seleccionado entre el grupo que consta de sorbitol, lactosa, y dextrosa.
27. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, siendo la composición al menos 80% estable tras almacenamiento a 2 - 8°C durante 5, 10, 15, 24, horas, o 2, 4, 7, 14, 21, 28, o más días
- 20 28. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, siendo la composición farmacéutica al menos 95% estable tras almacenamiento a 2 - 8°C durante 5, 10, 15, 24 horas, o 2, 4, 7, 14, 21, 28 o más días.
29. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, siendo la composición al menos 80% estable tras almacenamiento a 20-25°C durante 5, 10, 15, 24 o 2, 5, 14, 21, 28 o más días.
30. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, siendo la composición farmacéutica al menos 95% estable tras almacenamiento a 20 - 25°C durante 5, 10, 15, 24 horas, o 2, 5, 7, 14, 21, 28 o más días.
- 25 31. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de la reivindicación 1, comprendiendo dicho procedimiento:
- disolver la decitabina y un compuesto de ciclodextrina en un disolvente acuoso que comprende al menos 60% v/v de agua,
- 30 32. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 31, en el que el disolvente acuoso además comprende una sal tampón
33. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 32, siendo la sal tampón fosfato potásico.
34. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 31, que además comprende: la adición de un agente de acidificación a la solución que contiene la decitabina y el disolvente de manera que el pH de la solución resultante esté entre pH 4 y pH 8.
- 35 35. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 31, que además comprende: la adición de un agente de acidificación a la solución que contiene la decitabina y de manera que el pH de la solución resultante está entre pH 5,5 y pH 6,8.
36. Un recipiente esterilizado que comprende la composición farmacéutica de la reivindicación 1.
37. El recipiente de la reivindicación 36, siendo el recipiente un vial, jeringa, o ampolla.
- 40 38. El recipiente de la reivindicación 36, conteniendo el recipiente entre 1 y 50 ml de la composición farmacéutica.
39. Un kit que comprende la decitabina en una forma sólida y un diluyente acuoso que comprende un compuesto de ciclodextrina y al menos 60% v/v de agua.
40. El kit de la reivindicación 39, en el que la decitabina está contenida en un primer recipiente en el kit y el diluyente acuoso está contenido en un segundo recipiente en el kit.

- 41.** Un kit que comprende:
- un primer recipiente que contiene decitabina y un compuesto de ciclodextrina; y
- un segundo recipiente que contiene un diluyente acuoso que comprende al menos 60% agua .
- 42.** Kit de la reivindicación 41, comprendiendo el diluyente acuoso además sal tampón.
- 5 **43.** Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad seleccionada entre el grupo que consta de tumores benignos, cáncer, trastornos hematológicos, aterosclerosis, lesiones del tejido corporal debidas a cirugía, cicatrización de heridas anormal, angiogénesis anormal, produciéndose fibrosis de tejido, trastornos de locomoción repetitivos, trastornos de tejidos que no están altamente vascularizados y respuestas proliferativas asociadas a trasplantes de órganos.
- 10 **44.** Uso de acuerdo con la reivindicación 43, que contiene la composición farmacéutica para administración por vía oral, parenteral, tópica, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposómica, mediante inhalación, por vía vaginal, intraocular, mediante administración local, subcutánea, intraadiposa, intraarticular, o intratecal.
- 15 **45.** Uso de acuerdo con la reivindicación 43, siendo la composición farmacéutica para administración por vía intravenosa, intramuscular, o subcutánea.
- 46.** Uso de acuerdo con la reivindicación 43, la composición farmacéutica además se diluye con un diluyente acuoso antes de la administración al paciente.
- 47.** Uso para la reivindicación 46, siendo el diluyente acuoso infusión y la composición farmacéutica diluida para infusión intravenosa.
- 20 **48.** Uso de acuerdo con la reivindicación 46, en el que la dilución se realiza 10 h, 2h, 1 h, 30 min, 10 min, 5 min o menos antes de la administración al paciente.
- 49.** Uso de acuerdo con la reivindicación 43, en el que dicho medicamento es para administración con un agente terapéutico distinto de la decitabina.
- 25 **50.** Uso de acuerdo con la reivindicación 49, en el que el agente terapéutico se selecciona entre el grupo que consta de agentes antimetabólicos, agentes alquilantes, agentes retinoides, agentes hormonales, agentes derivados de plantas, agentes biológicos, interleucinas, interferones, citocinas, de inmunomodulación, y anticuerpos monoclonales.
- 51.** Uso de acuerdo con la reivindicación 43, en el que la enfermedad se selecciona entre el grupo de síndrome mielodisplásico, leucemia, tumores malignos, y anemia de células falciformes.
- 30 **52.** Uso de acuerdo con la reivindicación 43, en el que dicho medicamento se prepara mediante mezcla de la decitabina y un compuesto de ciclodextrina que están en forma sólida con un diluyente acuoso al menos 60% v/v de agua para formar una formulación farmacéutica.
- 35 **53.** Uso de acuerdo con la reivindicación 43, en el que dicho medicamento se prepara mediante mezcla de la decitabina en una forma sólida con un diluyente acuoso que comprende un compuesto de ciclodextrina solvatado en al menos 60% v/v de agua para formar una formulación farmacéutica.
- 54.** Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre el grupo que consta de tumores benignos, cáncer, trastornos hematológicos, aterosclerosis, lesiones en el tejido corporal debidas a cirugía, cicatrización de heridas anormal, angiogénesis anormal, enfermedades que producen fibrosis de tejido, trastornos de locomoción repetitivos, trastornos de tejidos que no están altamente vascularizados y respuestas proliferativas asociadas a trasplantes de órganos.
- 40

