

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 581**

51 Int. Cl.:
C09B 47/04 (2006.01)
C07D 487/22 (2006.01)
A61K 49/04 (2006.01)
A61B 5/055 (2006.01)
A01N 55/02 (2006.01)
C09B 69/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05807302 .4**
96 Fecha de presentación: **26.09.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1931735**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.06.2008**

54 Título: **COMPLEJOS METÁLICOS DE TEXAFIRINA DE PUREZA ELEVADA.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.03.2012

73 Titular/es:
PHARMACYCLICS, INC.
995 EAST ARQUES AVENUE
SUNNYVALE, CA 94086, US

72 Inventor/es:
MADDEN, Hugo;
HEMMI, Greg y
MODY, Tarak

74 Agente/Representante:
Curell Aguilá, Mireia

ES 2 376 581 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

Complejos metálicos de texafirina de pureza elevada.

- 5 En la presente memoria se dan a conocer complejos de texafirina de pureza elevada, métodos para preparar dichos complejos y la utilización de dichos complejos metálicos de texafirina de pureza elevada para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones, incluyendo el cáncer y la aterosclerosis.

Antecedentes de la invención

- 10 El cáncer es una grave amenaza para la sociedad moderna. En todo el mundo se diagnostican más de 10 millones de personas con cáncer cada año y se estima que en 2020 este número habrá crecido a 15 millones de nuevos casos cada año. El cáncer causa seis millones de muertes cada año, es decir el 12% de las muertes en todo el mundo. Las opciones de tratamiento actuales con frecuencia son limitadas pero son muy utilizadas. De los 1,2 millones de pacientes recién diagnosticados de cáncer en los Estados Unidos cada año, aproximadamente 50% serán tratados con radioterapia como parte del control inicial de la enfermedad. Aproximadamente 150.000 pacientes adicionales con cáncer recurrente podrían recibir radioterapia cada año en los Estados Unidos. Se administra quimioterapia en aproximadamente 350.000 pacientes de cáncer en los Estados Unidos cada año.

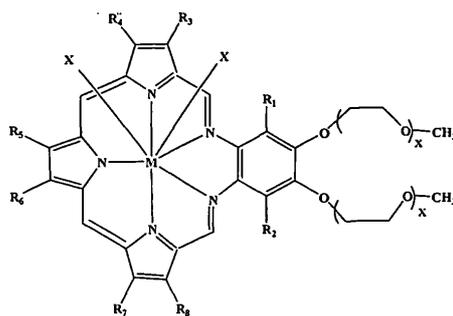
- 20 Se asocian a la aterosclerosis unos niveles elevados de colesterol circulante, que pueden resultar en bloqueos potencialmente mortales de vasos sanguíneos al corazón y al cerebro. La angina inestable, el infarto de miocardio (ataque de corazón) y la muerte isquémica súbita siguen siendo la causa principal de morbilidad y mortalidad en las naciones desarrolladas. Las estimaciones actuales indican que 1,1 millones de personas en los Estados Unidos cada año presentará un ataque coronario nuevo o recurrente y más de 45 por ciento de estos pacientes podría morir a consecuencia del ataque coronario.

- 30 Las texafirinas son moléculas pequeñas que presentan una estructura química en forma de anillo que contiene uno de entre varios átomos de metal. Las características físicas y químicas de las moléculas de texafirina están determinadas por las propiedades del anillo y del tipo de átomo de metal insertado en el anillo. Las texafirinas están diseñadas para concentrarse selectivamente en tejido enfermo, tal como células tumorales y placa aterosclerótica en el interior de vasos sanguíneos. En el interior de las células enfermas, las texafirinas bloquean etapas cruciales del metabolismo celular y alteran los procesos bioenergéticos. Las texafirinas se diseñan para proporcionar un enfoque terapéutico valioso en un amplio rango de enfermedades. Pueden utilizarse para el tratamiento de una diversidad de enfermedades, incluyendo cáncer, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares, y potencialmente enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias y VIH/SIDA. El documento US nº 5.801.229-A da a conocer texafirinas para la utilización como sensibilizadores de radiación que resultan particularmente efectivos para el tratamiento de áreas hipóxicas de neoplasmas sólidos.

Sumario de la invención

- 40 Se dan a conocer en la presente memoria composiciones que comprenden complejos metálicos de texafirina de pureza elevada, en las que la identidad de los sustituyentes en el complejo de texafirina son por lo menos aproximadamente 98% idénticos en todos los complejos de texafirina en una muestra. También se dan a conocer en la presente memoria composiciones que comprenden precursores sintéticos de pureza elevada de complejos de texafirina de pureza elevada. También se dan a conocer en la presente memoria métodos para sintetizar dichos complejos metálicos de texafirina de pureza elevada y dichos precursores de pureza elevada. También se dan a conocer en la presente memoria métodos para pegar una fracción aromática, en los que la identidad de los sustituyentes poli(etilenglicol) en la fracción aromática son por lo menos aproximadamente 98% idénticos en todas las fracciones aromáticas en una muestra. También se dan a conocer en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprenden dichos complejos metálicos de texafirina de pureza elevada. También se dan a conocer en la presente memoria métodos para el tratamiento de un trastorno, enfermedad o afección en un paciente humano que comprenden la administración en el paciente de una cantidad efectiva de dichos complejos metálicos de texafirina de pureza elevada.

- 55 Un primer aspecto dado a conocer en la presente memoria son composiciones de pureza elevada que comprenden un compuesto de fórmula 1,



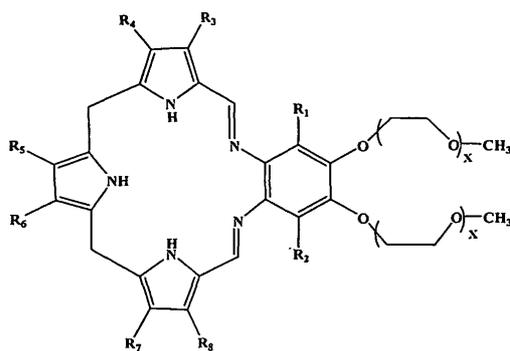
1

en la que:

M es un catión metálico trivalente seleccionado de entre el grupo constituido por Gd^{+3} y Lu^{+3} , cada X se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por OH^- , AcO^- , Cl^- , Br^- , I^- , F^- , $H_2PO_4^-$, ClO^- , ClO_2^- , ClO_3^- , ClO_4^- , HCO_3^- , HSO_4^- , NO_3^- , N_3^- , CN^- , SCN^- y OCN^- ; R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son, independientemente, H, OH, $C_nH_{(2n+1)}O_y$ u $OC_nH_{(2n+1)}O_y$ y R_1 , R_2 son, independientemente, H o alquilo C_1-C_6 , en el que por lo menos uno de entre R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 es $C_nH_{(2n+1)}O_y$ u $OC_nH_{(2n+1)}O_y$, que presentan por lo menos un sustituyente hidroxilo; n es un número entero positivo entre 1 y 11; y es cero o un número entero positivo inferior o igual a n; cada x se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por 2, 3, 4, 5 y 6; en la que por lo menos aproximadamente 98,4% de los compuestos de fórmula 1 en la composición presentan la misma estructura. En una forma de realización, M es Gd^{+3} . En una forma de realización, R_4 y R_7 son C_3H_6OH ; R_5 y R_6 son C_2H_5 ; R_3 y R_8 son CH_3 ; R_1 y R_2 son H. En una forma de realización, cada x es 3. En una forma de realización, cada X es AcO^- . En otra forma de realización, M es Lu^{+3} . En una forma de realización, R_4 y R_7 son C_3H_6OH ; R_5 y R_6 son C_2H_5 ; R_3 y R_8 son CH_3 ; R_1 y R_2 son H. En una forma de realización, cada x es 3. En una forma de realización, cada X es AcO^- . En una forma de realización adicional o alternativa, cada X se selecciona de entre el grupo constituido por derivados de sacárido, derivados de colesterol, ácidos PEG, ácidos orgánicos, organosulfatos, organofosfatos, fosfatos o ligandos inorgánicos. En una forma de realización adicional o alternativa, X se deriva de un ácido seleccionado de entre el grupo constituido por ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido cólico, ácido desoxicólico, ácido metilfosfónico, ácido fenilfosfónico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido butírico, ácido pentanoico, ácido 3,6,9-trioxodecanoico, ácido 3,6-dioxoheptanoico, ácido 2,5-dioxoheptanoico, ácido metilvalérico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 3-fluorobenzoico, ácido 4-aminobenzoico, ácido cinámico, ácido mandélico y ácido p-toluenosulfónico.

En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 98,4% de los compuestos de fórmula 1 en la composición presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 98,7% de los compuestos de fórmula 1 en la composición presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99% de los compuestos de fórmula 1 en la composición presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99,3% de los compuestos de fórmula 1 en la composición presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99,5% de los compuestos de fórmula 1 en la composición presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 98,7% de los compuestos de fórmula 1 en la composición presentan la misma estructura. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99% de los compuestos de fórmula 1 en la composición presentan la misma estructura. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99,3% de los compuestos de fórmula 1 en la composición presentan la misma estructura. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99,5% de los compuestos de fórmula 1 en la composición presentan la misma estructura.

Un segundo aspecto dado a conocer en la presente memoria son las composiciones de pureza elevada que comprenden un compuesto de fórmula 2:

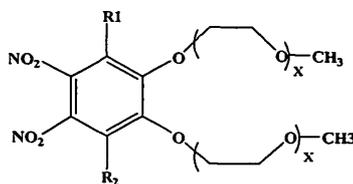


2

en la que: R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son, independientemente, H, OH, $C_nH_{(2n+1)}O_y$ u $OC_nH_{(2n+1)}O_y$ y R_1 , R_2 son, independientemente, H o alquilo C_1 - C_6 en los que por lo menos uno de entre R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 es $C_nH_{(2n+1)}$ u $OC_nH_{(2n+1)}$, presentando por lo menos un sustituyente hidroxilo; n es un número entero positivo entre 1 y 11; y es
 5 cero o un número entero positivo inferior o igual a n ; cada x se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por 2, 3, 4, 5 y 6; y sales de adición de ácido aceptables de los mismos; en la que por lo menos aproximadamente 98,4% de los compuestos de fórmula 2 en la composición presentan la misma estructura. En una forma de realización, R_4 y R_7 son C_3H_6OH ; R_5 y R_6 son C_2H_5 ; R_3 y R_8 son CH_3 ; R_1 y R_2 son H. En una forma de realización, cada x es 3. En una forma de realización, la sal de adición de ácido aceptable se selecciona de entre el
 10 grupo constituido por ácido hidrocórico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido salicílico. En una forma de realización, la sal de adición de ácido aceptable es una sal hidrocloruro.

En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 98,4% de los compuestos de fórmula 2 en la composición presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 98,7% de los compuestos de fórmula 2 en la composición presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99% de los compuestos de fórmula 2 en la composición presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99,3% de los compuestos de fórmula 2 en la composición presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99,5% de los compuestos de fórmula 2 en la composición presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 98,7% de los compuestos de fórmula 2 en la composición presentan la misma estructura. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99% de los compuestos de fórmula 2 en la composición presentan la misma estructura. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99,3% de los compuestos de fórmula 2 en la composición presentan la misma estructura. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99,5% de los compuestos de fórmula 2 en la composición presentan la misma estructura.
 15
 20
 25
 30

Un tercer aspecto dado a conocer en la presente memoria son las composiciones de pureza elevada que comprenden un compuesto de fórmula 4:



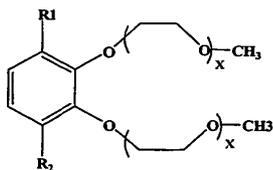
4

en la que R_1 y R_2 son, independientemente, H o alquilo C_1 - C_6 ; cada x se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por 2, 3, 4, 5 y 6, y en el que por lo menos aproximadamente 98,4% de los compuestos de fórmula 4 en la composición presentan la misma estructura. En una forma de realización, R_1 y R_2 son H. En una forma de realización, cada x es 3.
 35

En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 98,4% de los compuestos de fórmula 4 en la composición presentan el mismo peso molecular, en los que el peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 98,7% de los compuestos de fórmula 4 en la composición presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99% de los compuestos de fórmula 4 en la composición presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99,3% de los compuestos de fórmula 4 en
 40
 45

la composición presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99,5% de los compuestos de fórmula 4 en la composición presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 98,7% de los compuestos de fórmula 4 en la composición presentan la misma estructura. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99% de los compuestos de fórmula 4 en la composición presentan la misma estructura. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99,3% de los compuestos de fórmula 4 en la composición presentan la misma estructura. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99,5% de los compuestos de fórmula 4 en la composición presentan la misma estructura.