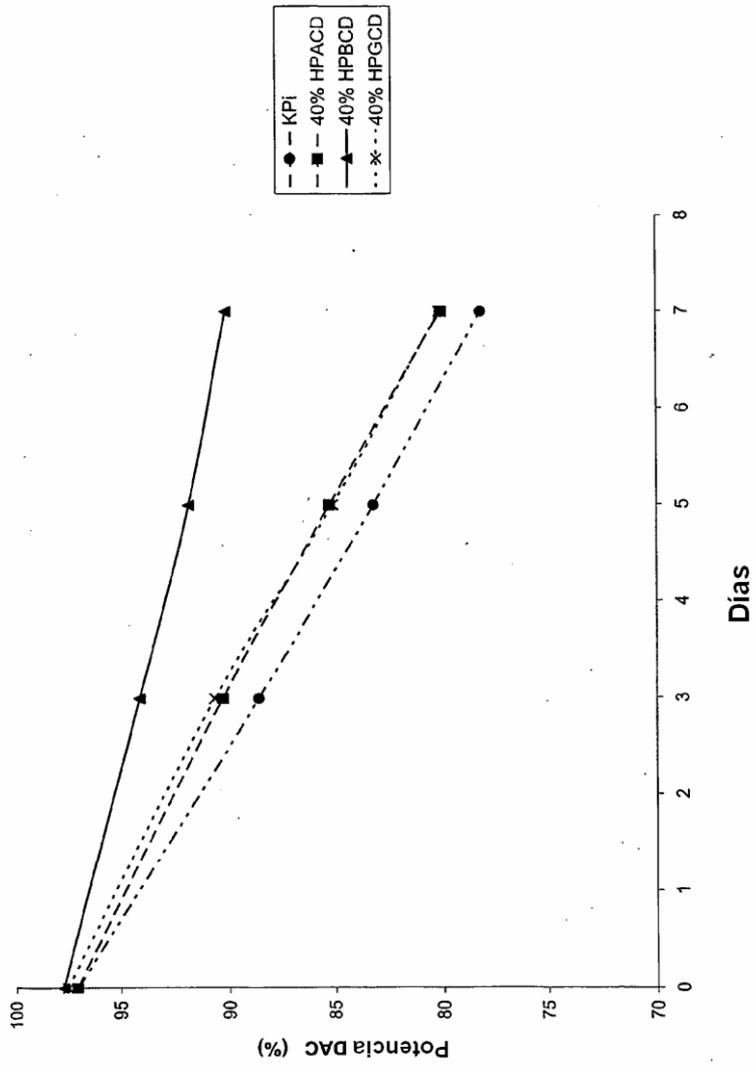


FIGURA 1