Un cuarto aspecto dado a conocer en la presente memoria son composiciones de pureza elevada que comprenden un compuesto de fórmula 5:

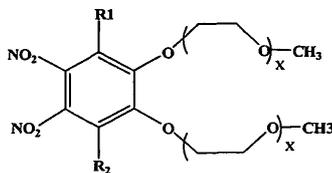


5

en la que R_1 y R_2 son, independientemente, H o alquilo C_1-C_6 ; cada x se selecciona independientemente de entre el grupo de 2, 3, 4, 5 y 6, y en la que por lo menos aproximadamente 98,4% de los compuestos de fórmula 5 en la composición presentan la misma estructura. En una forma de realización, R_1 y R_2 son H. En una forma de realización, cada x es 3.

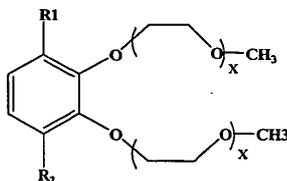
En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 98,4% de los compuestos de fórmula 5 en la composición presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 98,7% de los compuestos de fórmula 5 en la composición presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99% de los compuestos de fórmula 5 en la composición presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99,3% de los compuestos de fórmula 5 en la composición presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99,5% de los compuestos de fórmula 5 en la composición presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 98,7% de los compuestos de fórmula 5 en la composición presentan la misma estructura. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99% de los compuestos de fórmula 5 en la composición presentan la misma estructura. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99,3% de los compuestos de fórmula 5 en la composición presentan la misma estructura. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99,5% de los compuestos de fórmula 5 en la composición presentan la misma estructura.

Un quinto aspecto dado a conocer en la presente memoria son métodos para sintetizar una muestra purificada de un compuesto de fórmula 4:



4

en la que R_1 y R_2 son independientemente H o alquilo C_1-C_6 , cada x se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por 2, 3, 4, 5 y 6, y en el que por lo menos aproximadamente 98,4% de los compuestos de fórmula 4 en la muestra purificada presentan la misma estructura, comprendiendo: hacer reaccionar un compuesto de fórmula 5:

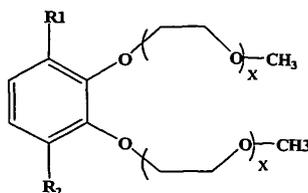


5

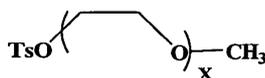
con HNO_3 aproximadamente al 90% en AcOH a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y 5°C durante por lo menos 30 minutos, en la que por lo menos aproximadamente 98,4% de los compuestos de fórmula 4 formados en la muestra purificada presentan la misma estructura. En una forma de realización, R_1 y R_2 son H. En una forma de realización, cada x es 3.

5 En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 98,4% de los compuestos de fórmula 4 en la muestra purificada presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 98,7% de los compuestos de fórmula 4 en la muestra purificada presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99% de los compuestos de fórmula 4 en la muestra purificada presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99,3% de los compuestos de fórmula 4 en la muestra purificada presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99,5% de los compuestos de fórmula 4 en la muestra purificada presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 98,7% de los compuestos de fórmula 4 en la muestra purificada presentan la misma estructura. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99% de los compuestos de fórmula 4 en la muestra purificada presentan la misma estructura. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99,3% de los compuestos de fórmula 4 en la muestra purificada presentan la misma estructura. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99,5% de los compuestos de fórmula 4 en la muestra purificada presentan la misma estructura.

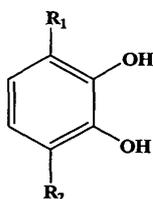
Un sexto aspecto dado a conocer son métodos para sintetizar una muestra purificada de un compuesto de fórmula 5:



25 en la que R_1 y R_2 son, independientemente, H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; cada x se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por 2, 3, 4, 5 y 6, y en el que por lo menos aproximadamente 98,4% de los compuestos de fórmula 5 en la muestra purificada presentan la misma estructura, que comprende: hacer reaccionar el compuesto tosilado de fórmula 7:



30 con o-dihidroxibenceno de fórmula 6:



35 en presencia de K_2CO_3 y un solvente aprótico y calentar la mezcla a aproximadamente 65°C durante aproximadamente 24 horas, en el que por lo menos aproximadamente 98,4% de los compuestos de fórmula 5 formados en la muestra purificada presentan la misma estructura. En una forma de realización adicional o alternativa, la mezcla se calienta a la temperatura de reflujo del solvente aprótico.

40 En una forma de realización, el solvente aprótico se selecciona de entre el grupo constituido por aldehídos, cetonas, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, piridina, éter dietílico, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetonitrilo, benzonitrilo, dióxido de azufre, tetrahidrofurano y hexametildisfosformida. En una forma de realización, el solvente aprótico es tetrahidrofurano. En una forma de realización adicional o alternativa, R_1 y R_2 son H. En una forma de realización, cada x es 3, y además, el solvente aprótico es tetrahidrofurano.

45 En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 98,4% de los compuestos de fórmula 5 en la muestra purificada presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones

isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 98,7% de los compuestos de fórmula 5 en la muestra purificada presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99% de los compuestos de fórmula 5 en la muestra purificada presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99,3% de los compuestos de fórmula 5 en la muestra purificada presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99,5% de los compuestos de fórmula 5 en la muestra purificada presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 98,7% de los compuestos de fórmula 5 en la muestra purificada presentan la misma estructura. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99% de los compuestos de fórmula 5 en la muestra purificada presentan la misma estructura. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99,3% de los compuestos de fórmula 5 en la muestra purificada presentan la misma estructura. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99,5% de los compuestos de fórmula 5 en la muestra purificada presentan la misma estructura.

Un séptimo aspecto dado a conocer en la presente memoria son composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto según la fórmula 1 y un portador farmacéuticamente aceptable, en el que por lo menos aproximadamente 98,4% de los compuestos de fórmula 1 en la composición farmacéutica presentan la misma estructura. En una forma de realización, M es Gd^{+3} . En una forma de realización, R_4 y R_7 son C_3H_6OH , R_5 y R_6 son C_2H_5 , R_3 y R_8 son CH_3 , R_1 y R_2 son H. En una forma de realización, cada x es 3. En una forma de realización, cada X es AcO^- . En otra forma de realización, M es Lu^{+3} . En una forma de realización adicional, R_4 y R_7 son C_3H_6OH ; R_5 y R_6 son C_2H_5 ; R_3 y R_8 son CH_3 ; R_1 y R_2 son H. En una forma de realización adicional, cada x es 3. En una forma de realización adicional, cada X es AcO^- . En una forma de realización adicional o alternativa, cada X se selecciona de entre el grupo constituido por derivados de sacárido, derivados de colesterol, ácidos PEG, ácidos orgánicos, organosulfatos, organofosfatos, fosfatos o ligandos inorgánicos. En una forma de realización adicional o alternativa, X se deriva de un ácido seleccionado de entre el grupo constituido por ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido cólico, ácido desoxicólico, ácido metilfosfónico, ácido fenilfosfónico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido butírico, ácido pentanoico, ácido 3,6,9-trioxodecanocío, ácido 3,6-dioxoheptanocío, ácido 2,5-dioxoheptanoico, ácido metilvalérico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 3-fluorobenzoico, ácido 4-aminobenzoico, ácido cinámico, ácido mandélico y ácido p-toluenosulfónico.

En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 98,4% de los compuestos de fórmula 1 en la composición farmacéutica presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 98,7% de los compuestos de fórmula 1 en la composición farmacéutica presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99% de los compuestos de fórmula 1 en la composición farmacéutica presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99,3% de los compuestos de fórmula 1 en la composición farmacéutica presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99,5% de los compuestos de fórmula 1 en la composición farmacéutica presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 98,7% de los compuestos de fórmula 1 en la composición farmacéutica presentan la misma estructura. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99% de los compuestos de fórmula 1 en la composición farmacéutica presentan la misma estructura. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99,3% de los compuestos de fórmula 1 en la composición farmacéutica presentan la misma estructura. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99,5% de los compuestos de fórmula 1 en la composición farmacéutica presentan la misma estructura. En una forma de realización, el portador farmacéuticamente aceptable resulta adecuado para la administración parenteral.

También se da a conocer un método para tratar un cáncer mediante la administración en un sujeto que lo necesita, una cantidad efectiva de una composición purificada que comprende un compuesto de fórmula 1, en la que por lo menos aproximadamente 98,4% de los compuestos de fórmula 1 en la composición purificada presentan la misma estructura, o una sal, solvato, isómeros, tautómeros, metabolitos, análogos o profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables. El método comprende además cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia génica, inmunoterapia o una combinación de los mismos. El cáncer puede seleccionarse de entre el grupo constituido por glioblastoma, linfomas, leucemia, cáncer de células renales, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer ovárico y cáncer de pulmón.

Se da a conocer además un método para tratar una enfermedad cardiovascular mediante la administración en un sujeto que lo necesita, una cantidad efectiva de una composición purificada que comprende un compuesto de fórmula 1, en la que por lo menos aproximadamente 98,4% de los compuestos de fórmula 1 en la composición purificada presentan la misma estructura, o una sal, solvato, isómeros, tautómeros, metabolitos, análogos o profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables. La enfermedad cardiovascular se selecciona de entre el

grupo constituido por enfermedad arterial coronaria, enfermedad de los injertos de la vena sávena y enfermedad arterial periférica. M es Lu^{+3} y se da a conocer una terapia fotodinámica. La terapia fotodinámica puede proporcionarse tras la administración en el sujeto del compuesto de fórmula 1. El área diana se ilumina con luz que presenta longitudes de onda de entre aproximadamente 725 y 760 nm.

En relación a los diversos métodos de tratamiento, M puede ser Gd^{+3} . En una forma de realización, R_4 y R_7 son $\text{C}_3\text{H}_6\text{OH}$; R_5 y R_6 son C_2H_5 ; R_3 y R_8 son CH_3 ; R_1 y R_2 son H. En una forma de realización, cada x es 3. En una forma de realización, cada X es AcO^- . En otra forma de realización, M es Lu^{+3} . En una forma de realización adicional, R_4 y R_7 son $\text{C}_3\text{H}_6\text{OH}$; R_5 y R_6 son C_2H_5 ; R_3 y R_8 son CH_3 ; R_1 y R_2 son H. En una forma de realización adicional, cada x es 3. En una forma de realización adicional, cada X es AcO^- .

En una forma de realización de los octavo y noveno aspectos mencionados anteriormente, por lo menos aproximadamente 98,4% de los compuestos de fórmula 1 en la composición presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 98,7% de los compuestos de fórmula 1 en la composición presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99% de los compuestos de fórmula 1 en la composición presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99,3% de los compuestos de fórmula 1 en la composición presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99,5% de los compuestos de fórmula 1 en la composición presentan el mismo peso molecular, en los que el mismo peso molecular excluye las variaciones isotópicas. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 98,7% de los compuestos de fórmula 1 en la composición presentan la misma estructura. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99% de los compuestos de fórmula 1 en la composición presentan la misma estructura. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99,3% de los compuestos de fórmula 1 en la composición presentan la misma estructura. En una forma de realización, por lo menos aproximadamente 99,5% de los compuestos de fórmula 1 en la composición presentan la misma estructura.

El término "quimioterapia" tal como se describe en la presente memoria, se refiere a la administración de uno o más fármacos anticáncer y/o otros agentes en un paciente de cáncer mediante diversos métodos, incluyendo las vías intravenosa, oral, intramuscular, intraperitoneal, intravesical, subcutánea, transdérmica, bucal o inhalación o en forma de un supositorio.

La expresión "procedimiento antiguo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al procedimiento descrito en Sessler *et al.*, en la patente US nº 5.994.535.

La expresión "muestra purificada" o "composición purificada" se refiere a una composición que presenta un grado elevado de uniformidad de la estructura química (o del peso molecular, excluyendo las variaciones isotópicas) de los compuestos que presentan una fórmula química genérica particular. Es decir, los múltiples compuestos en una composición pueden ser especies de una fórmula química genérica particular; sin embargo, en una muestra purificada o en una composición purificada, una elevada proporción de dichos compuestos presenta la misma fórmula química (o peso molecular, excluyendo las variaciones isotópicas). El valor de la expresión "grado elevado" o "proporción elevada" recibe valores específicos en la presente memoria, por ejemplo por lo menos aproximadamente 98,4%, por lo menos aproximadamente 98,7%, y similares. Una muestra purificada o una composición purificada puede incluir otras entidades químicas, incluyendo solventes, sales, reactivos, excipientes farmacéuticos, agentes terapéuticos adicionales, y similares. El aspecto definitorio es que la composición presenta un grado elevado de uniformidad de la estructura química (o del peso molecular, excluyendo las variaciones isotópicas) de los compuestos que presentan la estructuras según las fórmulas 1, 2, 4 y 5. La uniformidad de una composición purificada particular o de una muestra purificada puede determinarse mediante una diversidad de métodos analíticos, que comprenden únicamente a título de ejemplo, cromatografía y métodos espectroscópicos o espectrométricos.