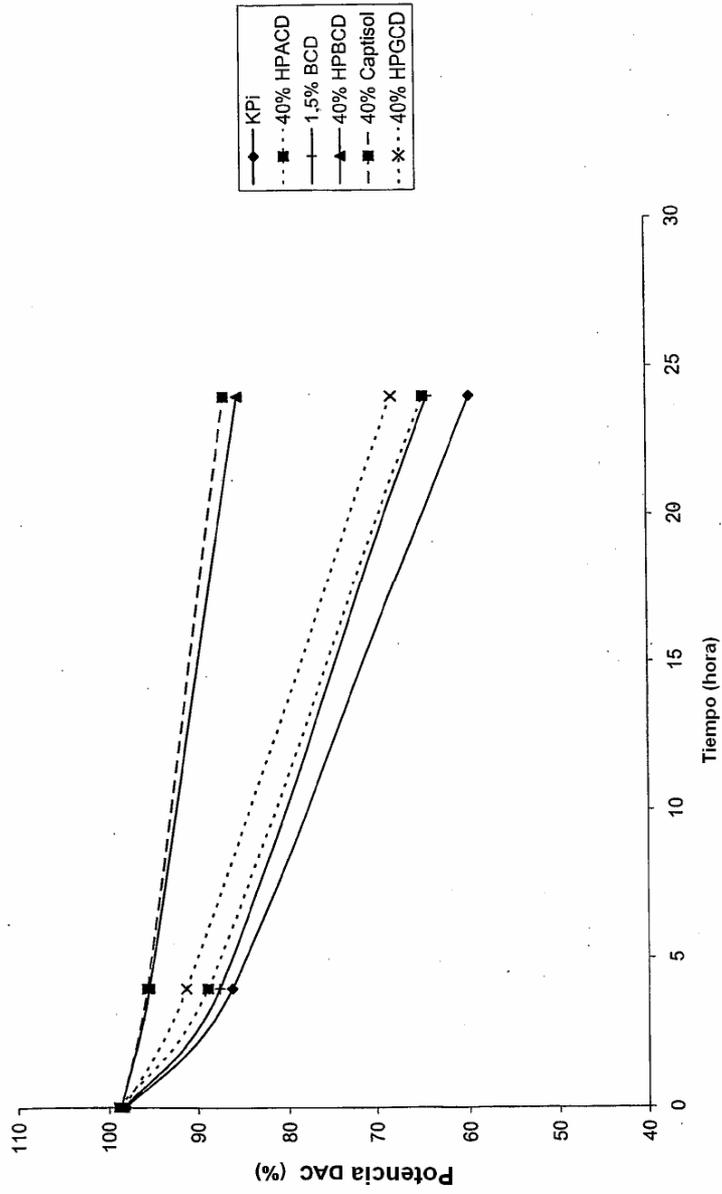


FIGURA 2