La expresión "administración parenteral" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a la administración de por lo menos un agente por medios diferentes del tracto alimentario. Las vías parenterales de administración implican inyecciones en diversos compartimientos corporales, tales como, aunque sin limitación, las vías intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal y similares.

Las expresiones "cantidad farmacéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva" tal como se utilizan en la presente memoria se refieren a una cantidad no tóxica aunque suficiente del agente para proporcionar el resultado biológico, terapéutico y/o profiláctico deseado. Entre los resultados deseados se incluyen la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Una cantidad efectiva en cualquier caso individual podrá ser determinada por el experto ordinario en la materia mediante experimentación rutinaria.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente aceptable" tal como se utiliza en la presente memoria pueden referirse a un material que no resulta biológicamente, o de otro modo, no deseable, es decir, el

material puede administrarse en un individuo sin provocar ningún efecto biológico no deseable o interactuar de manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en la que se encuentra contenido.

5 La expresión "terapia fotodinámica" tal como se describe en la presente memoria se refiere a un tratamiento que combina una fuente de luz y un agente fotosensibilizador (un fármaco que resulta activado por la luz).

10 La expresión "radioterapia" tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a la exposición de un paciente a radiación de alta energía, incluyendo, sin limitación, rayos X, rayos gamma y neutrones. Este tipo de terapia comprende de manera no limitativa, la terapia de haz externo, la radioterapia pulsada, la radiación de implante, la braquiterapia, la radioterapia sistémica y la radioterapia.

15 La expresión "mismo peso molecular", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a compuestos que presentan el mismo peso molecular, excluyendo las variaciones isotópicas y la identidad de los contraiones. Es decir, el peso molecular de un compuesto se determina mediante la adición del peso atómico de todos los átomos en la fórmula, excluyendo, sin embargo, los contraiones (es decir, los grupos X en la fórmula 1). En particular, un compuesto no presenta un peso molecular diferente de otros compuestos, en el contexto de la presente definición porque presente un ^2H en lugar de un ^1H en una estructura (es decir, las variaciones isotópicas no constituyen pesos moleculares diferentes). Únicamente a título de ejemplo, los compuestos que presenten el mismo peso molecular haciendo referencia a la fórmula 1 presentan los mismos grupos M, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₁ y R₂, y los mismos valores para n, y y x; sin embargo, la identidad del grupo o grupos X puede ser diferente.

20 La expresión "misma estructura", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a compuestos que presentan estructuras químicas idénticas, excluyendo las variaciones isotópicas y contraiones. Únicamente a título de ejemplo, los compuestos que presentan la misma estructura en referencia a la fórmula 1 presentan los mismos grupos M, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₁ y R₂, y los mismos valores para n, y y x; sin embargo, la identidad del grupo o grupos X puede ser diferente.

25 El término "cirugía" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier procedimiento terapéutico o diagnóstico que implique la acción metódica manual o manual con un instrumento, en el cuerpo de un ser humano o de otro mamífero, con el fin de producir un efecto curativo, correctivo o diagnóstico.

30 El término "tratamiento" y sus equivalentes gramaticales tal como se describen en la presente memoria, se refieren a conseguir o intentar conseguir un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. La expresión "beneficio terapéutico" se refiere a la erradicación o mejora, por lo menos en parte, del trastorno subyacente bajo tratamiento. Por ejemplo, en un paciente de cáncer, el beneficio terapéutico incluyen la erradicación o la mejora, por lo menos en parte, del cáncer subyacente. Además, un beneficio terapéutico incluyen la erradicación o mejora, por lo menos en parte, de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados al trastorno subyacente, de manera que se observa una mejora en el paciente, a pesar del hecho de que el paciente todavía puede verse afectado por el trastorno subyacente. Para obtener un beneficio profiláctico, puede llevarse a cabo un método dado a conocer en la presente memoria, o administrarse una composición dada a conocer en la presente memoria, en un paciente en riesgo de desarrollar cáncer, o en un paciente que refiere uno o más de los síntomas fisiológicos de dichas afecciones, incluso en ausencia de un diagnóstico de la afección.

45 **Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 resume esquemáticamente una síntesis ilustrativa de los complejos metálicos de texafirina indicados en la presente memoria.

50 La figura 2 representa un cromatograma ilustrativo que compara la pureza de un compuesto de fórmula 4 sintetizado mediante el procedimiento antiguo y el procedimiento mejorado dado a conocer en la presente memoria.

La figura 3 representa un cromatograma ilustrativo que compara la pureza de un compuesto de fórmula 1 sintetizado mediante el procedimiento antiguo y el procedimiento mejorado dado a conocer en la presente memoria.

55 **Descripción detallada de la invención**

Texafirinas

60 Sessler *et al.* informaron en la patente US nº 5.994.535 de la síntesis de "texafirinas", que absorben fuertemente en el intervalo 730 a 770 nm transparente a los tejidos. Este compuesto puede tanto existir en su forma de base libre como proporcionar soporte a la formación de complejos con una diversidad de cationes metálicos, tales como Cd²⁺, Hg²⁺, In³⁺, Y³⁺, Nd³⁺, Eu³⁺, Sm³⁺, La³⁺, Lu³⁺, Gd³⁺ y otros cationes de la serie de los lantánidos. Las texafirinas resultan útiles en el tratamiento del cáncer y la aterosclerosis.

65 Las composiciones de texafirinas sintetizadas mediante el procedimiento antiguo eran polidispersas con respecto a la longitud de la cadena de polietilenglicol, es decir, las composiciones de texafirinas sintetizadas mediante el

procedimiento antiguo comprendían múltiples especies que diferían en su estructura, aunque compartían una estructura química genérica común. Esta diversidad estructural aparece, por lo menos en parte, a partir de la no uniformidad de la identidad de los sustituyentes polietilenglicol. Como resultado, no se dispone de las muestras de pureza elevada (es decir, que presentan una polidispersividad inferior a aproximadamente 1,6% en la cadena de polietilenglicol) para la utilización terapéutica. Los procedimientos sintéticos dados a conocer en la presente memoria permiten un gran avance en este campo al proporcionar un método para la síntesis de texafirinas de pureza elevada (es decir, que presentan una polidispersividad inferior a aproximadamente 1,6% en la cadena de polietilenglicol).

Existen varias desventajas asociadas a la baja pureza de una muestra, incluyendo, únicamente a título de ejemplo, dificultades para optimizar la solubilidad de las formulaciones farmacéuticas, de manera que las concentraciones de un agente pueden variar de preparación a preparación; dificultades para optimizar la dosificación del fármaco y dificultades para estabilizar las formulaciones. La mejora de las purzas de los compuestos dados a conocer en la presente memoria supera dichas desventajas de la solubilidad, optimización de la dosis y estabilización de los fármacos. La mejora de la pureza puede resultar además en una reducción de los efectos secundarios asociados a las formulaciones farmacéuticas de baja pureza, en una mejora de la vida media cuantificada para la formulación de fármaco y en una mejora de la selectividad del fármaco administrado.

Síntesis representativa de muestras o composiciones de pureza elevada

Sin limitar el alcance de las composiciones y los métodos descritos en la presente memoria, una síntesis representativa de los complejos metálicos de texafirina se ilustra en la figura 1. Un compuesto de fórmula 8 (cada x es 3) se tosiló formando un compuesto de fórmula 7. El compuesto tosilado de fórmula 7 se trata con un derivado o-dihidroxibenceno de fórmula 6 en presencia de K_2CO_3 y un solvente aprótico, resultando en un compuesto de fórmula 5. El solvente aprótico, únicamente a título de ejemplo puede seleccionarse de entre el grupo constituido por aldehídos, cetonas, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, piridina, éter dietílico, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetonitrilo, benzonitrilo, dióxido de azufre, tetrahidrofurano, hexametilfosforamida y similares. En una forma de realización dada a conocer en la presente memoria, el solvente es el tetrahidrofurano.

El compuesto de fórmula 5 se nitrata en presencia de ácido nítrico y ácido acético, resultando en un compuesto de fórmula 4. De esta manera se obtiene una muestra de pureza elevada de un compuesto que presenta la estructura de fórmula 4, en la que aproximadamente 98,4% de los compuestos de fórmula 4 en la muestra de pureza elevada presentan la misma estructura (y el mismo peso molecular, excluyendo las variaciones isotópicas), es decir, ambas longitudes de cadena de polietilenglicol en la fracción aromática presentan la misma longitud de cadena.

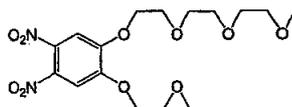
En algunas formas de realización dadas a conocer en la presente memoria, por lo menos aproximadamente 98,7%, 99%, 99,3% ó 99,5% de los compuestos de fórmula 4 en la muestra de pureza elevada presentan la misma estructura (y el mismo peso molecular, excluyendo las variaciones isotópicas), es decir, ambas longitudes de cadena de polietilenglicol en la fracción aromática presentan la misma longitud de cadena (incluyendo el mismo valor de "x" de la fórmula genérica).

La Tabla 1 compara la pureza de las composiciones que comprenden los compuestos de fórmula 4 preparados mediante el procedimiento antiguo y el procedimiento dado a conocer en la presente memoria. La figura 2 es una comparación de cromatogramas de la pureza de las composiciones que comprenden los compuestos de fórmula 4 preparados mediante el procedimiento antiguo y el procedimiento dado a conocer en la presente memoria.

Tabla 1. Pureza de las composiciones que comprenden compuestos de fórmula 4

Número de lote	Pureza	Impurezas de PEG
Procedimiento antiguo		
Lote 1	97,8%	1,96%
Lote 2	98,2%	1,61%
Lote 3	98,2%	1,63%
Lote 4	97,7%	2,01%
Procedimiento nuevo		
Lote 1	99,6%	0,23%
Lote 2	99,6%	0,21%
Lote 3	99,4%	0,28%
Lote 4	99,4%	0,24%

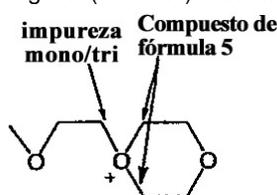
La pureza más elevada de los compuestos puede atribuirse a un solvente utilizado en la formación del compuesto de fórmula 5. Durante el desarrollo del compuesto de fórmula 4, se identificó que una impureza particular presentaba la estructura mostrada a continuación:



Se encontró dicha impureza en mayor cantidad de la esperada basándose en la cantidad de etilenglicol-éter monometílico contenida en el compuesto de fórmula 8. Sin limitar el alcance de las composiciones y los métodos descritos en la presente memoria, se postula que esta impureza se origina en la etapa de reacción de la síntesis del compuesto de fórmula 5 a partir del compuesto de fórmula 7 mediante el producto intermedio A mostrado a continuación:



La molécula A de tipo 1,4-dioxano se forma mediante un ataque intramolecular de un oxígeno del éter desplazando el tosilato. El derivado o-dihidroxibenceno de fórmula 6 puede reaccionar con A para formar un compuesto de fórmula 5 o la impureza monoetilenglicol/trietilenglicol (mono/tri) mostrada a continuación:



Sin limitar el alcance de las composiciones y los métodos descritos en la presente memoria, se postula que el catión A 1,4-dioxano podría resultar estabilizado en el solvente etanol utilizado en el procedimiento antiguo. En los métodos dados a conocer en la presente memoria, la THF minimiza la formación de la impureza mono/tri. La Tabla 2 ilustra el % de impureza mono/tri obtenida en diferentes solventes. El etanol resulta en 0,43% de impureza mono/tri, mientras que THF proporciona sólo 0,08% de impureza mono/tri.

Tabla 2. Comparación entre las impurezas mono/tri en diferentes solventes

Compuesto de fórmula 5			Compuesto de fórmula 4 (sólidos)		
Solvente	Temperatura	Tiempo de conv. (h)	% de compuesto de fórmula 4	% de impureza mono/tri	Rendimiento (a partir de o-dihidroxi-benceno)
Etanol	78°C	6	99	0,43	68%
Etanol	50°C	>48	n/a	n/a	n/a
Acetonitrilo	80°C	8	98,6	0,41	79%
MTBE	58°C a 60°C	15	93	4,6	~50%
Acetato de propilo	90°C	2	97,9	0,13	66%
THF	70°C	4	99,2	0,08	47%

El compuesto de fórmula 4 tras la reducción resulta en una fenilendiamina de fórmula 3a que, tras la condensación con un compuesto de fórmula 3b, resulta en una muestra de elevada pureza, en la que por lo menos aproximadamente 98,4% de los compuestos que presentan una estructura de fórmula 2 en la muestra de pureza elevada presentan la misma estructura (y el mismo peso molecular, excluyendo las variaciones isotópicas), es decir, ambas longitudes de cadena de polietilenglicol en la fracción aromática presentan la misma longitud de cadena. En algunas formas de realización dadas a conocer en la presente memoria, por lo menos aproximadamente 98,7%, 99%, 99,3% ó 99,5% de los compuestos de fórmula 2 en la muestra de pureza elevada presentan la misma estructura (y el mismo peso molecular, excluyendo variaciones isotópicas), es decir, ambas longitudes de cadena de polietilenglicol en la fracción aromática presentan la misma longitud de cadena (incluyendo el mismo valor "x" de la fórmula genérica).

El compuesto de fórmula 2 se acompleja oxidativamente con un catión metal trivalente (M), resultando en una muestra de pureza elevada, en la que por lo menos aproximadamente 98,4% de los compuestos que presentan una estructura de fórmula 1 en la muestra de pureza elevada presentan la misma estructura (y el mismo peso molecular, excluyendo variaciones isotópicas), es decir, ambas longitudes de cadena de polietilenglicol en la fracción aromática presentan la misma longitud de cadena. En algunas formas de realización dadas a conocer en la presente memoria, por lo menos aproximadamente 98,7%, 99%, 99,3% ó 99,5% de los compuestos de fórmula 1 en la muestra de pureza elevada presentan la misma estructura (y el mismo peso molecular, excluyendo variaciones isotópicas), es decir, ambas longitudes de cadena de polietilenglicol en la fracción aromática presentan la misma longitud de cadena (incluyendo el mismo valor "x" de la fórmula genérica). Las Ms adecuadas comprenden, únicamente a título de ejemplo, Mn^{+3} , Co^{+3} , Ni^{+3} , Y^{+3} , In^{+3} , Pr^{+3} , Nd^{+3} , Sm^{+3} , Eu^{+3} , Gd^{+3} , Tb^{+3} , Dy^{+3} , Er^{+3} , Fe^{+3} , Ho^{+3} , Ce^{+3} , Tm^{+3} , Yb^{+3} , Lu^{+3} , La^{+3} y U^{+3} ; los ejemplos adicionales de M comprenden cationes de metal divalente, tales como Mn^{+2} , Co^{+2} , Ni^{+2} y Fe^{+2} . En algunas formas de realización dadas a conocer en la presente memoria, los iones de metal trivalente son

Gd⁺³ o Lu⁺³. La Tabla 3 compara las purzas de muestras de los compuestos de fórmula 1 preparados mediante el procedimiento antiguo y mediante el procedimiento dado a conocer en la presente memoria. El procedimiento antiguo resultó en una pureza de 96,6%, mientras que el procedimiento dado a conocer en la presente memoria la mejoró en por lo menos aproximadamente 98,4%. La figura 3 es una comparación entre cromatogramas de pureza de composiciones que comprenden compuestos de fórmula 1 preparados mediante el procedimiento antiguo y mediante el procedimiento dado a conocer en la presente memoria.

Tabla 3. Pureza de composiciones que comprenden compuestos de fórmula 1

Número de lote	Pureza	Impurezas de PEG
Procedimiento antiguo		
Lote 1	96,0%	2,45%
Lote 2	95,7%	2,66%
Lote 3	96,5%	2,44%
Lote 4	96,6%	2,32%
Lote 5	95,2%	2,74%
Procedimiento nuevo		
Lote 1	99,3%	0,33%
Lote 2	99,1%	0,38%
Lote 3	99,2%	0,33%
Lote 4	99,2%	0,25%
Lote 5	99,0%	0,30%

En la etapa de condensación entre los compuestos 3a y 3b, la introducción de diversos sustituyentes en la parte tripirrol de la molécula puede llevarse a cabo mediante sustituciones apropiadas en las posiciones 3 y/o 4 de los anillos pirrol en una etapa sintética anterior a la condensación con la fenilendiamina sustituida. Los sustituyentes en el anillo benceno pueden obtenerse mediante sustituciones apropiadas en el anillo benceno previamente a la condensación con los anillos pirrol.

Métodos ilustrativos para determinar la pureza de una muestra o composición

Sin limitar el alcance de las composiciones y métodos dados a conocer en la presente memoria, se describen algunos de los métodos para obtener la pureza de un compuesto.

Los métodos cromatográficos cuya utilización se contempla para la obtención de la pureza son, únicamente a título de ejemplo, la cromatografía de exclusión por tamaño molecular, la electroforesis en gel nativa, la cromatografía líquida de alta presión (HPLC), la cromatografía líquida (LC), la cromatografía líquida acoplada a espectroscopía de masas (LC/MS), la cromatografía de gases (GC), la GC acoplada a espectroscopía de masas (GC-MS), la cromatografía de fluidos supercríticos, la cromatografía de permeación en gel y la cromatografía de intercambio iónico, y la cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa.

Otros métodos cuya utilización se contempla para obtener la pureza son, únicamente a título de ejemplo, el análisis de grupos terminales, la osmometría de presión de vapor, la crioscopia/ebullimetría (depresión del punto de congelación/elevación del punto de ebullición), la viscometría, la dispersión de rayos X de ángulo pequeño, la dispersión de luz láser, la absorción y dispersión ópticas, la ultracentrifugación, el fraccionamiento de flujo de campo, la espectrometría de masa por desorción láser asistida por matriz/ionización-tiempo de vuelo (MALDI-TOF), la espectrometría por resonancia magnética nuclear y la cristalización.

MÉTODO PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Sin limitar el alcance de las composiciones y métodos dados a conocer en la presente memoria, los métodos se utilizan para tratar varios cánceres o tumores específicos. Los tipos de cáncer comprenden (algunos de los cuales pueden solaparse en su alcance), únicamente a título de ejemplo, cáncer cortical adrenal, cáncer anal, anemia aplásica, cáncer de los conductos biliares, cáncer de vejiga, cáncer óseo, metástasis ósea, tumores cerebrales del SNC humano, metástasis cerebrales del SNC pediátrico, metástasis cerebrales, cáncer de mama, enfermedad de Castleman, cáncer cervical, linfoma no de Hodgkin infantil, cáncer de colon y recto, cáncer endometrial, cáncer de esófago, familia de tumores de Ewing, cáncer ocular, cáncer de vesícula biliar, tumores carcinoides gastrointestinales, tumores estromales gastrointestinales, enfermedad trofoblástica gestacional, malignidades hematológicas, enfermedad de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, cáncer renal, cáncer laríngeo e hipofaríngeo, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia infantil, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, cáncer hepática, cáncer pulmonar, tumores carcinoides pulmonares, linfoma no de Hodgkin, cáncer de mama en el varón, mesotelioma maligno, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, cáncer de la cavidad nasal y paranasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer de la cavidad oral y orofaríngeo, osteosarcoma, cáncer ovárico, cáncer pancreático, cáncer peneano, tumor pituitario, cáncer de próstata, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándula salivar, sarcoma (cáncer de tejido blando adulto), cáncer de piel melanoma, cáncer de piel no melanoma, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de timo, cáncer de tiroides, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer

vulvar y macroglobulinemia de Waldenström. En una forma de realización, los cánceres se seleccionan de entre el grupo constituido por cáncer cerebral metastásico, cáncer pulmonar, glioblastoma, linfomas, leucemia, cáncer de células renales (cáncer renal), cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer de próstata y cáncer ovárico.

5 Se dan a conocer en la presente memoria métodos y composiciones para tratar el cáncer de pulmón, que comprenden la administración de las composiciones de pureza elevada de fórmula 1. Las opciones de tratamiento para el cáncer pulmonar (que pueden proporcionarse a un paciente conjuntamente con la administración de las composiciones de pureza elevada de fórmula 1) comprenden, únicamente a título de ejemplo, cirugía, inmunoterapia, radioterapia, quimioterapia, terapia fotodinámica o una combinación de los mismos. Algunas posibles
10 opciones quirúrgicas para el tratamiento del cáncer pulmonar son la resección segmentaria o en cuña, una lobectomía, o una neumonectomía. La radioterapia puede ser radioterapia de haz externo o braquiterapia.

Se dan a conocer en la presente memoria métodos y composiciones para tratar los neoplasmas del SNC que comprenden la administración de las composiciones de pureza elevada de fórmula 1. Las opciones de tratamiento para los neoplasmas del SNC comprenden (que pueden proporcionarse en un paciente conjuntamente con la administración de las composiciones de pureza elevada de fórmula 1), únicamente a título de ejemplo, cirugía, radioterapia, inmunoterapia, hipertermia, terapia génica, quimioterapia y la combinación de radiación y quimioterapia. Los médicos también prescriben esteroides para reducir la inflamación en el SNC.

20 Se dan a conocer en la presente memoria métodos para tratar el cáncer renal, que comprenden la administración de las composiciones de pureza elevada de fórmula 1. El cáncer renal (también denominado cáncer de células renales o adenocarcinoma renal) es una enfermedad en la que se encuentran células malignas en el revestimiento de los túbulos renales. Las opciones de tratamiento del cáncer renal (que pueden proporcionarse a un paciente conjuntamente con la administración de las composiciones de pureza elevada de fórmula 1) comprenden, únicamente a título de ejemplo, cirugía, radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia. Algunas de las opciones quirúrgicas posibles para tratar el cáncer renal comprenden, únicamente a título de ejemplo, la nefrectomía parcial, la nefrectomía simple y la nefrectomía radical. La radioterapia puede ser radioterapia de haz externo o braquiterapia. Puede utilizarse el trasplante de células madre para tratar el cáncer renal.

30 Una forma de realización dada a conocer en la presente memoria son métodos para tratar el linfoma, que comprenden la administración de las composiciones de pureza elevada de fórmula 1. Las opciones de tratamiento para el linfoma (que pueden proporcionarse a un paciente conjuntamente con la administración de las composiciones de pureza elevada de fórmula 1) comprenden, únicamente a título de ejemplo, quimioterapia, inmunoterapia, radioterapia y quimioterapia de dosis elevada con el trasplante de células madre. La radioterapia
35 puede ser radioterapia de haz externo o braquiterapia.

Se dan a conocer en la presente memoria métodos para tratar el cáncer de mama, que comprenden la administración de las composiciones de pureza elevada de fórmula 1. Las opciones de tratamiento del cáncer de mama (que pueden proporcionarse a un paciente conjuntamente con la administración de las composiciones de pureza elevada de fórmula 1) comprenden, únicamente a título de ejemplo, cirugía, inmunoterapia, radioterapia, quimioterapia, terapia endocrina o una combinación de las mismas. La lumpectomía y la mastectomía son dos posibles procedimientos quirúrgicos disponibles para los pacientes de cáncer de mama.

45 Se dan a conocer en la presente memoria métodos para tratar el cáncer ovárico, que comprenden la administración de las composiciones de pureza elevada de fórmula 1. Las opciones de tratamiento para el cáncer ovárico (que pueden proporcionarse en un paciente conjuntamente con la administración de las composiciones de pureza elevada de fórmula 1) comprenden, únicamente a título de ejemplo, cirugía, inmunoterapia, quimioterapia, terapia hormonal, radioterapia o sus combinaciones. Algunos posibles procedimientos quirúrgicos comprenden la citorreducción, y una ooforectomía unilateral o bilateral, y/o una salpingectomía unilateral o bilateral.

50 Se dan a conocer en la presente memoria métodos para tratar el cáncer cervical, que comprenden la administración de las composiciones de pureza elevada de fórmula 1. Las opciones de tratamiento para el cáncer cervical (que pueden proporcionarse a un paciente conjuntamente con la administración de las composiciones de pureza elevada de fórmula 1) comprenden, únicamente a título de ejemplo, cirugía, inmunoterapia, radioterapia y quimioterapia. Algunas opciones quirúrgicas posibles son la criocirugía, la histerectomía y la histerectomía radical. La radioterapia para los pacientes de cáncer cervical incluye la radioterapia de haz externo o la braquiterapia.