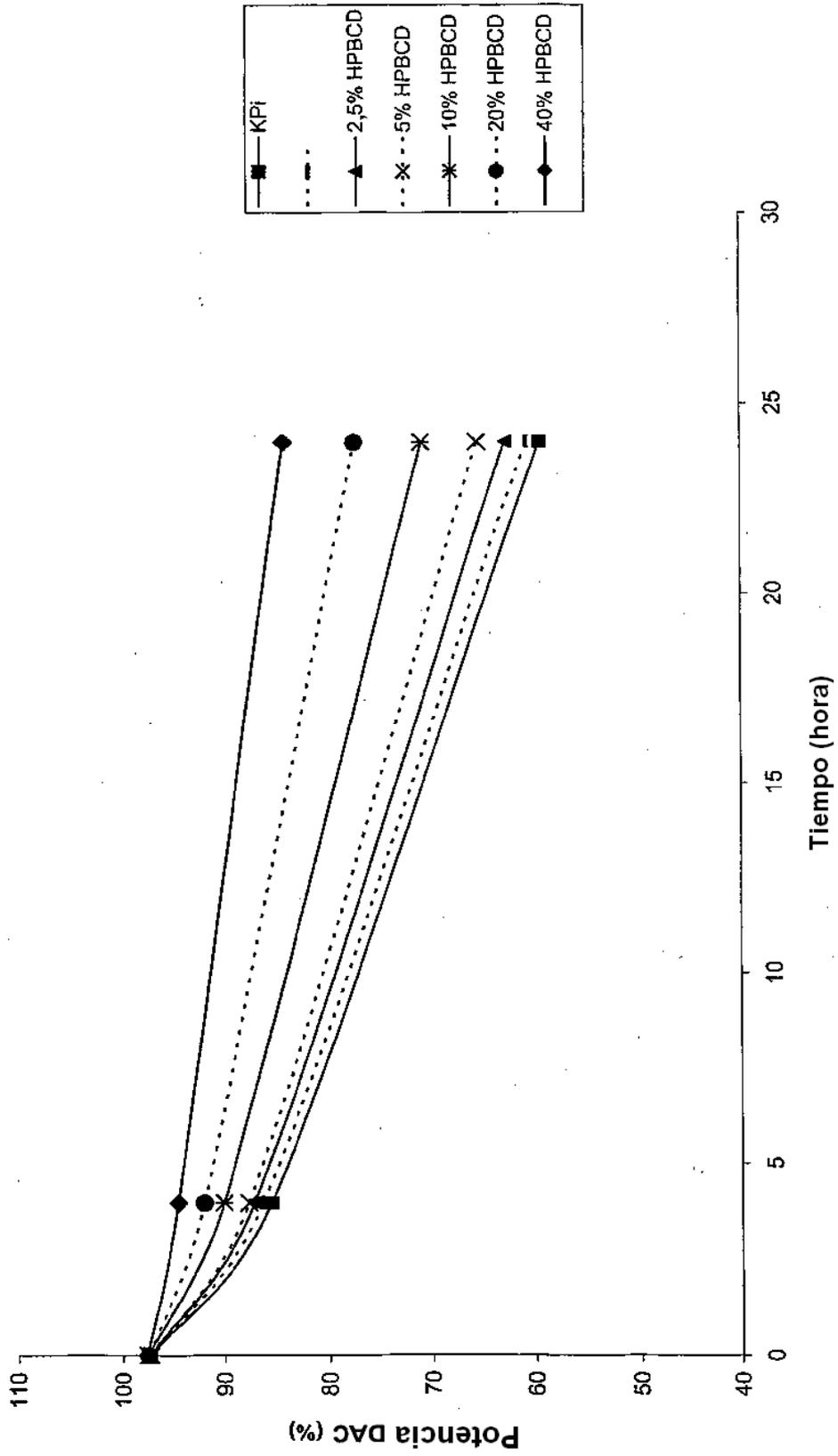


FIGURA 3

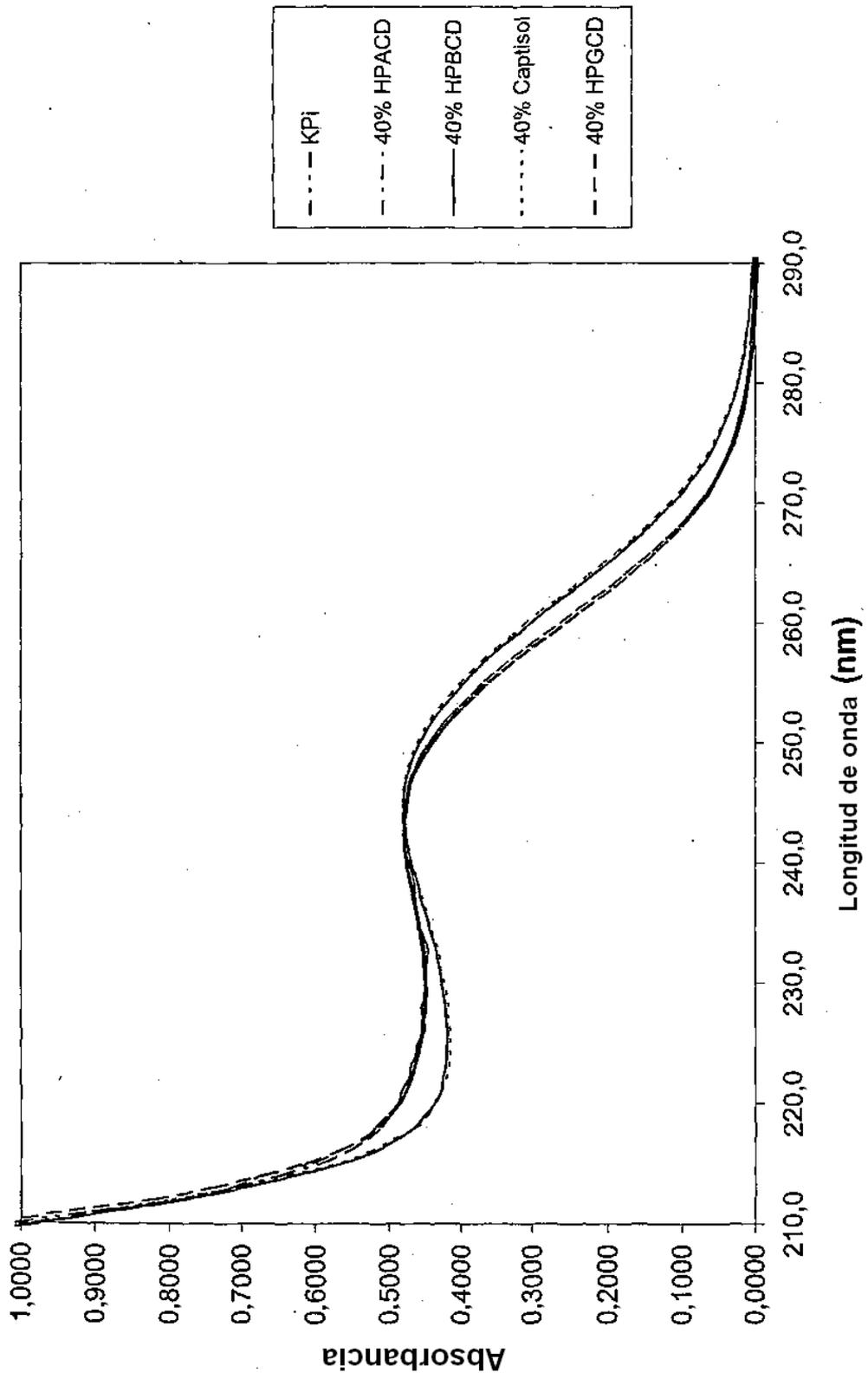