60 Se dan a conocer en la presente memoria métodos para tratar el cáncer de próstata, que comprenden la administración de las composiciones de pureza elevada de fórmula 1. Las opciones de tratamiento para el cáncer cervical comprenden (que pueden proporcionarse a un paciente conjuntamente con la administración de las composiciones de pureza elevada de fórmula 1), únicamente a título de ejemplo, cirugía, inmunoterapia, radioterapia, criocirugía, terapia hormonal y quimioterapia. Los posibles procedimientos quirúrgicos para tratar el cáncer de próstata comprenden, únicamente a título de ejemplo, la prostatectomía retropúbica radical, la prostatectomía perineal radical y la prostatectomía radical laparoscópica. Algunas opciones de radioterapia son la radiación de haz externo, incluyendo la radioterapia conformal tridimensional, la radioterapia de intensidad modulada y la radioterapia conformal con haz de protones. La braquiterapia (implante de semilla o radioterapia intersticial)

también es un método disponible de tratamiento para el cáncer de próstata. La criocirugía es otro posible método utilizado para tratar células de cáncer de próstata localizadas. La terapia hormonal, también denominada terapia de privación de andrógenos o terapia de supresión de andrógenos, puede utilizarse para tratar el cáncer de próstata. Se encuentran disponibles varios métodos de esta terapia, entre ellos la orquiectomía, en la que se extirpan los testículos, en los que se produce el 90% de los andrógenos. Otro método es la administración de análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), para reducir los niveles de andrógenos. Los análogos de LHRH disponibles comprenden leuprolido, nafarelina, goserelina, triptorelina e histrelina. También puede administrarse un antagonista de LHRH, tal como abarelix. El tratamiento con un agente antiandrógeno, que bloquea la actividad de andrógenos en el cuerpo, es otra terapia disponible. Dichos agentes comprenden flutamida, bicalutamida y nilutamida. Esta terapia típicamente se combina con la administración de análogos de LHRH o con una orquiectomía, que se denomina un bloqueo combinado de andrógenos (CAB). La quimioterapia puede resultar apropiada en el caso de que un tumor de próstata se haya extendido fuera de la glándula prostática y el tratamiento hormonal no resulte efectivo. Pueden administrarse fármacos anticáncer para lentificar el crecimiento del cáncer de próstata, para reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida.

Se dan a conocer en la presente memoria métodos para tratar la leucemia, que comprenden la administración de las composiciones de pureza elevada de fórmula 1. Las opciones de tratamiento para la leucemia (que pueden proporcionarse a un paciente conjuntamente con la administración de las composiciones de pureza elevada de fórmula 1) comprenden, únicamente a título de ejemplo, inmunoterapia, radioterapia, quimioterapia, trasplante de células madre de médula ósea o sanguíneas periféricas, o una combinación de los mismos. La radioterapia incluye la radiación de haz externo y puede presentar efectos secundarios. Pueden utilizarse fármacos anticáncer en quimioterapia para el tratamiento de la leucemia. La terapia de anticuerpos monoclonales puede utilizarse para tratar los pacientes de AML. Pueden unirse moléculas pequeñas o compuestos químicos radioactivos a dichos anticuerpos antes de la administración en el paciente con el fin de proporcionar un medio para eliminar las células leucémicas del cuerpo. El anticuerpo monoclonal, el gemtuzumab o la ozogamicina, que se une a CD33 sobre las células de AML, puede utilizarse para el tratamiento de los pacientes de AML que no pueden tolerar los regímenes de quimioterapia anteriores. Puede utilizarse el trasplante de células madre de médula ósea o sanguíneas periféricas para tratar los pacientes de AML. Algunos posibles procedimientos de trasplante son un trasplante alogénico o un trasplante autólogo.

Se dan a conocer en la presente memoria métodos y composiciones para tratar el cáncer de cabeza y cuello, que comprenden la administración de las composiciones de pureza elevada de fórmula 1. Las opciones de tratamiento para el cáncer de cabeza y cuello (que pueden proporcionarse al paciente conjuntamente con la administración de las composiciones de pureza elevada de fórmula 1) comprenden, únicamente a título de ejemplo, cirugía, radiación, quimioterapia, terapia de modalidades combinadas, terapia génica, sola o en una combinación de los mismos.

MÉTODO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Se dan a conocer en la presente memoria métodos para tratar las enfermedades cardiovasculares. La enfermedad cardiovascular presenta dos componentes principales: las enfermedades del corazón (cardio) y las enfermedades de los vasos sanguíneos (vascular).

Enfermedad arterial coronaria

Éstas son enfermedades de las arterias que suministran sangre al músculo del corazón. En ocasiones conocidas como CAD, la enfermedad arterial coronaria es la forma más común de enfermedad cardíaca en las naciones industrializadas y claramente la causa principal de ataques de corazón. La enfermedad arterial coronaria implica generalmente que se ha dificultado el flujo sanguíneo por las arterias. El modo más común por el que se desarrollan estas obstrucciones es una afección denominada aterosclerosis, un tipo de enfermedad vascular en gran medida prevenible. Estas arterias, cuyo revestimiento interno normalmente es liso, pueden atascarse lentamente con masas de grasas, colesterol y otros materiales, denominadas placas ateroscleróticas. Como resultado, se ahoga el suministro de sangre, con el oxígeno y nutrientes que transporta, que llega al músculo del corazón (isquemia miocárdica). Se produce dolor torácico (angina de pecho), por ejemplo, cuando la demanda de oxígeno del músculo cardíaco excede el suministro de oxígeno debido a dicho estrechamiento de las arterias coronarias. Cuando el desequilibrio en el suministro de oxígeno dura más de unos cuantos minutos, se inicia la muerte del músculo cardíaco, provocando un ataque de corazón (infarto de miocardio). Esto puede producirse sin síntomas (ataque de corazón silencioso), especialmente en personas con diabetes. Además, la falta de sangre, incluso breve, puede conducir a graves trastornos del ritmo cardíaco, conocidos como arritmias o disrritmias. La enfermedad arterial coronaria incluso puede provocar muerte súbita debida a una arritmia sin ningún aviso previo. Un ataque de corazón, por ejemplo, puede conducir a insuficiencia cardíaca congestiva, y ambas afecciones son tipos de enfermedad cardiovascular. Otras enfermedades cardiovasculares son, únicamente a título de ejemplo, cardiomiopatía, enfermedad cardíaca valvular, enfermedad pericárdica, enfermedad cardíaca congénita e insuficiencia cardíaca congestiva.

Las enfermedades de los vasos sanguíneos comprenden, únicamente a título de ejemplo, presión sanguínea elevada, aneurismas, enfermedad arterial oclusiva, vasculitis y trombosis venosa.

Enfermedad arterial periférica (PAD)

5 En la PAD, se acumulan los depósitos grasos en el revestimiento interno de las paredes arteriales. Estos bloqueos restringen la circulación sanguínea, principalmente en arterias que conducen a los riñones, estómago, brazos, piernas y pies. En los estadios tempranos, un síntoma habitual son los calambres o la fatiga de las piernas y los glúteos durante la actividad. Estos calambres desaparecen cuando la persona permanece en reposo. A esto se le denomina "claudicación intermitente". Las personas con PAD con frecuencia presentan acumulación grasa en las arterias del corazón y el cerebro. Debido a esta asociación, las personas con PAD presentan un riesgo mayor de muerte por ataque de corazón e ictus. Los tratamientos comprenden, únicamente a título de ejemplo, medicinas para ayudar a mejorar la distancia de caminata, agentes antiplaquetarios y agentes reductores del colesterol (estatinas). Puede resultar necesaria la angioplastia o la cirugía.

Enfermedad de los injertos de vena sávena

15 Esta expresión se refiere al estrechamiento, localizado o difuso, del segmento de la vena sávena que se ha utilizado como injerto de derivación. Los estudios seriados de seguimiento de pacientes que han sido sometidos a cirugía de derivación han demostrado que hasta el 10 por ciento de los injertos de vena se encuentran ocluidos en el momento del alta hospitalaria, lo que se incrementa al 20 por ciento al final del primer año posoperatorio. Con el tiempo, se produce un desarrollo continuo de la enfermedad y una progresión de la misma, de manera que transcurridos 10 años, únicamente un tercio de los injertos de vena que no se encontraban ocluidos tras un año se encuentran libres de enfermedad significativa. Resulta necesaria una reoperación en aproximadamente 20 por ciento de los pacientes tras 10 años. Los tratamientos comprenden, únicamente a título de ejemplo, la terapia médica, la cirugía y la angioplastia.

25 Los métodos dados a conocer en la presente memoria pueden proporcionar un efecto beneficioso para los pacientes que sufren de las enfermedades mencionadas anteriormente, mediante la administración de un compuesto de fórmula 1 o una combinación de administración de un compuesto de fórmula 1 y por lo menos un tratamiento identificado en los párrafos anteriores, incluyendo, únicamente a título de ejemplo, cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia de trasplante o similares. La elección de la terapia que puede coadministrarse con las composiciones dadas a conocer en la presente memoria dependerá, en parte, de la afección bajo tratamiento. Por ejemplo, para el tratamiento del cáncer, puede utilizarse un compuesto de fórmula 1 en combinación con radioterapia, terapia de anticuerpos monoclonales, quimioterapia, trasplante de médula ósea, terapia génica, inmunoterapia, o una combinación de los mismos. A título de otro ejemplo, para el tratamiento de CAD o PAD, puede utilizarse un compuesto de fórmula 1 en combinación con cirugía, radioterapia, quimioterapia o terapia de trasplante.

FORMULACIONES, VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS EFECTIVAS

40 Otro aspecto dado a conocer en la presente memoria se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones farmacéuticas pueden utilizarse para tratar cáncer o una enfermedad cardiovascular en los métodos descritos en la presente memoria.

45 Los compuestos de fórmula 1 pueden proporcionarse en forma de profármaco y/o permitirse que se interconviertan en compuesto de fórmula 1 *in vivo* tras la administración. Los compuestos de fórmula 1 y/o su profármaco, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse para desarrollar una formulación para la utilización en los métodos dados a conocer en la presente memoria. Además, en algunas formas de realización, el compuesto puede utilizarse en combinación con otro u otros compuestos o en otra u otras formas. El compuesto de fórmula 1 puede formularse en la misma unidad de dosificación, por ejemplo en una crema, formulación adecuada por vía intravenosa, solución, supositorio, comprimido o cápsula.

50 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos dados a conocer en la presente memoria, y que no resultan biológicamente, o de otro modo, no deseables. Por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable no interfiere con el efecto beneficioso del compuesto dado a conocer en la presente memoria para el tratamiento del cáncer.

55 Las sales típicas comprenden, únicamente a título de ejemplo, sales formadas mediante la mezcla de un compuesto de fórmula 1 en un tampón apropiado, tal como tampón fosfato, o pasando un compuesto de fórmula 1 por una columna de intercambio iónico apropiada. Además, en el caso de que los compuestos dados a conocer en la presente memoria contengan un grupo carboxi u otro grupo ácido, pueden convertirse en una sal de adición farmacéuticamente aceptable con bases inorgánicas u orgánicas. Los ejemplos de bases adecuadas comprenden, únicamente a título de ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, amonio, trometamina, meglumina, ciclohexilamina, diclohexilamina, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina.

65 Las composiciones de pureza elevada de fórmula 1 pueden administrarse en una única dosis o en múltiples dosis mediante cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes que presentan utilidades similares, por

ejemplo tal como se describe en las patentes y solicitudes de patente incorporadas como referencia anteriormente, incluyendo las vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica, mediante inyección intraarterial, por vías intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica, en forma de inhalante, o mediante un dispositivo impregnado o recubierto, tal como un *stent*, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en una arteria.

Un modo de administración es el parenteral, incluyendo, a título de ejemplo, la inyección. Entre las formas en las que pueden incorporarse las composiciones de pureza elevada de fórmula 1 para la administración mediante inyección se incluyen las suspensiones acuosas o aceitosas, o las emulsiones con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de cacahuete, así como elixires, manitol, dextrosa o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares. También se utilizan convencionalmente soluciones acuosas en solución salina. También puede utilizarse etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido y similares (y mezclas adecuadas de los mismos), derivados de ciclodextrina y aceites vegetales. Puede mantenerse la fluidez correcta, por ejemplo, mediante la utilización de un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de una dispersión y mediante la utilización de surfactantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede conseguirse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares.

Se preparan soluciones inyectables estériles mediante la incorporación de composiciones de pureza elevada de fórmula 1 en la cantidad necesaria en el solvente apropiado con diversos otros ingredientes tal como se ha indicado anteriormente, según resulte necesario, seguido de la esterilización mediante filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación de las diversas composiciones de pureza elevada esterilizadas de fórmula 1 en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de entre los mencionados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación son técnicas de secado al vacío y secado por congelación, proporcionando unos polvos de las composiciones de pureza elevada de fórmula 1 más cualquier ingrediente deseado adicional a partir de una solución previamente esterilizada mediante filtración del mismo.

Las composiciones de pureza elevada de fórmula 1 pueden impregnarse en un *stent* mediante difusión, por ejemplo, o recubrirse sobre el *stent*, tal como en forma de gel, por ejemplo utilizando procedimientos conocidos por el experto en la materia a partir de la presente exposición.

La administración oral es otra vía de administración de las composiciones de pureza elevada de fórmula 1. Entre las formas de realización se incluyen la administración oral mediante cápsula o comprimidos de recubrimiento entérico, o similares, que previenen la degradación de las composiciones de pureza elevada de fórmula 1 en el estómago. Durante la preparación de las composiciones farmacéuticas que incluyen por lo menos una composición de pureza elevada de fórmula 1, el principio activo habitualmente se encuentra diluido con un excipiente y/o incluido dentro de dicho portador, que puede encontrarse en forma de una cápsula, sobre, papel u otro recipiente. En el caso de que el excipiente sirva de diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido (tal como anteriormente), que actúe como vehículo, portador o medio para las composiciones de pureza elevada de fórmula 1. De esta manera, las composiciones pueden encontrarse en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, cápsulas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (tal como un sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta 10% en peso de las composiciones de pureza elevada de fórmula 1, cápsulas de gelatina blanda y dura, soluciones inyectables estériles y polvos empaquetados estériles.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados comprenden lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones además pueden incluir agentes lubricantes, tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes, tales como metilbenzoatos y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes y agentes saborizantes.

Las composiciones de pureza elevada de fórmula 1 pueden formularse de manera que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada de las composiciones de pureza elevada de fórmula 1 tras la administración en el paciente mediante procedimientos conocidos de la técnica. Entre los sistemas de administración de fármaco de liberación controlada se incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen reservorios recubiertos de polímero o formulaciones de matriz de fármaco-polímero. Se proporcionan ejemplos de sistemas de liberación controlada en las patentes US nº 3.845.770, nº 4.326.525, nº 4.902.514 y nº 5.616.345. Otra formulación para la utilización en los métodos descritos en la presente memoria utiliza dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Dichos parches transdérmicos pueden utilizarse para proporcionar una infusión continua o discontinua de las composiciones de pureza elevada de fórmula 1 en cantidades controladas; ver, por ejemplo, las patentes US nº 5.023.252, nº 4.992.445 y nº 5.001.139. Dichos parches pueden construirse para la administración continua, pulsátil o a demanda de los agentes farmacéuticos.

Las composiciones se formulan opcionalmente en una forma de dosificación unitaria. La expresión "forma o formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, asociados a un excipiente farmacéutico adecuado (por ejemplo un comprimido, una

cápsula o una ampolla). Las composiciones de pureza elevada de fórmula 1 resultan efectivos en un amplio intervalo de dosis y se administran generalmente en una cantidad farmacéuticamente efectiva. Para la administración oral, cada unidad de dosificación contiene entre 10 mg y 2 g de una composición de pureza elevada de fórmula 1, y para la administración parenteral, entre 10 y 700 mg de una composición de pureza elevada de fórmula 1, incluyendo aproximadamente 350 mg. La cantidad del compuesto realmente administrada será determinada por un médico, a partir de las circunstancias relevantes, entre ellas la afección que debe tratarse, la vía de administración seleccionada, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

Para la preparación de composiciones sólidas tales como comprimidos, la composición de pureza elevada de fórmula 1 se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de una composición de pureza elevada de fórmula 1. Al referirse a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se hace referencia a que el principio activo se dispersa uniformemente en toda la composición de manera que puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente efectivas, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.

Los comprimidos o píldoras indicados en la presente memoria pueden encontrarse recubiertos o de otro modo, formando un compuesto, con el fin de proporcionar una forma de dosificación que presenta la ventaja de una acción prolongada, o la protección frente a las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una dosis interna y un componente de dosis externo, encontrándose éste último en forma de una cubierta sobre la primera. Los dos componentes pueden separarse mediante una capa entérica que sirve para resistir la degradación en el estómago y para permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Puede utilizarse una diversidad de materiales para dichas capas entéricas o recubrimientos, incluyendo dichos materiales varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con dichos materiales, tales como shellac, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las composiciones para inhalación o insuflado comprenden soluciones o suspensiones en solventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados tal como se indica en la presente memoria. Dichas composiciones se administran mediante la vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones en solventes farmacéuticamente aceptables pueden nebulizarse mediante la utilización de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden inhalarse directamente a partir del dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede conectarse a una mascarilla de tipo tienda facial o a un respirador de presión positiva intermitente. Las composiciones pueden administrarse en solución, suspensión o polvos, por vía oral o nasal, a partir de dispositivos que administran la formulación de un modo apropiado.

La dosis específica variará según la composición de pureza elevada particular de fórmula 1 que se seleccione, el régimen de dosificación que deba seguirse y la energía o agente terapéutico particular con el que se administre, utilizando dosis comprendidas en el intervalo de entre aproximadamente 0,01 mg/kg por tratamiento y hasta aproximadamente 100 mg/kg por tratamiento, preferentemente entre aproximadamente 0,1 mg/kg por tratamiento y aproximadamente 50 mg/kg por tratamiento. Existen diferencias específicas en la dosimetría más efectiva según los ligandos apicales seleccionados, debido al amplio rango de propiedades disponibles, tales como solubilidades, propiedades de liofilicidad, menor toxicidad y estabilidad mejorada.

Administración para la terapia fotodinámica

A título de ejemplo, puede administrarse una composición de pureza elevada de fórmula 1, que presenta lutecio como metal en la texafirina, en solución, opcionalmente en manitol USP al 5%. Se utilizan dosis de aproximadamente 1,0 a 2,0 mg/kg, alcanzando a aproximadamente 4,0 a 70 mg/kg, incluyendo 3,0 mg/kg, aunque en algunos casos la dosis máxima tolerada puede ser más elevada, por ejemplo aproximadamente 5 mg/kg. La texafirina se administra mediante inyección intravenosa, seguido de un periodo de espera de entre tan sólo unos cuantos minutos y aproximadamente 3 horas, llegando a aproximadamente 72 ó 96 horas (dependiendo del tratamiento realizado) con el fin de facilitar la incorporación intracelular y la eliminación del plasma y matriz extracelular previamente a la administración de fotoirradiación.

Los niveles de dosis para determinados usos pueden encontrarse comprendidos en el intervalo de entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg administrados en una sola dosis o en múltiples dosis (por ejemplo antes de cada fracción de fotoirradiación). El intervalo de dosis inferior resultaría aplicable, por ejemplo, a la inyección intraarterial o para *stents* impregnados.

El periodo de tiempo óptimo entre la administración de composiciones de pureza elevada de fórmula 1 y el tratamiento lumínico puede variar según el modo de administración, la forma de administración y el tipo de tejido diana. Típicamente, las composiciones de pureza elevada de fórmula 1 persisten durante un periodo de minutos a horas, según la composición de pureza elevada de fórmula 1, la formulación, la dosis, la tasa de infusión, así como el tipo de tejido y el tamaño del mismo.

Al utilizar la terapia fotodinámica, se trata un área diana con luz, por ejemplo de aproximadamente $740 \pm 16,5$ nm.

Tras administrar la composición de pureza elevada fotosensibilizadora de fórmula 1, el tejido bajo tratamiento se fotoirradia a una longitud de onda similar a la absorbancia de la composición de pureza elevada de fórmula 1, habitualmente entre aproximadamente 440 y 540 nm o entre aproximadamente 700 y 800 nm, o entre aproximadamente 450 y 520 nm, o entre aproximadamente 720 y 780 nm, o entre aproximadamente 460 y 500 nm, o entre aproximadamente 725 y 760 nm. La fuente lumínica puede ser un láser, un diodo emisor de luz, o luz filtrada procedente de, por ejemplo, una lámpara de xenón, y la luz puede administrarse tópicamente, endoscópicamente o intersticialmente (mediante, por ejemplo, una sonda de fibra óptica), o intraarterialmente. En una forma de realización, la luz se administra utilizando un sistema de administración de lámpara de hendidura. La fluencia e irradiancia durante el tratamiento de fotoirradiación puede variar según el tipo de tejido, la profundidad del tejido diana y la cantidad de líquido o sangre suprayacente. Por ejemplo, puede administrarse una energía lumínica total de aproximadamente 100 J/cm² a una potencia de 200 mW a 250 mW, dependiendo del tejido diana.

Administración con fármacos quimioterapéuticos

Las composiciones de pureza elevada de fórmula 1 pueden administrarse antes, simultáneamente o después de la administración de uno o más fármacos quimioterapéuticos. La composición de pureza elevada de fórmula 1 puede administrarse en una sola dosis, o puede administrarse en dos o más dosis separadas por un periodo de tiempo. La composición de pureza elevada de fórmula 1 puede administrarse concurrentemente, o entre aproximadamente 1 minuto y aproximadamente 12 horas después de la administración de un fármaco quimioterapéutico, preferentemente después de entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 5 horas, más preferentemente después de entre aproximadamente 4 y 5 horas. El protocolo de dosificación puede repetirse, entre una y tres veces, por ejemplo. Un periodo de tiempo que ha tenido éxito *in vivo* es la administración de una composición de pureza elevada de fórmula 1 entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 5 horas después de la administración de un agente quimioterapéutico, llevando a cabo el protocolo una vez por semana durante tres semanas. La administración puede ser una inyección intraarterial, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, oral, tópica o mediante un dispositivo, tal como un *stent*.

La administración de una composición de pureza elevada de fórmula 1 y un fármaco quimioterapéutico en el sujeto puede llevarse a cabo antes, simultáneamente o después de la intervención vascular. El método puede iniciarse aproximadamente acompañando una intervención vascular, tal como un procedimiento angioplástico, por ejemplo. Pueden realizarse tratamientos múltiples o únicos previos, simultáneos o posteriores al procedimiento. La expresión "aproximadamente acompañando una intervención vascular" se refiere a un periodo de tiempo dentro del ámbito de los efectos de la intervención vascular. Típicamente, una dosis inicial de una composición de pureza elevada de fórmula 1 y un fármaco quimioterapéutico se realizará entre 6 y 12 horas después de la intervención vascular, preferentemente en las 6 horas posteriores. Las dosis de seguimiento pueden realizarse a intervalos semanales, quincenales o mensuales. El diseño de los protocolos concretos dependerá del sujeto individual, del estado del sujeto, del diseño de los niveles de dosis y del criterio del médico responsable.

Administración para la sensibilización a la radiación

Las composiciones de pureza elevada de fórmula 1 en las que el metal es el gadolinio pueden administrarse en una solución que contiene aproximadamente 2 mM del compuesto de fórmula 1, opcionalmente en manitol USP al 5%/agua (solución estéril y no pirogénica); en una composición adicional o alternativa, la solución contiene aproximadamente 2,2 mM del compuesto de fórmula 1 (además de otros componentes indicados en la presente memoria). Se han administrado dosis de 0,1 mg/kg hasta incluso aproximadamente 29,0 mg/kg, preferentemente pueden utilizarse dosis de entre aproximadamente 3,0 y aproximadamente 15,0 mg/kg (para un volumen de entre aproximadamente 90 y 450 ml), opcionalmente con premedicación utilizando antieméticos en el caso de una dosificación superior a aproximadamente 6,0 mg/kg. El compuesto se administra mediante infusión intravenosa durante un periodo de tiempo de aproximadamente 5 a 10 minutos, seguido de un periodo de espera de entre aproximadamente 2 y 5 horas para facilitar la incorporación intracelular y la eliminación del plasma y de la matriz extracelular previamente a la administración de radiación.

Al utilizar radioterapia del cerebro completo, puede administrarse un curso de 30 Gy en diez (10) fracciones durante días consecutivos, excluyendo fines de semana y festivos. En el tratamiento de las metástasis cerebrales, se administra terapia de megavoltios de radiación en el cerebro completo mediante teleterapia de ⁶⁰Co o un acelerador lineal de ≥ 4 MV con distancias al isocentro de por lo menos 80 cm, utilizando técnicas isocéntricas, campos laterales opuestos y exclusión de los ojos. Una tasa de dosificación mínima en el plano medio del cerebro en el eje central es de aproximadamente 0,5 Gy por minuto.