FIGURA 4

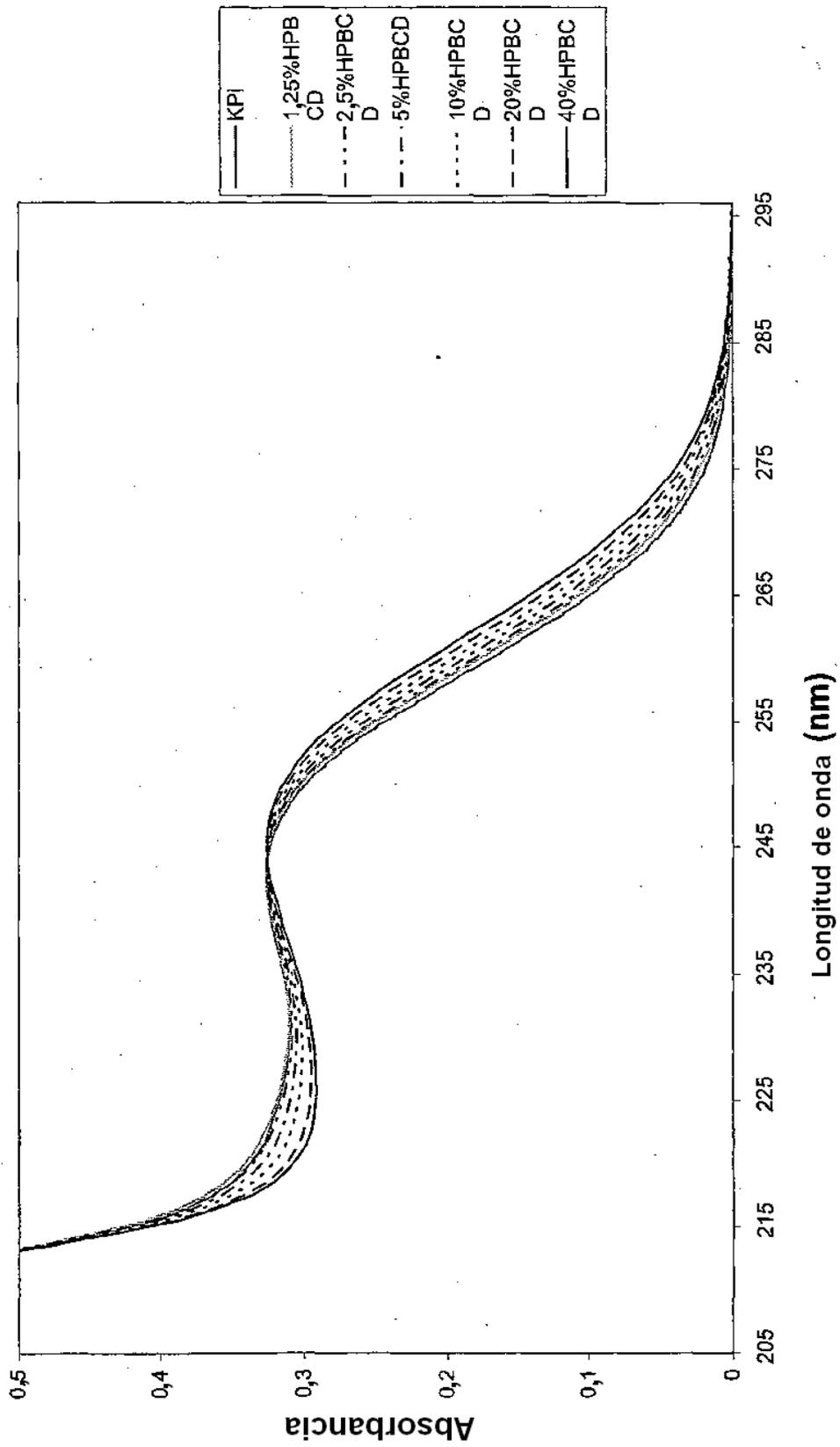