Las composiciones de pureza elevada de fórmula 1 utilizadas como sensibilizadores a la radiación pueden administrarse antes, simultáneamente o después de la administración de la radiación ionizante. La composición de pureza elevada de fórmula 1 puede administrarse en forma de una sola dosis, de infusión o puede administrarse en forma de dos o más dosis separadas por un intervalo de tiempo. En el caso de que la composición de pureza elevada de fórmula 1 se administre en forma de dos o más dosis, el intervalo de tiempo entre las administraciones de composición de pureza elevada de fórmula 1 puede ser de entre aproximadamente un minuto y varios días, entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 1 día, o entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 10

horas. El protocolo de dosificación puede repetirse, entre una y diez o más veces, por ejemplo. Los niveles de dosis para la sensibilización a la radiación pueden encontrarse comprendidos entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg administrados en una sola dosis o en múltiples dosis (por ejemplo antes de cada fracción de radiación). El intervalo de dosis inferior resultaría preferido para la inyección intraarterial o para *stents* impregnados.

La administración puede ser inyección intraarterial, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, oral, tópica o mediante un dispositivo impregnado o recubierto, tal como un *stent*, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en una arteria. En un aspecto de los métodos para el tratamiento descritos en la presente memoria, un paciente que presente restenosis o en riesgo de restenosis recibe la administración de una dosis de composición de pureza elevada de fórmula 1 a intervalos con cada dosis de fotoirradiación.

La administración de una composición de pureza elevada de fórmula 1 en el sujeto puede realizarse antes, durante o después de la intervención vascular, y tras la intervención se realiza la fotoirradiación. El método puede iniciarse antes, tal como entre aproximadamente 24 y 48 horas antes o aproximadamente acompañando la intervención vascular, por ejemplo. Pueden realizarse tratamientos múltiples o individuales antes, durante o después del procedimiento. La expresión "aproximadamente acompañando la intervención vascular" se refiere a un periodo de tiempo dentro del ámbito de los efectos de la intervención vascular. Típicamente, una dosis inicial de una composición de pureza elevada de fórmula 1 y luz se administrará en las 1 a 24 horas posteriores a la intervención vascular, preferentemente entre aproximadamente 5 y 24 horas después. Las dosis de seguimiento pueden realizarse a intervalos semanales, quincenales, mensuales o más prolongados. El diseño de los protocolos concretos dependerá del sujeto individual, del estado del sujeto, del diseño de los niveles de dosis y del criterio del médico responsable.

Administración para la terapia sonodinámica

La utilización de texafirinas en la terapia sonodinámica se describe en la solicitud de patente US nº de serie 09/111.148, convertida en solicitud de patente provisional US nº de serie 60/155.256, a partir de la que se presentó una continuación el 5 de enero de 2001, con la solicitud de patente US nº de serie 09/755.824, actualmente abandonada. La texafirina se administra antes de la administración de los ultrasonidos. La texafirina puede administrarse en forma de dosis única, o puede administrarse en forma de dos o más dosis separadas por un intervalo de tiempo. La administración parenteral es típica, incluyendo la inyección intravenosa e intrarterial. También pueden utilizarse otras vías de administración habituales.

Se generan ultrasonidos en un transductor de matriz lineal con enfoque, alimentado por un amplificador de potencia. El transductor puede presentar un diámetro y una curvatura esférica variables que permitan la regulación del enfoque de la salida de ultrasonidos. En la puesta en práctica de este método pueden utilizarse dispositivos de ultrasonidos terapéuticos disponibles comercialmente. La duración y frecuencia de onda, incluyendo el tipo de onda utilizada, pueden variar, y la duración preferente del tratamiento variará de caso a caso según el criterio del médico responsable. Tanto los patrones de modo de onda progresiva como los patrones de onda estable han tenido éxito en la generación de cavitación del tejido enfermo. Al utilizar ondas progresivas, el segundo armónico puede superponerse ventajosamente sobre la onda fundamental. Los tipos de ultrasonidos utilizados en dicho método son los ultrasonidos de baja intensidad, los ultrasonidos no térmicos, es decir, ultrasonidos generados con longitudes de onda comprendidas entre aproximadamente 0,1 MHz y 5,0 MHz y de intensidades de entre aproximadamente 3,0 y 5,0 W/cm².

En aplicaciones adicionales, el compuesto de fórmula 1 en el que M es Gd⁺³ pueden administrarse con NAD(P)H, ascorbato y otros agentes reductores bajo condiciones aproximadamente fisiológicas, llevando a la generación de especies de oxígeno reactivo. El agotamiento de dichos agentes reductores inhibe las rutas bioquímicas que *in vivo* utilizan agentes reductores para llevar a cabo la reparación de los daños producidos por las especies de oxígeno reactivo. Este tipo de método puede utilizarse para tratar el cáncer y las enfermedades cardiovasculares. Ver la patente US nº 6.825.186. La capacidad de las composiciones que comprenden un compuesto de fórmula 1 para catalizar la oxidación de dichos agentes reductores se espera que mejore con la mejora de la pureza de la composición; por lo tanto, las composiciones de pureza elevada descritas en la presente memoria se espera que resulten en efectividades catalítica y terapéutica mejoradas.

Aunque se han mostrado y descrito formas de realización en la presente memoria, resultará evidente para el experto en la materia que estas formas de realización se proporcionan únicamente a título de ejemplo. El experto en la materia podrá concebir numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin apartarse de la invención. Debe apreciarse que las diversas alternativas a las formas de realización descritas en la presente memoria pueden ser utilizadas en la puesta en práctica de la invención. Se pretende que las reivindicaciones, proporcionadas posteriormente, definan el alcance de la invención, y que los métodos y las estructuras comprendidas dentro del alcance de las reivindicaciones se encuentren comprendidos por las mismas.

Ejemplos

Todos los solventes y reactivos eran de calidad de grado reactivo, obtenidas comercialmente, y se utilizaron sin modificación.

5

Ejemplo 1Síntesis de un compuesto de fórmula 7 (x=3)

10 Se añadió una solución de compuesto de fórmula 8 (x=3, 74 g) en tetrahidrofurano (39 g) a una solución acuosa de hidróxido sódico (al 25%, 235 g), manteniendo la temperatura entre 0°C y 10°C (ver la figura 1). Resulta importante mantener la temperatura dentro de dicho intervalo. Se añadió una solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (TsCl, 78 g) en tetrahidrofurano (126 g) al compuesto de fórmula 8 durante 4 horas, también a una temperatura de entre 0°C y 10°C. Se agitó la mezcla de reacción durante un máximo de 90 minutos y se neutralizó mediante la adición de ácido hidrocórico diluido (al 33%, 115 g) a una temperatura de entre 0°C y 10°C. Se descartó la capa acuosa inferior y se lavó la capa orgánica dos veces con solución hipersalina (al 24%, 55 ml). La solución resultante de compuesto de fórmula 7 en tetrahidrofurano se utilizó directamente en la etapa siguiente.

15

Ejemplo 2

20

Síntesis de un compuesto de fórmula 5 (x=3, R₁=R₂=H)

Se mezclaron o-dihidroxibenceno (25 g), carbonato potásico (61 g) y la solución de compuesto de fórmula 7 (x=3) y se calentaron bajo reflujo hasta que quedó ≤0,5% de compuesto de fórmula 7 (24 a 28 horas) (ver la figura 1). Se filtró la mezcla de reacción y la torta de filtración se lavó dos veces con tetrahidrofurano (92 g). Los filtrados agrupados se concentraron bajo presión reducida y una temperatura de hasta 110°C. Se enfrió el residuo y se trató con una solución acuosa de hidróxido sódico (al 6,5%, 315 g) a una temperatura de entre 20°C y 30°C. Se añadió diclorometano (106 ml) y se agitó y separó la mezcla. La fase orgánica se lavó con agua (150 ml) y se destiló a sequedad hasta 100°C a presión atmosférica. El residuo se disolvió en ácido acético (~60 g) y se utilizó como solución de ácido acético en la etapa siguiente.

25

30

Ejemplo 3

35

Síntesis de un compuesto de fórmula 4 (x=3, R₁=R₂=H)

Se añadió una solución de compuesto de fórmula 5 (x=3, R₁=R₂=H) en ácido acético a ácido nítrico al 90% (580 g) a una temperatura de entre 0°C y 5°C. La reacción se agitó durante 30 a 60 minutos a esta temperatura, se inactivó a continuación mediante la adición de agua (620 ml) a una temperatura de entre 0°C y 10°C. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con diclorometano (265 ml seguido de 130 ml) y las fases orgánicas agrupadas se lavaron con una solución acuosa de hidróxido sódico (al 5%, aproximadamente 360 kg) a un pH de entre 5,5 y 8,5 y después con agua (350 ml). Se destiló el diclorometano bajo presión reducida y se sustituyó por IPA (50 g), que también se destiló, dejando el compuesto crudo de fórmula 4 en forma de aceite a una temperatura de entre 50°C y 60°C. El compuesto crudo de fórmula 4 se añadió lentamente a IPA (600 g) a una temperatura de entre 2°C y 6°C (parámetro crítico) y la mezcla se mantuvo a esta temperatura durante por lo menos 1 hora. El compuesto precipitado de fórmula 4 se filtró y se lavó con IPA frío. La torta húmeda se fundió a una temperatura de entre 50°C y 60°C y se repitió el procedimiento de cristalización. A continuación, se secó la torta húmeda a 25°C bajo presión reducida. RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,37 (6H, s, OCH₃), 3,53-3,56 (4H, m, grupo PEG), 3,62-3,64 (4H, m, grupo PEG), 3,65-3,67 (4H, m, grupo PEG), 3,71-3,74 (4H, m, grupo PEG), 3,92 (4H, t, grupo PEG), 4,31 (4H, t, grupo PEG), 7,49 (2H, s, aromático). RMN ¹³C CDCl₃): δ 58,93, 69,53, 70,01, 70,60, 70,69, 71,05, 71,94, 109,56, 136,73, 151,81. LC/MS (modo APCI), MH⁺: m/e 493,2. Análisis elemental: calculado para C₂₀H₃₂N₂O₁₂: C, 48,78; H, 6,55; N, 5,69. Observado: C, 48,77; H, 6,55; N, 5,54.

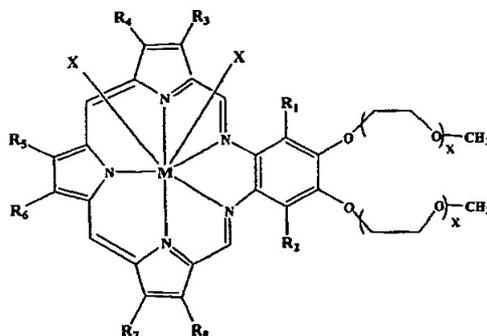
40

45

50

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende los compuestos de fórmula 1:



Fórmula 1

5

en la que:

M es Gd^{3+} o Lu^{3+} ;

10

cada X se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por OH^- , AcO^- , Cl^- , Br^- , I^- , F^- , $H_2PO_4^-$, ClO^- , ClO_2^- , ClO_3^- , ClO_4^- , HCO_3^- , HSO_4^- , NO_3^- , N_3^- , CN^- , SCN^- y OCN^- ;

R_4 y R_7 son C_3H_6OH ;

15

R_5 y R_6 son C_2H_5 ;

R_3 y R_8 son CH_3 ;

20

R_1 y R_2 son H,

cada x se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por 2, 3, 4, 5 y 6;

25

y un portador farmacéuticamente aceptable, en la que cada x es 3 en por lo menos 98,4% de los compuestos de fórmula 1 en la composición farmacéutica.

2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el portador farmacéuticamente aceptable resulta adecuado para la administración parenteral.

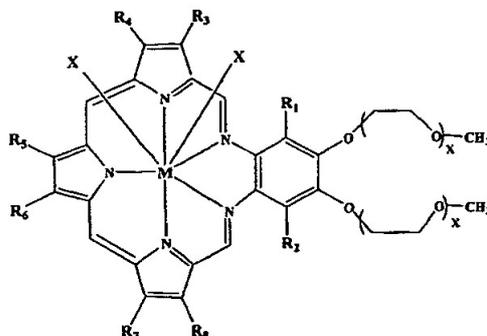
30

3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que cada X es AcO^- .

4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que cada x es 3 en por lo menos 99,3% de los compuestos de fórmula 1 en el producto farmacéutico.

35

5. Composición que comprende los compuestos de fórmula 1:



Fórmula 1

en la que:

M es Gd^{3+} o Lu^{3+} ;

cada X se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por OH^- , AcO^- , Cl^- , Br^- , I^- , F^- , H_2PO_4^- , ClO^- , ClO_2^- , ClO_3^- , ClO_4^- , HCO_3^- , HSO_4^- , NO_3^- , N_3^- , CN^- , SCN^- y OCN^- ;

- 5 R_4 y R_7 son $\text{C}_3\text{H}_6\text{OH}$;
 R_5 y R_6 son C_2H_5 ;
 R_3 y R_8 son CH_3 ;
- 10 R_1 y R_2 son H,
 cada x se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por 2, 3, 4, 5 y 6;
- 15 en la que cada x es 3 en por lo menos 98,4% de los compuestos de fórmula 1 en la composición.
6. Composición según la reivindicación 5, en la que cada x es AcO^- .
7. Composición según la reivindicación 5, en la que cada x es 3 en por lo menos 99,3% de los compuestos de fórmula 1 en la composición.
- 20 8. Composición según la reivindicación 5, para la utilización en un método para el tratamiento de un cáncer en un ser humano.
- 25 9. Composición según la reivindicación 8, que comprende además un portador farmacéuticamente aceptable que resulta adecuado para la administración parenteral.
10. Composición según la reivindicación 8, en la que cada x en la fórmula 1 es AcO^- .
- 30 11. Composición según la reivindicación 8, en la que cada x es 3 en por lo menos 99,3% de los compuestos de fórmula 1 en la composición.
12. Composición según la reivindicación 8, en la que el cáncer es el cáncer cerebral metastásico.
- 35 13. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, para la utilización en el tratamiento de un cáncer en un ser humano.
14. Composición según la reivindicación 13, en la que el cáncer es el cáncer cerebral metastásico.
- 40 15. Composición según la reivindicación 13 ó 14, para la administración parenteral.

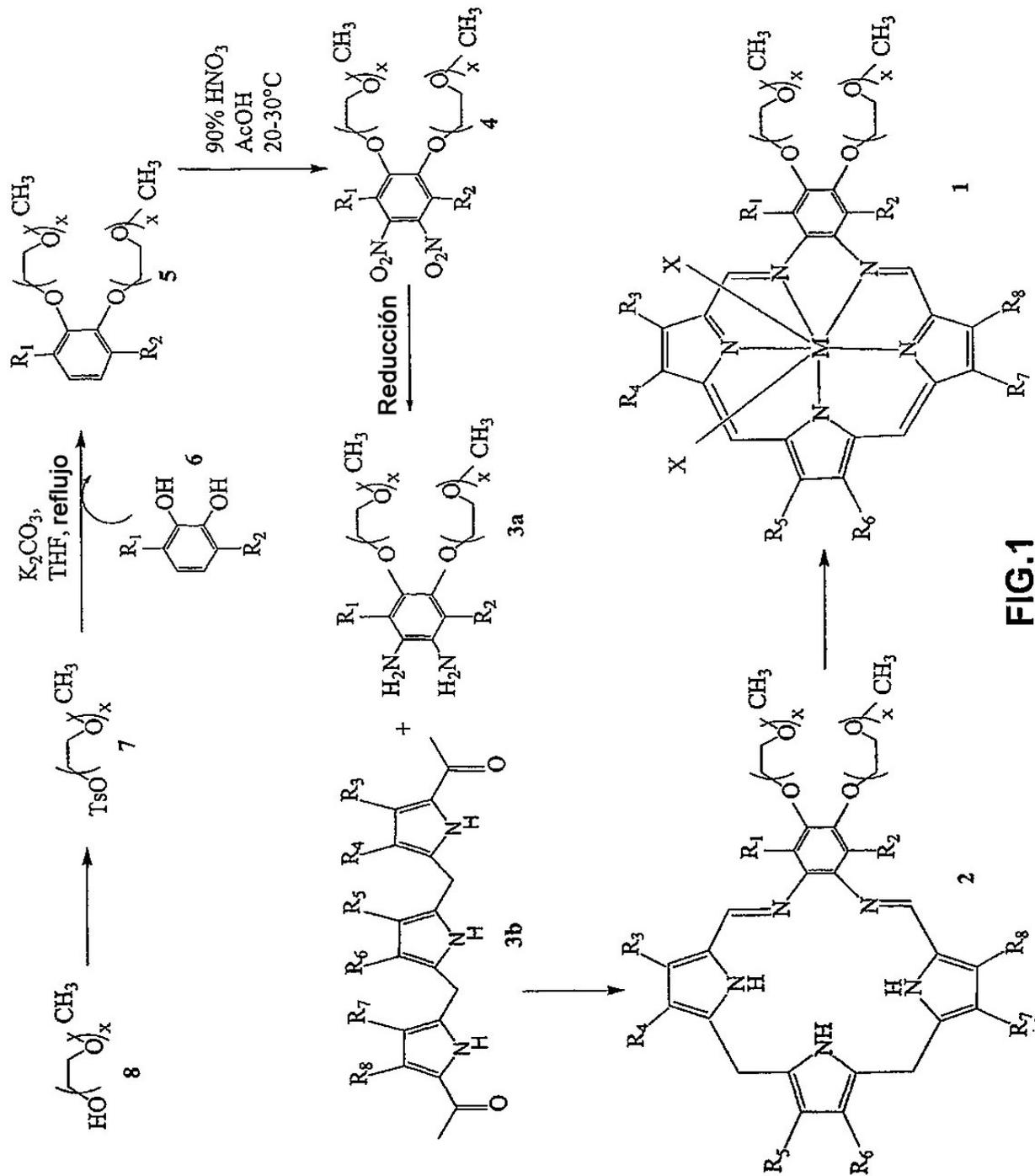


FIG.1

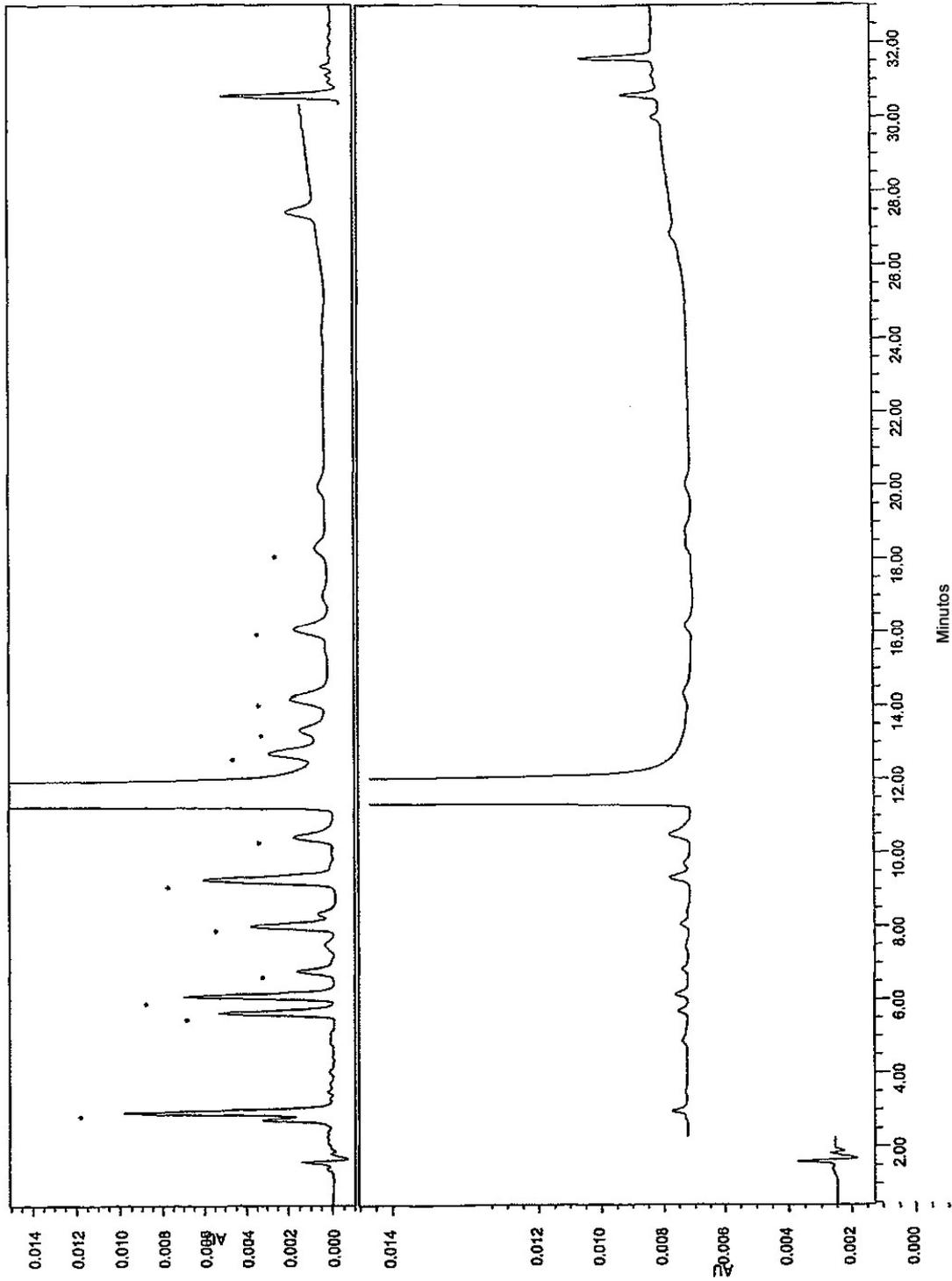


FIG. 2

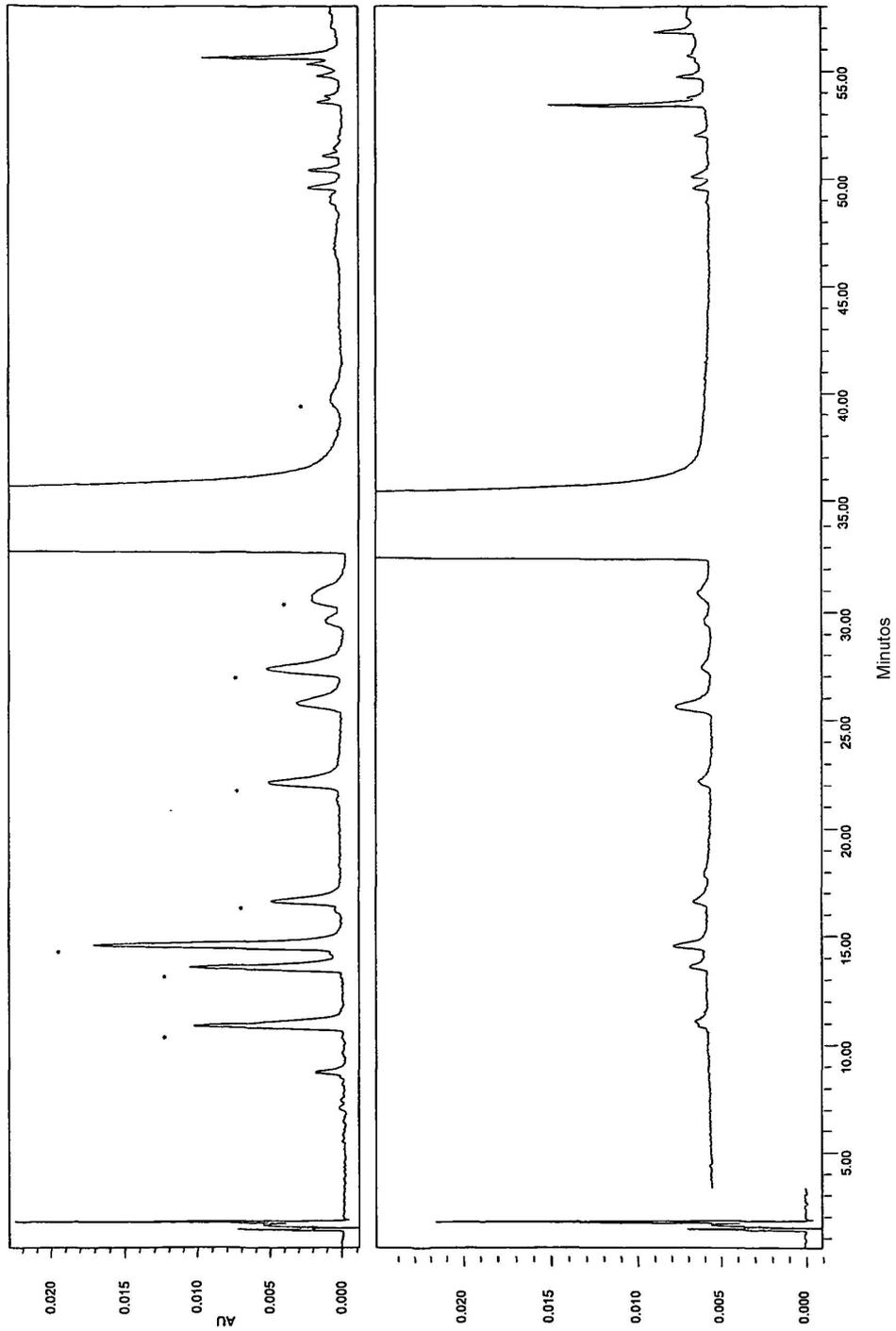


FIG. 3