FIGURA 5

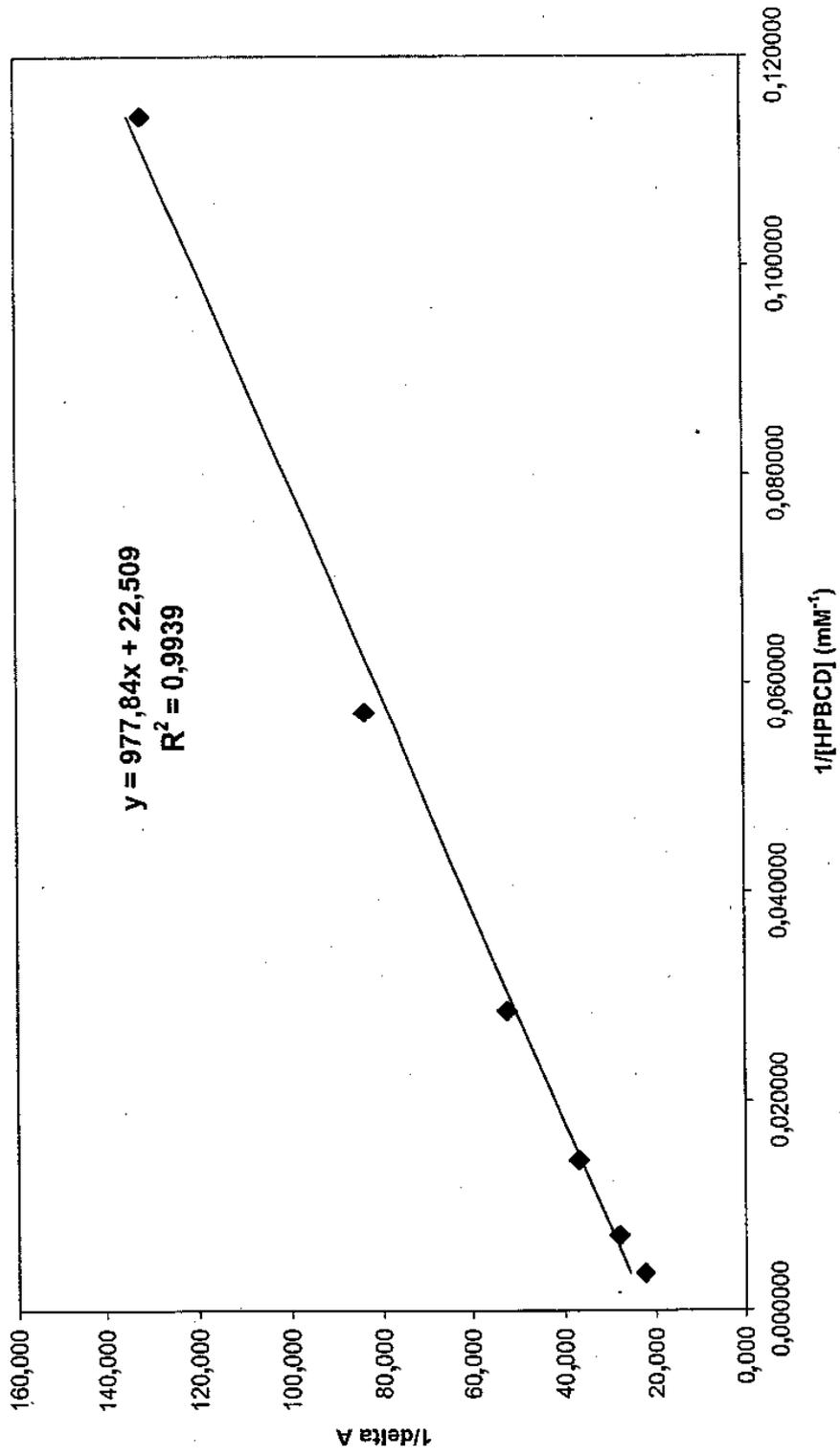


FIGURA 6